倍半萜类化合物抗肝癌作用机制研究进展Δ

毛景欣[1,2*],杜　鑫[1,2],李　艳[1,2#](1.重庆医药高等专科学校科技产业发展中心,重庆　401331;2.毒性中药给药系统重庆市重点实验室,重庆　401331)

中图分类号　R285;O629.6+1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)03-0379-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.03.21

摘　要　肝癌作为世界上较为常见的实体器官恶性肿瘤之一,其在我国的发病率已攀升至第4位,病死率居第2位,严重威胁着人民的健康。萜类化合物是自然界中广泛存在的天然活性物质,其中倍半萜类化合物数量众多,它们展现出多种药理活性,如抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗病毒及抗氧化等。本文对倍半萜类化合物2015—2024年抗肝癌作用机制研究进展进行综述。结果显示,近10年文献报道了24种用于治疗肝癌的倍半萜类化合物,这些化合物通过抑制癌细胞增殖、诱导凋亡、阻止侵袭转移、调节免疫及增强抗耐药性等途径展现出治疗肝癌的潜力。这些机制主要涉及三大调控路径:磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路、核因子κB信号通路、线粒体途径。未来,需继续探索新的有较高研究价值的抗肝癌药物,深入分析多成分、多靶点、多途径协同抗肝癌的作用机制,并加速成品研发,以期在临床中广泛应用。

关键词　倍半萜类化合物;肝癌;药理作用;作用机制

Research progress on the mechanism of sesquiterpenoids against hepatocellular carcinoma

MAO Jingxin[1,2], DU Xin[1,2], LI Yan[1,2] (1. Technology Industry Development Center, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Toxic Traditional Chinese Medicine Administration System, Chongqing 401331, China)

ABSTRACT　As one of the most common solid organ malignant tumors in the world, hepatocellular carcinoma has climbed to the fourth place in incidence rate and the second place in mortality in China, which seriously threatens people's health. Terpenoids are natural active substances widely present in nature, among which sesquiterpenoids are numerous. They exhibit a variety of pharmacological activities, such as anti-tumor, antibacterial, anti-inflammatory, antiviral and antioxidant activities. This article reviews the research progress on the anti-hepatocellular carcinoma mechanism of sesquiterpenes from 2015 to 2024. The results showed that 24 sesquiterpenoids for the treatment of hepatocellular carcinoma have been reported in the literature in the past 10 years, and these compounds have shown potential in treating hepatocellular carcinoma by inhibiting cancer cell proliferation, inducing apoptosis, preventing invasion and metastasis, regulating immunity, and enhancing anti-drug resistance. The mechanism of anti-hepatocellular carcinoma mainly involves three regulatory pathways: phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway, nuclear factor kappa-B signaling pathway, and mitochondrial pathway. In the future, it is necessary to continue to explore new anti-hepatocellular carcinoma drugs with high research value, conduct in-depth analysis on the mechanism of synergistic anti-hepatocellular cancer effects of multiple components, targets, pathways, and accelerate the development of finished products in order to be widely used in clinical practice.

KEYWORDS　sesquiterpenoids; hepatocellular carcinoma; pharmacological action; mechanism

肝癌作为世界上较为常见的实体器官恶性肿瘤之一,其在我国的发病率已攀升至第4位,病死率居第2位,晚期患者的5年生存率极低(不足5%),严重威胁着人民的健康[1]。肝癌的成因复杂多样,包括肝炎病毒感染以及酒精、亚硝胺、黄曲霉素、某些化学致癌物的摄入等[2—3]。

当前研究聚焦于肝癌的一级预防及新药研发。尽管阿司匹林、索拉非尼、雷戈拉非尼、伦瓦替尼等药物在肝癌治疗中疗效佳,但以上诸药存在有效性有限、副作用显著及耐药性问题[4—5]。同时,化疗与免疫治疗虽为常规疗法,但其毒副作用仍不容忽视。相比之下,天然产物因毒性低、副作用小,为患者提供了更优的治疗备选方案[6],在肝癌治疗领域展现出独特优势。随着技术进步,植物成分测定及药物开发应用日益成熟。萜类化合物作为活性天然产物,为药物发现提供了丰富候选[7]。萜类化合物根据其化学结构可分为几个亚类,包括半萜类、单萜类、倍半萜类、二萜类、酯萜类、三萜类等。其中,倍半萜类作为分布最多的一类,可根据结构碳环数

Δ **基金项目**　重庆市自然科学基金面上项目(No.CSTB2023-NSCQ-MSX0393)

* **第一作者**　博士。研究方向:生物药学。E-mail:2230040@cqmpc.edu.cn

\# **通信作者**　副教授。研究方向:中药成分分析及药理作用机制。E-mail:10864@cqmpc.edu.cn

量分为无环、单环、双环、三环、四环型倍半萜等；也可根据构成环的碳原子数分为五元环、六元环、七元环倍半萜等；还可根据含氧基团不同分为倍半萜醇、倍半萜酮、倍半萜内酯等[8]。多项研究表明，倍半萜在抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化等方面具有潜在的治疗作用[9—11]，且有更多新的成分及生理活性待发掘。关于倍半萜类化合物在肝癌中的应用研究很多，但仍缺乏对其治疗应用的系统分析。

1 各类倍半萜类化合物的基本信息

本文整理了2015－2024年倍半萜类化合物治疗肝癌的作用机制研究进展并对其进行综述。最终，确定24个倍半萜类化合物。化合物名称、来源、分子式、相对分子质量见表1。

表1 24个倍半萜类化合物的基本信息

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量	化合物来源
1	莪术醇	$C_{15}H_{24}O_2$	260	姜科姜黄属莪术
2	南牡蒿素G7	$C_{26}H_{36}O_6$	516	菊科蒿属南牡蒿
3	柳杉二醇	$C_{15}H_{28}O_2$	260	木兰科厚朴属厚朴
4	花姜酮	$C_{15}H_{22}O$	236	姜科姜属红球姜
5	苍术酮	$C_{15}H_{20}O$	236	菊科苍术属茅苍术、北苍术、关苍术、白术根茎
6	lavandiolide H	$C_{30}H_{38}O_6$	494	菊科蒿属暗绿蒿、野艾蒿
7	异土木香内酯	$C_{15}H_{20}O_2$	252	菊科旋覆花属土木香干燥根
8	去氢木香内酯	$C_{15}H_{18}O_2$	248	菊科藏木香
9	木香烃内酯	$C_{15}H_{20}O_2$	216	菊科广木香干燥根
10	旋覆花内酯	$C_{17}H_{24}O_5$	332	菊科旋覆花属旋覆花
11	bigelovin	$C_{17}H_{20}O_5$	324	菊科旋覆花属旋覆花
12	narjatamolide	$C_{19}H_{24}O_4$	316	缬草科甘松属甘松根及根茎
13	小白菊内酯	$C_{15}H_{20}O_3$	268	菊科菊属小白菊
14	乌心石内酯	$C_{15}H_{20}O_3$	268	木兰科含笑属含笑或蔷薇科蔷薇属白金兰木香
15	DMAMCL	$C_{17}H_{28}ClNO_3$	339	木兰科含笑属含笑
16	去氧地胆草素	$C_{19}H_{20}O_6$	364	菊科地胆草属地胆草
17	scabertopinolide G	$C_{20}H_{22}O_7$	397	菊科地胆草属地胆草
18	santamarine	$C_{15}H_{20}O_3$	268	菊科云木香属云木香
19	hemistepsin A	$C_{19}H_{20}O_6$	352	菊科泥胡菜属泥胡菜
20	苍耳亭	$C_{15}H_{18}O_3$	264	菊科苍耳属苍耳
21	artemiprincepsolides A	$C_{30}H_{38}O_6$	539	菊科蒿属魁蒿
22	carpespene A	$C_{15}H_{18}O_3$	264	菊科天名精属贵州天名精
23	顺式-橙花叔醇	$C_{15}H_{26}O$	222	天然品存在于苦橙花油、秘鲁香脂油等精油中
24	茅术醇	$C_{15}H_{26}O$	222	菊科苍术属茅苍术、北苍术、关苍术、白术根茎

DMAMCL：二甲基氨基含笑内酯（dimethylaminomicheliolide）。

2 倍半萜类化合物抗肝癌的作用机制

2.1 环型倍半萜类化合物

2.1.1 莪术醇

莪术醇是从莪术中分离得到的化合物，通过调节肝癌中异常表达的小分子核糖核酸，影响肝癌的发展[12]。研究表明，莪术醇能抑制促癌基因*miR-21*表达，发挥抗肝癌作用[13]。此外，莪术醇还通过显著增加肝癌细胞中人*PTEN*（第10号染色体缺失的磷酸酶）基因的表达，降低肝癌细胞中DJ-1蛋白（*PARK7*基因编码的属于肽酶C56的蛋白质家族成员之一）、磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）的表达，抑制细胞增殖，促进细胞凋亡，且药效与作用时间和剂量相关[14]。

2.1.2 南牡蒿素G7

南牡蒿中分离出的南牡蒿素G7能抑制人肝癌细胞HepG2的细胞迁移与侵袭并诱导凋亡，通过下调细胞分裂周期2激酶（cell division cycle 2，Cdc2）和磷酸化Cdc2蛋白表达导致G_2/M期阻滞。此外，南牡蒿素G7还靶向血小板衍生生长因子受体α，影响蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/信号转导及转录活化因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路[15]。

2.1.3 柳杉二醇

从传统中药厚朴中提取的天然倍半萜衍生物柳杉二醇，通过增强预激活的未折叠蛋白反应和激活沉默的神经生长因子诱导的基因B（nerve growth factor-induced gene B，Nur77），展现出治疗肝癌的潜力。机制上，Nur77响应内质网应激1α-调节凋亡信号激酶1-c-Jun氨基末端激酶信号并转移至线粒体，引发线粒体膜电位下降[16]。柳杉二醇加剧的内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）与线粒体功能障碍导致活性氧细胞毒性产物增多；值得注意的是，Nur77为柳杉二醇的分子靶点，为开发新型抗肝癌药物奠定了基础[16]。

2.2 倍半萜酮类化合物

酮是由羰基（C＝O）连接2个官能团（R和R′）构成的有机化合物。倍半萜类通常含15个碳原子，而碳原子数介于10～15之间的结构，因特征相似也被归入此类。研究显示，含α、β不饱和酮的倍半萜展现出显著的抗肿瘤活性[17]。

2.2.1 花姜酮

花姜酮是从红球姜中分离出来的化合物，作为蛇麻烷倍半萜的代表，其已被证实可通过阻断PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）、STAT3信号通路，导致G_2/M细胞周期停滞，进而抑制肝癌细胞增殖[18]。此外，花姜酮还能剂量依赖性地降低基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）、血管内皮生长因子及其受体蛋白表达，有效抑制肝癌细胞HepG2的增殖与迁移[19]。

2.2.2 苍术酮

从苍术与白术中提取的苍术酮，对HepG2、SMCC-7721、MHCC97H等肝癌细胞株展现出显著的抑制增殖与促进凋亡作用[20]。研究表明，苍术酮通过降低线粒体膜电位、提升活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平、抑制B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）表达及促进Bcl-2关联X蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）与胱天蛋白酶（caspase）-3活化，诱导肝癌细胞经线粒体途径凋亡。此外，苍术酮还能阻碍上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）进程，下调MMP-2、MMP-9表达，有效抑制肝癌细胞迁移、侵袭及肿瘤生长，并在体内对EMT过程发挥抑制作用——具体而言，苍术酮处理后，HepG2细胞增殖减弱，凋亡率上升，其侵袭与迁移能力显著下降[21]。体外实验进一步揭

示，苍术酮通过调节胸腺生成素反义转录本1与人含卷曲螺旋域蛋白183反义RNA1表达，有效遏制肝癌细胞的侵袭与迁移[22]。

2.3 倍半萜内酯类化合物

倍半萜内酯是倍半萜类化合物中研究最为深入的成分，其化学结构基于15个碳原子骨架，包含3个环状异戊二烯单元和1个独特的五元内酯环（γ-内酯基团）[23]，该结构赋予了倍半萜内酯多样的生物学功能。根据羧基骨架、取代基种类与位置的不同，倍半萜内酯可被细分为吉马内酯、愈创木内酯、伪愈创木内酯、桉烷内酯、榄香烷内酯等。近年来，研究发现，具有抗肿瘤作用的倍半萜内酯主要源自青蒿素类、土木香内酯类、地胆草内酯类、鹅不食草内酯类、小白菊内酯类等天然资源[8]。

2.3.1 lavandiolide H

从暗绿蒿里提取的lavandiolide H导致HepG2细胞在G_2/M期阻滞并促使细胞凋亡，下调Bcl-2原癌基因，并上调裂解的聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶1[poly（ADP-ribose）polymerase-1，PARP-1]表达[24]。

2.3.2 异土木香内酯

土木香干燥根中提取的异土木香内酯的抗增殖作用是通过诱导caspase依赖性细胞凋亡和ROS来介导的，caspase-3、caspase-8、caspase-9和Bax的表达得到改善，同时抗凋亡Bcl-2的表达显著降低，从而抑制了HepG2细胞的生长[25]。

2.3.3 去氢木香内酯

去氢木香内酯为木香挥发油中含量较高的倍半萜内酯，亦是木香的主要生物活性成分。研究显示，去氢木香内酯通过下调PI3K/Akt信号通路抑制HepG2细胞的生长[26]。

2.3.4 木香烃内酯

从广木香中提取的木香烃内酯能够影响表皮生长因子受体的泛素化过程，并减少其回到细胞膜的数量，进而阻止表皮生长因子受体的信号传递[27]。研究发现，木香烃内酯能阻止HepG2细胞的生长，并促使HepG2细胞死亡，这种作用与木香烃内酯能按照给药量的大小将癌细胞的生长周期停留在G_2/M阶段，并导致HepG2细胞死亡有关；其机制可能是木香烃内酯能增加某些促进细胞死亡蛋白（Bax、caspase-3、caspase-8、caspase-9）的表达水平，同时降低抑制细胞死亡蛋白（如Bcl-2）的表达水平[28]。

2.3.5 旋覆花内酯

旋覆花内酯是从旋覆花属植物中分离得到的化合物。研究显示，其可以通过激活肝癌细胞中ROS调控的丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）来诱导细胞凋亡和自噬[29]。

2.3.6 bigelovin

bigelovin是从旋覆花中分离得到的一种倍半萜内酯，研究发现，bigelovin能够有效诱导HepG2和SMMC-7721肝癌细胞发生凋亡，这一过程是通过促进caspase-3和PARP-1的裂解来实现的；同时，伴随着裂解的进行，细胞内自噬小体的数量显著增加，而轻链3B-Ⅱ、Beclin-1以及泛素结合蛋白p62的表达水平则相应下降[30]。

2.3.7 narjatamolide

narjatamolide是从甘松分离得到的化合物，对肝BEL-7402细胞具有抗增殖作用，呈剂量依赖性；细胞周期分析结果显示，该化合物可诱导BEL-7402细胞周期阻滞于G_2/M期[31]。

2.3.8 小白菊内酯

小白菊内酯是从小白菊中提取的一种吉马烷型倍半萜烯内酯类天然产物[32]。研究显示，小白菊内酯可通过诱导HepG2细胞中ROS的生成，阻断其细胞周期，引起细胞凋亡和自噬，发挥抗肿瘤作用[33]。

2.3.9 乌心石内酯

乌心石内酯是从含笑和白金兰木香中提取的天然化合物。相较于小白菊内酯，乌心石内酯具有高稳定性、低毒性及持续发挥药效三大优点[34]。乌心石内酯被发现能有效抑制硫氧还蛋白还原酶（thioredoxin reductase，TrxR），并展现出诱导免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death，ICD）的巨大潜力。研究表明，肝癌细胞在乌心石内酯作用下，其ICD相关效应的强度与ROS引发的ERS有关；同时，抑制ROS可以减弱由乌心石内酯引起的ERS，而降低TrxR活性则与乌心石内酯诱导的ERS有协同效果，共同抑制肝癌细胞的生长[35]。

2.3.10 DMAMCL

DMAMCL是乌心石内酯的一种前体药物。DMAMCL在动物实验中的副作用轻微，被视为一种安全且富有潜力的长期体内治疗选项[36]。DMAMCL能够依据剂量和时间的不同，减弱肝细胞癌的活性，使细胞周期停留在G_2/M阶段，阻碍细胞的侵袭行为及EMT，进而通过抑制PI3K/Akt信号通路促进ROS生成，诱导细胞凋亡[37]。

2.3.11 去氧地胆草素

去氧地胆草素是地胆草的重要成分之一，其能抑制HepG2细胞增殖并诱导凋亡，机制可能与产生ROS、谷胱甘肽耗损、TrxR活性下降、线粒体膜电位破坏及DNA片段化增强有关[38]。更深入的研究指出，去氧地胆草素通过减少细胞核因子κB抑制蛋白α（nuclear factor kappa B inhibitory protein alpha，IκB-α）磷酸化，抑制核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）向核内转移，利用氧化应激发挥抗肝癌作用[39]。

2.3.12 scabertopinolide G

地胆草中分离得到7种新化合物，命名为scabertopinolide A～G，其中scabertopinolide G对HepG2、Hep3B及MCF-7这3种人肿瘤细胞增殖的抑制效果最为显著[40]。scabertopinolide G通过提高ROS水平、降低

线粒体膜电位，诱导Hep3B和HepG2肝癌细胞发生自噬；同时，MAPK、Akt等信号通路可能在介导的肝癌细胞死亡过程中扮演关键角色[41]。

2.3.13 santamarine

santamarine是云木香的有效成分之一，其在HepG2细胞中展现出潜在的抗肝癌活性，主要通过抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡实现。该成分能减少IκB-α磷酸化，进而抑制肿瘤坏死因子α诱导的NF-κB核转位；santamarine还能通过降低酪氨酸705位点磷酸化来抑制STAT3；同时，氧化应激机制也参与了santamarine的抗癌作用，究其原因为使用*N*-乙酰半胱氨酸预处理后逆转了santamarine引起的细胞死亡、NF-κB抑制及STAT3活性阻断效应[42]。

2.3.14 hemistepsin A

hemistepsin A是泥胡菜的提取物之一。hemistepsin A通过腺苷一磷酸激活的蛋白质激酶，延缓肝细胞癌细胞的周期进程，并诱导细胞衰老[43]。此外，研究显示，hemistepsin A通过诱导STAT3的Y705去磷酸化来增强索拉非尼介导的细胞毒性的敏感性[44]。

2.3.15 苍耳亭

苍耳亭是从苍耳中分离得到的双环倍半萜内酯。在肝癌细胞中，苍耳亭能引发ERS反应，其促凋亡作用与ERS紧密相关，具体机制涉及增加转录激活因子4（activating transcription factor 4，ATF4）入核，进而激活蛋白激酶RNA样内质网激酶/真核翻译起始因子/ATF4信号通路及其下游的CHOP蛋白介导的ERS过程[45]。

2.3.16 artemiprincepsolides A

从魁蒿中分离得到的5种化合物，命名为artemiprincepsolides A～F，其中artemiprincepsolides A对HepG2、Huh7和SK-Hep-1肝癌细胞株表现出显著的细胞毒性，几乎与阳性对照索拉非尼相当；artemiprincepsolides A通过磷酸化Cdc2蛋白和上调细胞周期素B1蛋白水平，呈剂量依赖性地抑制细胞迁移和侵袭，并显著诱导HepG2细胞阻滞在G_2/M期；通过下调Bcl-2表达和上调Bax表达诱导细胞凋亡[46]。

2.3.17 carpespene A

从菊科天名精属植物贵州天名精中分离出10种新倍半萜（命名为carpespene A～J）及8种已知化合物，其中carpespene A是含开放五元环的eudesmanolide型倍半萜内酯。研究显示，carpespene A通过触发过量ROS积累诱导HepG2肝癌细胞凋亡，同时抑制抗自噬作用，增强了ROS对HepG2细胞的细胞毒作用[47]。

2.4 倍半萜醇类化合物

倍半萜醇是由醇羟基组成的结构，均有1个共同的单位（—OH），其官能团具有15个碳原子结构。其中最常见的六大倍半萜醇为金合欢醇、橙花叔醇、岩兰草醇、广藿香醇、檀香醇和桉叶醇。此外，倍半萜醇也包括顺式-橙花叔醇和茅术醇。茅术醇的分子式为$C_{15}H_{26}O$，顺式-橙花叔醇的分子式为$C_{15}H_{26}O$，这符合倍半萜类化合物（具有15个碳原子）和倍半萜醇（倍半萜类化合物中含有1个或多个醇羟基）的定义。顺式-橙花叔醇和茅术醇均展现出一定的抗肝癌活性。

2.4.1 顺式-橙花叔醇

橙花叔醇存在于苦橙花油、秘鲁香脂油等精油中，包含顺式和反式两种结构变体[48]。其中，顺式-橙花叔醇被发现在特定肝细胞（HepG2/C3A）中具有毒性效应。尽管它未表现出遗传毒性，但能通过影响线粒体膜电位，导致细胞周期停滞于G_1阶段，进而抑制细胞增长并触发细胞凋亡过程[49]。

2.4.2 茅术醇

从茅苍术、北苍术、关苍术、白术根茎中提取的茅术醇通过将人肝癌SMMC-7721和LM3细胞周期阻滞于G_1期来抑制增殖并诱导凋亡，此作用机制是抑制MAPK激酶和细胞外调节蛋白激酶磷酸化，以及下调细胞核内NF-κB p65及其磷酸化形式的表达而实现抑制作用。这一抑制作用有效阻断了从细胞表面受体到细胞核内部的关键信号传递，进而干扰了细胞的正常生长和分裂节奏，削弱了肝癌细胞的生存能力和增殖潜力[50]。

3 总结

越来越多的证据表明，倍半萜类化合物可以有效抑制肝癌的进展，在疾病病理过程的不同阶段发挥治疗作用，并通过提高抗氧化能力及增强特异性、非特异性免疫功能、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡等多种途径有效治疗肝癌。这些机制主要涉及三大调控路径。

（1）PI3K/Akt/mTOR信号通路。该信号通路广泛存在于生物细胞中，参与调控细胞生长、存活、迁移、肿瘤形成和血管生成等多个环节，如莪术醇、花姜酮以及去氢木香内酯通过促进磷脂酰肌醇-3，4，5-三磷酸的生成，进而促进Akt磷酸化，激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，从而抑制肝癌细胞的生长和侵袭。

（2）NF-κB信号通路。NF-κB作为重要的转录因子，通过调控多种基因表达来发挥生物学效应，如去氧地胆草素和santamarine通过减少IκB-α磷酸化，抑制NF-κB向核内转移，从而达到抑制肝癌细胞的作用。

（3）线粒体途径。线粒体在癌细胞的ROS生成和凋亡信号传导中扮演关键角色。正常细胞和癌细胞中的线粒体在结构和功能上存在差异，如苍术酮、scabertopinolide G以及顺式-橙花叔醇发挥作用后使得肝癌细胞更容易受到氧化应激的影响，从而诱导线粒体功能障碍。

目前，多种倍半萜化合物已在菊科、龙胆科等多个植物科属中被发现，它们在抗肿瘤、抗炎、抗衰老等多个治疗领域展现出潜力，且仍有新成分及活性待探索。目前，同一来源倍半萜的研究较为充分，但不同来源倍半萜的功效差异研究尚少，值得深入探讨。未来，需继续探索新的有较高研究价值的抗肝癌药物，深入分析多成

分、多靶点、多途径协同抗肝癌的作用机制，并加速成品研发，以期在临床中广泛应用。

参考文献

[1] MATTIUZZI C, LIPPI G. Current cancer epidemiology [J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 9(4): 217-222.

[2] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.

[3] YANG C, ZHANG H L, ZHANG L M, et al. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(4): 203-222.

[4] LAIDLAW T M, CAHILL K N. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(3): 537-545.

[5] REN W D, WANG W H, GUO Y L. Analysis of adverse reactions of aspirin in prophylaxis medication based on FAERS database[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 7882277.

[6] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314.

[7] HUANG M, LU J J, HUANG M Q, et al. Terpenoids: natural products for cancer therapy[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(12): 1801-1818.

[8] 郭杰，王家平，彭博，等. 天然愈创木烷型倍半萜类成分及其生物活性研究进展[J]. 中国中药杂志，2023，48(21): 5727-5749.
GUO J, WANG J P, PENG B, et al. Research progress on natural guaiane-type sesquiterpenoids and their biological activities[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(21): 5727-5749.

[9] WANG J, LI X M, BAI Z, et al. Curcumol induces cell cycle arrest in colon cancer cells via reactive oxygen species and Akt/GSK3β/cyclin D1 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210: 1-9.

[10] MARINI M B, DE FREITAS W R, DA SILVA MACHADO F L, et al. Cytotoxic activity of halogenated sesquiterpenes from *Laurencia dendroidea*[J]. Phytother Res, 2018, 32(6): 1119-1125.

[11] KO W, PARK J S, KIM K W, et al. Nardosinone-type sesquiterpenes from the hexane fraction of *Nardostachys jatamansi* attenuate NF-κB and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells[J]. Inflammation, 2018, 41(4): 1215-1228.

[12] SATHIPATI S Y, HO S Y. Novel miRNA signature for predicting the stage of hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14452.

[13] LI D D, ZHANG J W, LI J M. Role of miRNA sponges in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2020, 500: 10-19.

[14] ZHANG R Z, ZHONG L, SUN K W, et al. A study on curcumol influencing proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through DJ-1/PTEN/PI3K/Akt pathway[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022(1): 9912776.

[15] HE X F, MA W J, HU J, et al. Diverse structures and antihepatoma effect of sesquiterpenoid dimers from *Artemisia eriopoda* by Akt/STAT signaling pathway[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 64.

[16] LI X D, CHEN Q C, LIU J, et al. Orphan nuclear receptor Nur77 mediates the lethal endoplasmic reticulum stress and therapeutic efficacy of Cryptomeridiol in hepatocellular carcinoma[J]. Cells, 2022, 11(23): 3870.

[17] 杨立苑，程菊，陈建军，等. 倍半萜类化合物生物学活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(5): 289-298.
YANG L Y, CHENG J, CHEN J J, et al. Biological activities of sesquiterpenoids: a review[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(5): 289-298.

[18] AHMAD WANI N, ZHANG B, TENG K Y, et al. Reprograming of glucose metabolism by zerumbone suppresses hepatocarcinogenesis[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(2): 256-268.

[19] SAMAD N A, ABDUL A B, RAHMAN H S, et al. Zerumbone suppresses angiogenesis in HepG2 cells through inhibition of matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial growth factor, and vascular endothelial growth factor receptor expressions[J]. Pharmacogn Mag, 2018, 13(4): S731-S736.

[20] NA-BANGCHANG K, PLENGSURIYAKARN T, KARBWANG J. Research and development of *Atractylodes lancea* (Thunb) DC. as a promising candidate for cholangiocarcinoma chemotherapeutics[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 592934.

[21] CHENG Y, CHEN T Y, YANG X L, et al. Atractylon induces apoptosis and suppresses metastasis in hepatic cancer cells and inhibits growth *in vivo*[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 5883-5894.

[22] CHENG Y, PING J, CHEN J J, et al. Molecular mechanism of atractylon in the invasion and migration of hepatic cancer cells based on high-throughput sequencing[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(4): 112.

[23] CHEIKH I A, EI-BABA C, YOUSSEF A, et al. Lessons learned from the discovery and development of the sesquiterpene lactones in cancer therapy and prevention[J]. Expert Opin Drug Discov, 2022, 17(12): 1377-1405.

[24] SU L H, ZHANG X T, MA Y B, et al. New guaiane-type sesquiterpenoid dimers from *Artemisia atrovirens* and their antihepatoma activity[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(6): 1648-1666.

[25] WU Z C, HUI X G, HUO L, et al. Antiproliferative effects of isoalantolactone in human liver cancer cells are mediated through caspase-dependent apoptosis, ROS genera-

tion, suppression of cell migration and invasion and targeting Ras/Raf/MEK signalling pathway[J]. Acta Biochim Pol, 2022, 69(2): 299-304.

[26] GU W, ZHAO H, YUAN H, et al. Dehydrocostus lactone reduced malignancy of HepG2 human hepatocellular carcinoma cells via down-regulation of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Bull Exp Biol Med, 2023, 174(3): 360-364.

[27] SI H, BA G N, ZHUANG X J, et al. Dahuangwan targets EGF signaling to inhibit the proliferation of hepatoma cells[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0231466.

[28] MAO J X, YI M, TAO Y Y, et al. Costunolide isolated from *Vladimiria souliei* inhibits the proliferation and induces the apoptosis of HepG2 cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 1372-1379.

[29] CUI Y Q, LIU Y J, ZHANG F. The suppressive effects of Britannin (Bri) on human liver cancer through inducing apoptosis and autophagy via AMPK activation regulated by ROS[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3): 916-923.

[30] WANG B, ZHOU T Y, NIE C H, et al. Bigelovin, a sesquiterpene lactone, suppresses tumor growth through inducing apoptosis and autophagy via the inhibition of mTOR pathway regulated by ROS generation in liver cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(2): 156-163.

[31] CHAI T, MENG X H, WANG C B, et al. Narjatamolide, an unusual homoguaiane sesquiterpene lactone from *Nardostachys jatamansi*[J]. 2021, 86(16): 11006-11010.

[32] SHIMIZU Y, POLAVARAPU R, ESKLA K L, et al. Hydrogen sulfide regulates cardiac mitochondrial biogenesis via the activation of AMPK[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 116: 29-40.

[33] XU W H, GE K L, GUO Y L, et al. ROS-dependent cell death induced by parthenolide in human hepatoma cell HepG2[J]. OALib, 2020, 7(1): 1-18.

[34] ZHANG Q, LU Y X, DING Y H, et al. Guaianolide sesquiterpene lactones, a source to discover agents that selectively inhibit acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells[J]. J Med Chem, 2012, 55(20): 8757-8769.

[35] XU Z R, XU J Q, SUN S B, et al. Mecheliolide elicits ROS-mediated ERS driven immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. Redox Biol, 2022, 54: 102351.

[36] AN Y H, GUO W J, LI L N, et al. Micheliolide derivative DMAMCL inhibits glioma cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0116202.

[37] YAO S N, YE J P, YIN M Q, et al. DMAMCL exerts antitumor effects on hepatocellular carcinoma both *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Lett, 2020, 483: 87-97.

[38] DIVYA G S, MANSOOR K P, RASHEED S P, et al. PPAR gamma agonists: an effective strategy for cancer treatment[J]. J Pharm Sci Innov, 2013, 2(5): 1-3.

[39] MEHMOOD T, MARYAM A, ZHANG H, et al. Deoxyelephantopin induces apoptosis in HepG2 cells via oxidative stress, NF-κB inhibition and mitochondrial dysfunction[J]. Biofactors, 2017, 43(1): 63-72.

[40] BAI M, CHEN J J, XU W, et al. Germacranolides from *Elephantopus scaber* L. and their cytotoxic activities[J]. Phytochemistry, 2020, 178: 112479.

[41] BAI M, CHEN J J, XU W, et al. Elephantopinolide A-P, germacrane-type sesquiterpene lactones from *Elephantopus scaber* induce apoptosis, autophagy and G_2/M phase arrest in hepatocellular carcinoma cells[J]. Eur J Med Chem, 2020, 198: 112362.

[42] MEHMOOD T, MARYAM A, TIAN X G, et al. Santamarine inhibits NF-κB and STAT3 activation and induces apoptosis in HepG2 liver cancer cells via oxidative stress [J]. J Cancer, 2017, 8(18): 3707-3717.

[43] BAEK S Y, HWANG U W, SUK H Y, et al. Hemistepsin A inhibits cell proliferation and induces G_0/G_1-phase arrest, cellular senescence and apoptosis via the AMPK and p53/p21 signals in human hepatocellular carcinoma[J]. Biomolecules, 2020, 10(5): 713.

[44] CHO I J, KIM J K, KIM E O, et al. Hemistepsin a induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by downregulating STAT3[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4743.

[45] KUCK K, JÜRGENLIEMK G, LIPOWICZ B, et al. Sesquiterpenes from myrrh and their ICAM-1 inhibitory activity *in vitro*[J]. Molecules, 2020, 26(1): 42.

[46] SU L H, MA W J, MA Y B, et al. Artemiprincepsolides A-F, novel germacrane-guaiane and eudesmane-guaiane sesquiterpenoid dimers from *Artemisia princeps* and their antihepatoma activity[J]. Chin J Chem, 2023, 41(20): 2648-2656.

[47] YAN Y, CHEN J, PENG M Y, et al. Sesquiterpenes from *Carpesium faberi* triggered ROS-induced apoptosis and protective autophagy in hepatocellular carcinoma cells[J]. Phytochemistry, 2023, 214: 113805.

[48] CHAN W K, TAN L T, CHAN K G, et al. Nerolidol: a sesquiterpene alcohol with multi-faceted pharmacological and biological activities[J]. Molecules, 2016, 21(5): 529.

[49] BIAZI B I, ZANETTI T A, BARANOSKI A, et al. Cis-nerolidol induces endoplasmic reticulum stress and cell death in human hepatocellular carcinoma cells through extensive CYP2C19 and CYP1A2 oxidation[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 121(4): 334-341.

[50] 郭伟强，徐彬，孟启宇，等. 茅术醇通过下调SMMC-7721和LM3细胞中MEK/ERK和NF-κB通路对肝癌的抗肿瘤作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2018，32(4)：282.
GUO W Q, XU B, MENG Q Y, et al. Anti-tumor effect of hinesol on liver cancer via downregulating MEK/ERK and NF-κB pathway in SMMC-7721 and LM3 cells[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2018, 32(4): 282.

（收稿日期：2024-12-05　修回日期：2025-01-07）
（编辑：舒安琴）