

任群利,罗倩,刘华倩,等. 朱砂根抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(1): 165-170.

Ren QL, Luo Q, Liu HQ, et al. Antitumor mechanism of *Ardisia Crenata* Radix [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(1): 165-170.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.01.022

朱砂根抗肿瘤作用研究进展

任群利¹, 罗倩², 刘华倩², 吴发明³, 何芋岐³, 刘建国¹, 王倩^{1*}

(1.遵义医科大学口腔医学院, 贵州省普通高等学校微生物资源及药物开发特色重点实验室, 贵州 遵义 563000;

2.遵义医科大学基础医学院, 贵州 遵义 563000; 3.遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000)

【摘要】 朱砂根是中国传统中药, 属于紫金牛科植物, 其主要成分为香豆素类、皂苷类、黄酮类和挥发油等。随着对朱砂根抗肿瘤作用的深入研究, 其活性抗癌化合物有岩白菜素、朱砂根皂苷 A、B、百两金皂苷 A、B 和蒽贝素, 主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、增加肿瘤细胞毒性抑制细胞增殖、抑制肿瘤细胞转移和迁徙等多种途径在口腔癌、鼻咽癌、肝癌、结肠癌、膀胱癌、宫颈癌和白血病等肿瘤中显示出很高的抗肿瘤潜力。然而, 朱砂根的抗肿瘤机制临床前实验数据缺乏高质量、多样本、多重复的随机对照试验, 临床研究数据缺乏肿瘤预后及药效学和药代动力学相关试验数据, 应设计精准研究实验和临床试验进一步探索挖掘朱砂根的药理作用。

【关键词】 朱砂根; 岩白菜素; 肿瘤; 抗癌化合物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 01-0165-06

Antitumor mechanism of *Ardisia Crenata* Radix

REN Qunli¹, LUO Qian², LIU Huaqian², WU Faming³, HE Yuqi³, LIU Jianguo¹, WANG Qian^{1*}

(1. Microbial Resources and Drug Development Key Laboratory of Guizhou Tertiary Institution, School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China. 2. School of Basic Medical, Zunyi Medical University, Zunyi 563000.

3. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

【Abstract】 *Ardisia Crenata* Radix is a traditional Chinese medicinal plant that belongs to the Myrsinaceae family, and its main active components are coumarins, saponins, flavonoids, and volatile oil. Bergenin, ardisicrenoside A, ardisicrenoside B, ardisiacripin A, ardisiacripin B, and embelin were identified as active anticancer compounds in in-depth studies into the anti-tumor effects of *Ardisia Crenata* Radix. They show high therapeutic potential in oral cancer, nasopharyngeal carcinoma, liver cancer, colon cancer, bladder cancer, cervical cancer, and leukemia, mainly by inducing tumor cell apoptosis, increasing tumor cytotoxicity, inhibiting cell proliferation, inhibiting tumor cell metastasis and migration, and inducing cell regulatory enzyme cascade reactions. However, most preclinical experimental data on cinnabar root's anti-tumor mechanism have not been verified in high-quality, multi-sample, and repeated randomized controlled trials, and there are a lack of clinical research data on tumor prognosis, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Accurate research experiments and clinical trials should be designed to further explore the pharmacological effects of *Ardisia Crenata* Radix.

【Keywords】 *Ardisia Crenata* Radix; bergenin; tumor; anticancer compound

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 贵州省教育厅乡村振兴示范村建设项目(黔教技[2022]037号); 遵义市科技局计划项目(遵市科合 HZ 字(2020)60号, 遵市科合 HZ 字(2020)55号); 贵州省科技计划项目(黔科合平台人才[2018]5772-067, 黔科合平台人才[2018]5772-062)。

【作者简介】 任群利(1991—), 女, 实验师, 硕士, 研究方向: 药物开发与口腔微生态。E-mail: 1121681907@qq.com

【通信作者】 王倩(1985—), 女, 副教授, 博士, 研究方向: 头颈部鳞状细胞癌。E-mail: qianwang07@126.com

朱砂根 *Ardisia Crenata* Radix 是紫金牛科植物朱砂根 *Ardisia Crenata* Sims 的干燥根, 别名红铜盘、大罗伞八角金龙、黄金万两等, 主产于亚洲, 我国分布在贵州、云南、四川、浙江、安徽、江西、湖南、湖北、重庆、广东和广西等地, 为我国民间常用传统药材之一^[1]。也是苗族喉科良药、贵州省特色民族药材八爪金龙来源之一, 被用作治疗呼吸道感染、关节炎、牙痛和月经紊乱的传统药物^[2]。朱砂根收录于《中国药典》2020 年版, 岩白菜素不得少于 1.5%^[3], 其味微苦、辛, 性平, 归肺、胃经, 主要含香豆素类、皂苷类、黄酮类、挥发油、环肽、酚类和糖类等多种化学成分, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、降血糖、保肝、抗生育、镇咳和保护神经等药理作用^[4-5]。肿瘤, 一项威胁人类生命健康的疾病, 严重影响人类生活质量, 虽然肿瘤死亡率正在经历全球下降趋势, 但治疗后的转移和复发以及生存率低仍然与预后不良相关, 并且成为该疾病治疗中最重要的挑战^[6]。目前, 传统中药因含有许多生物活性成分, 已被广泛用于治疗肿瘤。但对于朱砂根及其主要活性成分的抗肿瘤作用尚缺乏系统性的综述, 因此, 本文就朱砂根抗肿瘤活性成分, 体内、体外抗肿瘤的作用机制作一综述, 以期对朱砂根实验研究和临床应用提供更多参考依据。

1 朱砂根抗肿瘤活性成分

朱砂根主要活性成分香豆素类、皂苷类和醌类具有抗肿瘤作用, 活性抗癌化合物包括岩白菜素^[7] (bergenin)、朱砂根皂苷^[8] (ardicrenin)、朱砂根皂苷 A^[8] (ardisicrenoside A)、朱砂根皂苷 B^[9]

(ardisicrenoside B)、百两金皂苷 A^[9] (ardisiacrispin A)、百两金皂苷 B^[10] (ardisiacrispin B) 和蓼贝素^[11] (embelin) 等, 化学结构如图 1, 朱砂根的学名是通过世界植物在线 | 邱园科学网站检索 Plants of the World Online | Kew Science website (<https://powo.science.kew.org/>), 化学结构通过 ChemSpider 检索 (<http://www.chemspider.com>)^[12]。研究发现, 岩白菜素能诱导膀胱癌细胞 RT4 和 TCCSUP 凋亡、抑制增殖和迁移^[7], 还能抗肝癌细胞 HepG2^[13]; 朱砂根皂苷和朱砂根皂苷 A 对人肺癌细胞 A549、乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231、肝癌细胞 HepG2 毒性显著^[8]; 朱砂根皂苷 B、百两金皂苷 A 和百两金皂苷 B 可抑制乳腺癌细胞 MCF-7、肺癌细胞 NCI-H460、人神经胶质瘤细胞 SF-268、肝癌细胞 HepG2 和肝癌细胞 Hep3B 的细胞 G0/G1 期, 诱导细胞凋亡^[9]; 百两金皂苷 A 还可诱导人结直肠癌细胞 HCT-15 受损, 发生核染色质浓集、固缩、碎裂, 诱导细胞凋亡^[14]。有趣的是, 百两金皂苷 A 和百两金皂苷 B 以 2:1 的优势比例混合后, 对人肝癌细胞 Bel-7402、鼻咽癌细胞 KB、宫颈癌细胞 HeLa、卵巢癌细胞 SKOV-3、胃癌细胞 BGC823 和乳腺癌细胞 MCF-7 具有细胞毒性, 对 Bel-7402 细胞有显著的抗癌活性, 可以使膜通透性增强、核浓缩诱导癌细胞凋亡, 分解微管抑制癌细胞的增殖^[15]。体内实验结果表明, 百两金皂苷 A 还可以缩小 HCT-15 肿瘤裸鼠移植瘤体积, 抑制肿瘤生长^[14]。蓼贝素减少肝癌细胞 G2/M 期导致癌细胞凋亡^[13], 也可在体内和体外与辐射结合有效抑制前列腺癌细胞 PC-3 增殖, 促进细胞凋亡, 抑制血管生成^[16]。

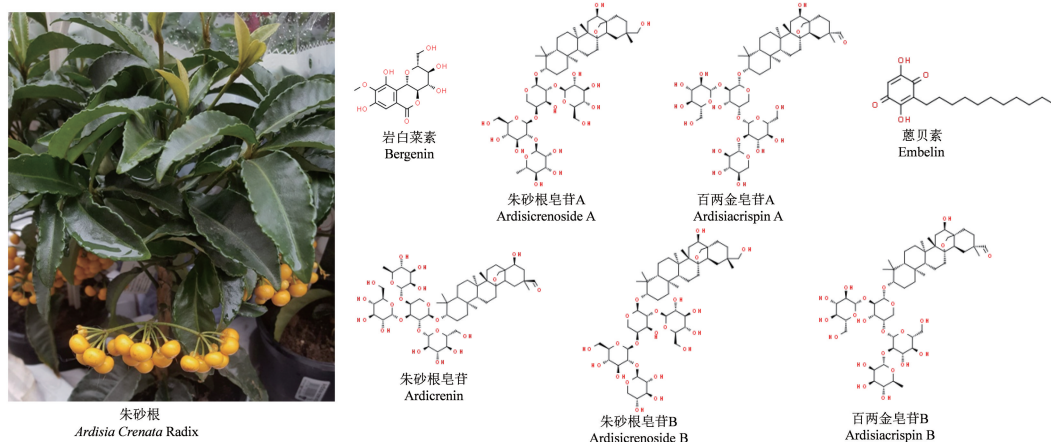


图 1 朱砂根及其活性化合物

Figure 1 *Ardisia Crenata* Radix and its active compounds

2 朱砂根抗肿瘤机制

朱砂根及活性成分能调控细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡,还能抑制肿瘤细胞转移和侵袭,对肿瘤具有较强的细胞毒性,从而发挥抗肿瘤的作用(图 2)。

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

肿瘤是多基因变化导致细胞周期发生紊乱、细胞生长失控的一类细胞周期性疾病^[17],朱砂根中活性成分可通过调控细胞周期,阻滞细胞周期诱导细胞凋亡达到抗肿瘤作用。岩白菜素、蒽贝素和槲皮素使癌细胞聚集在 G1 期,并使 G2/M 期减少,导致肝癌细胞凋亡和死亡^[13]。百两金皂苷 A 和百两金皂苷 B 对肿瘤细胞的生长具有很强的抑制活性,可使肿瘤细胞周期受阻,肿瘤细胞的生长停留在 G0/G1 期,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[9]。此外,细胞膜通透性改变,细胞固缩与细胞死亡相关。朱砂根总皂苷作用人肺巨细胞 PG、Bel-7402、KB、人结肠癌 HCT、HeLa、人白血病细胞 HL-60 后,癌细胞内胞浆内脂滴增多,细胞形态变小,核固缩,随后可见细胞死亡^[18],百两金皂苷 A 使人结肠癌细胞 HCT-15 发生了同样的变化,核染色质浓集、固缩、碎裂,诱导细胞凋亡^[14];百两金皂苷 A 和百两金皂苷 B 以 2 : 1 的比例混合,对 Bel-7402 细胞有显著的抗癌活性,可以使膜通透性增强、核浓缩诱导癌细胞凋亡,分解微管抑制癌细胞的增殖^[15]。此外,细胞凋亡还通过一种被称为 caspase 的丝氨酸蛋白酶和 Bcl-2 家族基因发挥作用^[19],岩白菜素可升高 Bax 和裂解的 caspase 3 蛋白水平,降低 Bcl-2 水平从而诱导膀胱癌细胞 RT4 和 TCCSUP 凋亡^[7]。

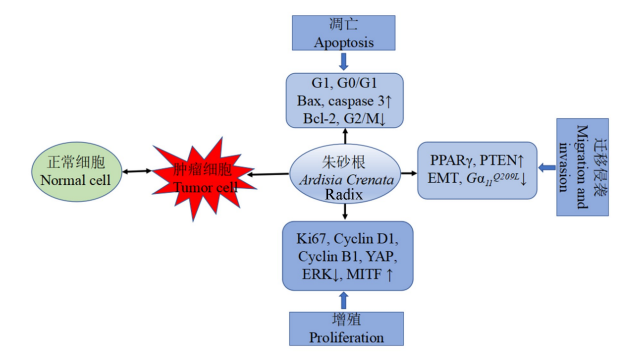


图 2 朱砂根调节细胞增殖、细胞周期、凋亡、转移和侵袭
Figure 2 Ardisia Crenata Radix regulates the cell proliferation, cell cycle, cell apoptosis, metastasis and invasion

2.2 抑制细胞增殖

朱砂根对肿瘤细胞表现出较强细胞毒性,可抑制肿瘤细胞增殖。体外实验研究表明,朱砂根的乙醇提取物对肿瘤细胞 MCF-7、人非小细胞肺癌 NCI-H460 和人神经胶质瘤细胞 SF-268 均表现出很强的细胞毒活性,其中百两金皂苷 A、B 的活性最强^[10]。百两金皂苷 A 对黑色素瘤细胞 WM793、HTB140、A375、前列腺癌细胞 DU145、PC3、结肠癌细胞 Caco 2、HT29、HCT-15 和 HepG2 具有较高毒性,百两金皂苷 B 对人回盲肠癌细胞 HCT-8、人肝细胞癌 Bel-7402、胃腺癌细胞 BGC-823、人肺癌细胞 A549、人卵巢腺癌细胞 A2780 和人肾癌细胞 KETR3 有细胞毒性^[14,20-21]。蒽贝素和密花醌对 DU145 细胞有强烈效果,对 WM793 细胞中度毒性^[22]。朱砂根皂苷 C 和朱砂根皂苷 D 抑制环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和磷酸二酯酶(phosphodiesterases, PDEs)的活性^[23],cAMP 对于细胞活动起着重要的调节作用,这可能成为对抑制肿瘤细胞有作用的途径。朱砂根皂苷 N 和朱砂根皂苷 Q 对 NCI-H460 和 MCF-7 有较弱的细胞毒性,朱砂根皂苷 O 和朱砂根皂苷 P 活性较弱^[2,24]。朱砂根皂苷、朱砂根皂苷 A、朱砂根皂苷 R、朱砂根皂苷 S、ardicrephenin、西克拉敏皂苷元 A(cyclamiretin A)、cyclaminorin 和 ardisimamilloside H 对 A549、MCF-7、HepG2 和 MDA-MB-231 细胞毒性显著^[8]。此外,岩白菜素能显著降低膀胱癌细胞活力,增加 G1 期阻滞,同时降低 Ki67、周期蛋白 D1(Cyclin D1)和周期蛋白 B1(Cyclin B1)的表达^[7],Ki67 是一种增殖细胞的相关抗原,是细胞增殖标记物,Ki67 的高低表示着肿瘤生长速度的快慢;岩白菜素、蒽贝素和槲皮素具有抑制 HepG2 细胞增殖作用^[13];朱砂根总皂苷对 PG、Bel-7402、KB、HCT、HeLa、HL-60 等癌细胞的生长增殖有明显的抑制作用,IC₅₀ 在 7~15 μg/mL 范围内^[18];百两金皂苷 A 对 NCI-H460、MCF-7、HeLa、人口腔上皮癌耐药细胞 KB-V1 具有细胞抑制作用^[21]。此外,朱砂根提取物环状脱脂肽 FR-900359 特异性地阻断细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)和 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP),恢复黑色素细胞分化和抑制具有 Gα_{Q11} 突变的人葡萄膜黑色素瘤细胞系 Mel270、Mel202、Mel92.1 和 OMM1.3 细胞的增殖^[25]。朱砂根甲醇提取物可通过上调细胞小眼球相关转录因子(microphthalmia associated

transcription factor, MITF) 蛋白的表达,增加酪氨酸酶蛋白 (tyrosinase protein, TP) 的表达,抑制细胞中负向调节黑色素合成的 ERK 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylin-ositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路的激活,从而刺激黑色素生成作用,减少黑色素瘤细胞 B16F10 增殖^[26]。体内实验研究表明,朱砂根对肿瘤的发生发展具有显著抑制作用,裸鼠接种肺癌和结肠癌瘤株,建立荷瘤模型,朱砂根总皂苷对其抑瘤率高达 53%~65%,并呈现正相关剂量依赖性药-效关系^[18];接种人 HCT-15 肿瘤裸鼠移植瘤,百两金皂苷 A 抑制肿瘤生长^[14]。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是核受体超家族的配体激活转录因子,已被报道与恶性肿瘤有关,调节细胞分化、增殖、转移和凋亡;上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 也是肿瘤细胞侵袭和转移的关键因素^[27]。膀胱癌中, PPAR γ 通过 Akt/GSK3 β 信号通路抑制细胞的侵袭和迁移^[28]。 PPAR γ 被报道调节磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 通路^[29], PTEN 是一种肿瘤抑制蛋白,岩白菜素可以诱导 PPAR γ 的表达^[11],激活 PPAR γ /PTEN/Akt 信号通路,对细胞的侵袭、迁移和 EMT 也有抑制作用,抑制膀胱癌的发展^[7]。朱砂根乙醇提取物具有明显的抗肿瘤转移活性,其中 5-羟甲基-2-呋喃果醛、正丁基- α -D-呋喃果苷、心胞苷 B 具有显著的

抗肿瘤转移活性,当浓度为 0.8 mg/L 时,正丁基- α -D-呋喃果苷对 MDA-MB-231 细胞的转移抑制率为 93.8%^[30]。从朱砂根中分离得到的环状脱脂肽 FR-900359,抑制小鼠黑色素瘤细胞 Hcme12 异源三聚体 G 蛋白亚基 G α_q 活性,抑制致癌突变 G α_{11}^{Q209L} ,它可作为有效的 G $\alpha_Q/11$ 蛋白及其下游靶点抑制因子,抑制肿瘤细胞代谢和迁移^[25]。

3 总结与展望

朱砂根是紫金牛科植物,其变种红凉伞 (*Ardisia crenata* var. *bicolor*) 与朱砂根亲缘关系最为密切,且药理作用相似,经常作为替代来源入药^[21]。目前以朱砂根为原料生产的产品有咽喉清喉片、伤痛酊、肤痣清软膏以及朱砂根肥皂^[1,31],但其作为抗肿瘤临床药物尚未见报道。肿瘤的发生发展和对化疗的抵抗与肿瘤微环境息息相关,主要包括各种免疫细胞、活化的成纤维细胞、基底膜、毛细血管、细胞外基质、肿瘤相关巨噬细胞和微生物等^[32],尽管癌症治疗的改进显著改善了早期疾病患者的结局,但复发和复发导致死亡的风险仍然很高^[33]。因此,掌握抗肿瘤机制从而找到肿瘤治疗的新策略迫在眉睫。表 1 所示,临床前研究表明,朱砂根抗癌活性成分主要是岩白菜素、百两金皂苷 A、B、朱砂根皂苷 A、B 和蒽贝素,通过诱导癌细胞凋亡,抑制癌细胞生长增殖,抑制癌细胞侵袭、迁移对消化道肿瘤、呼吸系统肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤、造血系统肿瘤等有很好的抗肿瘤作用。同时,朱砂根皂苷 K 和朱

表 1 朱砂根抗肿瘤作用机制
Table 1 Antitumor mechanism of *Ardisia Crenata* Radix

活性成分 Active ingredient	细胞/动物 Cells/ Animals	剂量 Dosage	主要通路 Main pathway	药理作用 Pharmacology
岩白菜 ^[7] Bergenin	RT4, TCCSUP	0, 3. 12, 6. 25, 12. 5, 25, 50 μ mol/L	G1, Bcl-2 $\downarrow$ Bax, caspase 3, PPAR γ /PTEN/ Akt $\uparrow$	诱导癌细胞凋亡,抑制侵袭和迁移 Induced apoptosis of tumor cells, inhibited invasion and migration
岩白菜、蒽贝 ^[13] Bergenin, embelin	HepG2	18, 120, 145 μ mol/L	G1 $\uparrow$ G2/M $\downarrow$	诱导细胞凋亡 Induced apoptosis of tumor cell
百两金皂苷 A ^[14] Ardisiacrispin A	HCT-15	8 μ mol/L	S $\downarrow$	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡 Inhibited proliferation and induced apoptosis of tumor cell
百两金皂苷 A + 百两金 皂苷 B (2:1) ^[15] Ardisiacrispin A + ardisiacrispin B (2:1)	裸鼠 Nude mice Bel-7402	60, 50, 40 mg/kg 1~10 μ g/mL	肿瘤体积 $\downarrow$ Tumor volume $\downarrow$ 膜通透性 $\uparrow$ Membrane permeability $\uparrow$ 细胞核,癌细胞内的微管 $\downarrow$ Nucleus, microtubules within tumor cells $\downarrow$	抑制肿瘤增殖 Inhibited proliferation 诱导凋亡,抑制增殖 Induced apoptosis and inhibited proliferation of tumor cell

续表1

活性成分 Active ingredient	细胞/动物 Cells/ Animals	剂量 Dosage	主要通路 Main pathway	药理作用 Pharmacology
百两金皂苷 A、百两金皂苷 B、朱砂根皂苷 B、朱砂根皂苷 I、朱砂根皂苷 J Ardisiacrispin A, ardisiacrispin B, ardisicrenoside B, ardisicrenoside I, ardisicrenoside J	MCF-7, NCI-H460, SF-268, HepG2, Hep3B	5 μg/mL	G0/G1 ↓	诱导癌细胞凋亡 Induced tumor cell apoptosis
朱砂根总皂苷 ^[18] Ardicrenin	PG, Bel-7402, KB, HCT, HeLa, HL-60	7~15 μg/mL	克隆形成能力、癌细胞活力 ↓ Clonality, tumor cell viability ↓	抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其癌细胞凋亡 Inhibited proliferation and induced apoptosis of tumor cell
	裸鼠 Nude mice	40 mg/kg	肿瘤体积 ↓ Tumor volume ↓	抑瘤 Inhibited tumors
朱砂根甲醇提取物 ^[26] Methanol extract	B16F10	10, 20, 40 μg/mL	MITF, TP ↑ ERK, PI3K /Akt ↓	降低癌生成 Reduced cancer formation
环状脱脂肽 FR-900359 ^[25] Cyclic degreasing peptide FR-900359	HCmel12, Mel270, Mel202, Mel92.1, OMM1.3	/	Gα _q , Gα ₁₁ ^{Q209L} , ERK, YAP ↓	抑制肿瘤细胞增殖、代谢和迁移 Inhibited tumor cell proliferation, metabolism and migration

砂根皂苷 L 对稻瘟病菌具有良好的抑制效果,为初步筛选的抗癌药物检测提供了生物测定系统^[34]。然而,目前机制研究多围绕香豆素类和皂苷类的抗肿瘤作用进行,多为提取物或者综合作用,且报道较少论据不充分,对朱砂根中提取的苯醌、黄酮类和挥发油的作用研究较少,今后的研究需要对朱砂根的抗癌活性物质进行更深入的挖掘。另外,朱砂根抗肿瘤作用机制涉及广泛,涵盖多种肿瘤,但其具体作用机制尚不清楚,需要进一步的研究。临床上,朱砂根抗肿瘤作用的试验欠缺,还需结合临床药代动力学等精准试验以及生存率和预后数据来进一步支持。此外,以靶向肿瘤微环境和微生物来重塑肿瘤微环境从而增强抗原的特异性和免疫原性,并调节肿瘤微环境^[32],将进一步探索朱砂根及其潜在的抗癌活性药物开辟前景。

参考文献:

[1] 余成龙, 宋良科, 吴蜀星, 等. 朱砂根药用资源分布及研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40 (28): 13793 - 13794, 13924.
Yu CL, Song LK, Wu SX, et al. The distribution of the medicinal resource of *Ardisia crenata* Sims and its research progress [J]. J Anhui Agric Sci, 2012, 40 (28): 13793 -

13794, 13924.
[2] Liu DL, Zhang X, Zhao Y, et al. Three new triterpenoid saponins from the roots of *Ardisia crenata* and their cytotoxic activities [J]. Nat Prod Res, 2016, 30: 2694-2703.
[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 一部: 2020 年版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社; 2020.
National pharmacopoeia committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China One: 2020 edition [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press; 2020.
[4] Kuschak M, Schlegel JG, Schneider M, et al. Sensitive LC-MS/MS method for the quantification of macrocyclic Gα_q protein inhibitors in biological samples [J]. Front Chem, 2020, 8: 833.
[5] 叶晴, 陈金鹏, 凌悦, 等. 朱砂根化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2851-2860.
Ye Q, Chen JP, Ling Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Ardisiae Crenatae Radix* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53 (9): 2851 -2860.
[6] Reglero C, Reglero G. Precision nutrition and cancer relapse prevention: a systematic literature review [J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2799.
[7] Liu J, Zhang Y, Yu C, et al. Bergenin inhibits bladder cancer progression via activating the PPARγ/PTEN/Akt signal pathway [J]. Drug Dev Res, 2021, 82(2): 278-286.
[8] Song NN, Yang LM, Zhang MJ, et al. Triterpenoid saponins and phenylpropanoid glycoside from the roots of *Ardisia crenata* and

- their cytotoxic activities [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(1): 63–69.
- [9] 刘岱琳. 朱砂根和密花石豆兰活性成分的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- Liu DL. Studies on the bioactive constituents of *Ardisia crenata* Sims and *Bulbophyllum orotissimum* lindl. [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2004.
- [10] 刘岱, 王乃利, 张雪, 等. 朱砂根的抗癌活性成分研究 [A]. 中国药学会, 第七届全国青年药理学工作者最新科研成果交流会议论文集 [C]; 2004.
- Liu D, Wang NL, Zhang X, et al. Research on anti-cancer active ingredients of Cinnabar root [A]. Proceedings of the 7th national young pharmaceutical workers' latest scientific research exchange meeting, Chinese pharmaceutical society [C]; 2004.
- [11] Wang K, Li YF, Lv Q, et al. Bergenin, acting as an agonist of PPAR γ , ameliorates experimental colitis in mice through improving expression of SIRT1, and therefore inhibiting NF- κ B-mediated macrophage activation [J]. Front Pharmacol, 2018, 8: 981.
- [12] Butnariu M, Quispe C, Sharifi-Rad J, et al. Naturally-occurring bioactives in oral cancer: preclinical and clinical studies, bottlenecks and future directions [J]. Front Biosci (Schol Ed), 2022, 14(3): 24.
- [13] Newell AM, Yousef GG, Lila MA, et al. Comparative *in vitro* bioactivities of tea extracts from six species of *Ardisia* and their effect on growth inhibition of HepG2 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 130(3): 536–544.
- [14] 蔡佳仲. 朱砂根和树豆叶的化学成分及抗肿瘤作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- Cai JZ. Chemical constituents from *Ardisia crenata* and *Cajanus cajan*: isolation, identification, and anticancer effects [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2012.
- [15] Li M, Wei SY, Xu B, et al. Pro-apoptotic and microtubule-disassembly effects of ardisiacrispin (A + B), triterpenoid saponins from *Ardisia crenata* on human hepatoma Bel-7402 cells [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(7-8): 739–746.
- [16] Dai Y, Desano J, Qu Y, et al. Natural IAP inhibitor Embelin enhances therapeutic efficacy of ionizing radiation in prostate cancer [J]. Am J Cancer Res, 2011, 1(2): 128–143.
- [17] 李淑贤, 王白燕, 李瑞琴, 等. 华蟾素抗肿瘤机制研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(13): 2461–2464.
- Li SX, Wang BY, Li RQ, et al. Research progress on anti-tumor mechanism of cinobufatalin [J]. J Mod Oncol, 2022, 30(13): 2461–2464.
- [18] 沈欣. 朱砂根总皂苷抗癌作用及作用机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.
- Shen X. Studies on antineoplastic active components in *Ardisia crenata* sims [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2003.
- [19] Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [20] Zheng ZF, Xu JF, Feng ZM, et al. Cytotoxic triterpenoid saponins from the roots of *Ardisia crenata* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(9/10): 833–839.
- [21] Podolak I, Zurowska-Witek B, Grabowska K, et al. Comparative quantitative study of ardisiacrispin A in extracts from *Ardisia crenata* Sims varieties and their cytotoxic activities [J]. Chem Biodivers, 2021, 18(7): e2100335.
- [22] Podolak I, Mynarski A, Wróbel D, et al. Bioactive benzoquinones content variability in red-berry and white-berry varieties of *Ardisia crenata* Sims. and assessment of cytotoxic activity [J]. Nat Prod Res, 2021, 35(1): 157–161.
- [23] Jia Z, Koike K, Nikaido T, et al. Triterpenoid saponins from *Ardisia crenata* and their inhibitory activity on cAMP phosphodiesterase [J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42(11): 2309–2314.
- [24] Liu DL, Zhang X, Zhao Y, et al. Three new triterpenoid saponins from the roots of *Ardisia crenata* and their cytotoxic activities [J]. Nat Prod Res, 2016, 30(23): 2694–2703.
- [25] Gaffal E. Research in practice: therapeutic targeting of oncogenic GNAQ mutations in uveal melanoma [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2020, 18(11): 1245–1248.
- [26] Yao C, Jin CL, Oh JH, et al. *Ardisia crenata* extract stimulates melanogenesis in B16F10 melanoma cells through inhibiting ERK1/2 and Akt activation [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 653–657.
- [27] Fedele M, Sgarra R, Battista S, et al. The epithelial-mesenchymal transition at the crossroads between metabolism and tumor progression [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 800.
- [28] Cheng S, Qian K, Wang Y, et al. PPAR γ inhibition regulates the cell cycle, proliferation and motility of bladder cancer cells [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3724–3736.
- [29] Lee SY, Hur GY, Jung KH, et al. PPAR- γ agonist increase gefitinib's antitumor activity through PTEN expression [J]. Lung Cancer, 2006, 51(3): 297–301.
- [30] 王雪, 唐生安, 翟慧媛, 等. 红凉伞抗肿瘤转移化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(7): 881–885.
- Wang X, Tang SA, Zhai HY, et al. Studies on anti-tumor metastatic constituents from *Ardisia Crenata* [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(7): 881–885.
- [31] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志-第二十七卷 [M]. 北京: 科学出版社; 1979.
- Editorial committee of flora of China, Chinese academy of sciences. Flora of China, Vol. 27 [M]. Beijing: Science Press; 1979.
- [32] Jiang J, Mei J, Yi S, et al. Tumor associated macrophage and microbe: the potential targets of tumor vaccine delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 180: 114046.
- [33] Attaran S, Bissell MJ. The role of tumor microenvironment and exosomes in dormancy and relapse [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 78: 35–44.
- [34] Liu DL, Wang NL, Zhang X, et al. Two new triterpenoid saponins from *Ardisia crenata* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2007, 9(2): 119–127.