

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251030

中药提取物靶向腺苷酸活化蛋白激酶信号通路防治肝细胞癌的作用机制

曾朔¹, 胡素芹², 胡洋¹, 罗磊², 李明彦², 张勤生²

1 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450002

2 河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)肝胆脾胃病科, 郑州 450002

通信作者: 张勤生, hnszqs@163.com (ORCID: 0000-0001-5960-0543)

摘要: 肝细胞癌(HCC)作为全球癌症发病率和死亡率排名前列的恶性消化道肿瘤,给患者身心健康和社会经济带来巨大的负担。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路是细胞的能量代谢调控中心,与HCC细胞的自噬、凋亡、血管生成等生物学活动密切相关,是当前癌症研究的热点。中药富含黄酮类、生物碱类、酚类等天然成分,具有多靶点、多通路、多成分、多层次的特点。通过靶向AMPK信号通路,这些成分可单独使用或联合常规抗癌疗法,对HCC发挥多方面的抗癌作用。本文通过梳理和总结靶向AMPK信号通路防治HCC的中药提取物,以期为中医药治疗HCC的临床应用及药物开发提供理论基础和参考。

关键词: 癌,肝细胞; 中草药; 信号传导; AMP活化蛋白激酶类

基金项目: 国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目(CXZH202304); 国家自然科学基金(82305074); 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]08号)

Mechanism traditional Chinese medicine extract preventing and treating hepatocellular carcinoma by targeting the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway

ZENG Shuo¹, HU Suqin², HU Yang¹, LUO Lei², LI Mingyan², ZHANG Qinsheng²

1. The Second Clinical Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. Department of Hepatology and Spleen-Stomach, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China

Corresponding author: ZHANG Qinsheng, hnszqs@163.com (ORCID: 0000-0001-5960-0543)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors with high incidence and mortality rates worldwide, which brings a huge burden to the physical and mental health and socio-economic life of patients. The adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway serves as the regulatory center of cellular energy metabolism and is closely associated with the biological activities of HCC cells, including autophagy, apoptosis, and angiogenesis, and it has become a hot topic in current cancer research. Traditional Chinese medicine drugs are abundant in natural components such as flavonoids, alkaloids, and phenols and have the characteristics of multiple targets, pathways, components, and hierarchies. By targeting the AMPK signaling pathway, these components can be used alone or in combination with conventional antitumor therapies to exert an anti-tumor effect on HCC from various aspects. This article reviews and summarizes the extracts of traditional Chinese medicine that target the AMPK signaling pathway for the prevention and treatment of HCC, in order to provide a theoretical basis and a reference for the clinical application of traditional Chinese medicine in the treatment of HCC and the development of related drugs.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Drugs, Chinese Herbal; Signal Transduction; AMP-Activated Protein Kinases

Research funding: Joint Research Project of China Center for the Development of Traditional Chinese Medicine Science and

Technology of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (CXZH202304); National Natural Science Foundation of China (82305074); Henan Provincial Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talent Project (Zhongjing Project) Traditional Chinese Medicine Discipline Leading Talent Project (Yuwei Zhongyi Han [2021] No.08)

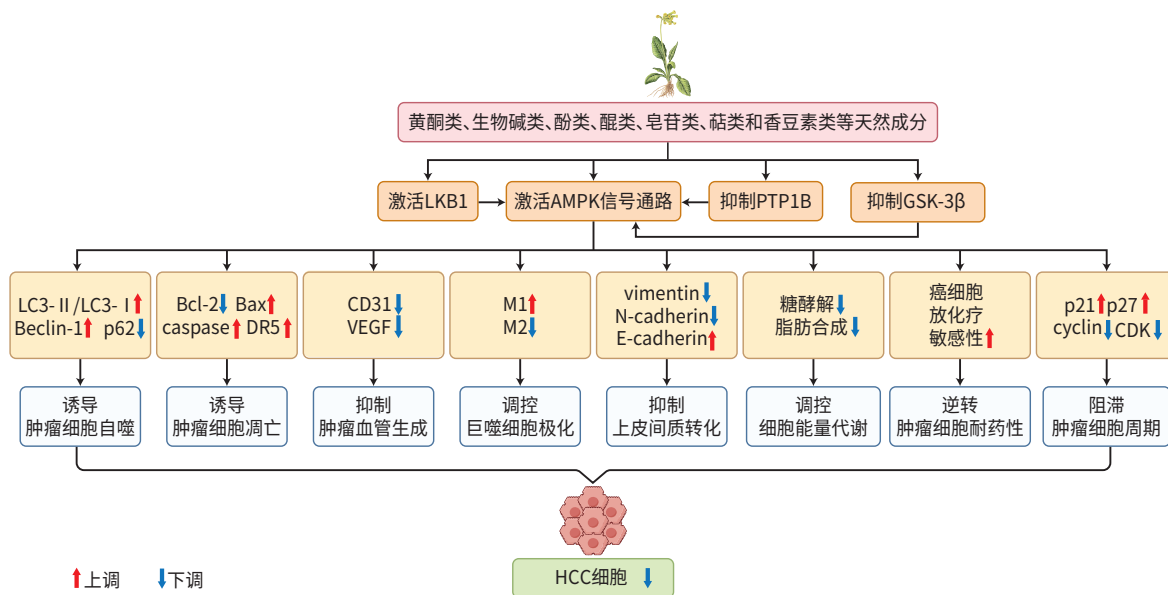
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性程度高、预后较差的原发性肝癌亚型,其发病率在全球癌症中位居第六,且在癌症死亡原因中排名第三^[1]。在我国,慢性乙型肝炎病毒感染是HCC的主要诱因,其他危险因素包括丙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素接触以及过量饮酒和吸烟^[2]。一方面,传统的化疗、放疗和手术等治疗方法虽为HCC患者提供诸多选择,但因不良反应多、预后差等问题,其应用受到较多限制;另一方面,尽管全身治疗、细胞毒素化疗、免疫治疗和溶瘤病毒治疗等新型治疗手段不断涌现,但晚期HCC患者的生存期仍不理想^[3]。因此,迫切需要开发不良反应少且能提高患者生活质量和生存周期的新型抗HCC治疗策略。

腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路作为对抗不同类型癌症的潜在治疗靶点,已得到广泛研究^[4]。AMPK是细胞代谢网络的中枢,激活后可靶向多种下游分子,调节HCC的生长、增殖、凋亡和耐药等众多生理生化活动^[5]。研究发现,当AMPK

被中药提取物直接激活或通过调控肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)、蛋白酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)间接激活时,可通过多种途径发挥显著的抗HCC作用,包括诱导HCC细胞自噬和凋亡、抑制血管生成、调控巨噬细胞极化、抑制上皮间质转化、调控细胞能量代谢(如糖酵解、脂肪合成等)、逆转肿瘤细胞耐药性以及阻滞肿瘤细胞周期,具有高效、低副作用、易获取、可提高患者生活质量等优点^[6](图1)。本文对靶向AMPK信号通路防治HCC的中药提取物进行梳理和总结,旨在为中医药治疗HCC的临床应用和新型药物研发提供理论基础和参考依据。

1 AMPK通路在HCC中的作用机制

AMPK是一种广泛存在于真核生物中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要负责调控细胞的能量代谢及细胞间的信号传导等生理过程。AMPK作为一种异源三聚体蛋



注:LC3-I,微管相关蛋白1轻链3-I;LC3-II,微管相关蛋白1轻链3-II;Beclin-1,自噬相关蛋白6;p62,sequestosome-1蛋白;Bcl-2,B细胞淋巴瘤-2;Bax,Bcl-2相关X蛋白;caspase,半胱天冬酶;DR5,死亡受体5;CD31,血小板内皮细胞黏附分子-1;VEGF,血管内皮生长因子;M1和M2,肿瘤相关巨噬细胞M1型和M2型;vimentin,波形蛋白;N-cadherin,神经钙黏蛋白;E-cadherin,E-钙黏蛋白;p21,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A;p27,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1B;cyclin,细胞周期蛋白;CDK,细胞周期蛋白依赖性激酶。

图1 中药提取物激活AMPK信号通路防治HCC的作用机制

Figure 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine extract activating AMPK signaling pathway for the prevention and treatment of HCC

白,由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成,其中 α 亚基发挥催化作用, β 和 γ 亚基起调节作用。虽然对AMPK的调节主要包括激活和抑制两种方式,但目前绝大多数相关研究聚焦于激活剂,如AMPK上游激活剂LKB1、二甲双胍等^[7]。因此,通过激活AMPK信号通路防治HCC具有重要的临床价值和研究意义。

1.1 细胞自噬 自噬是一种II型程序性细胞死亡方式,在营养缺乏或其他应激刺激下被激活,其特征是双膜自噬体的形成。Unc-51样自噬激活激酶1(unc-51-like autophagy-activating kinase 1,ULK1)复合物可诱导III型磷脂酰肌醇3-激酶,进而刺激自噬体的形成,而AMPK与ULK1的相互作用对诱导自噬至关重要。当细胞内能量充足时,AMPK的重要下游调节因子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1,mTORC1)可以抑制这一诱导过程;在饥饿状态下,mTORC1受到抑制,AMPK则会诱导ULK1刺激自噬^[8]。研究表明,烟酰胺单核苷酸能激活AMPK/mTOR信号通路,使HCC细胞的自噬呈剂量依赖性增强,从而抑制HCC的进展,而体外敲低AMPK会部分逆转上述效果^[9]。由此可见,通过AMPK诱导自噬可为HCC的治疗开辟新的研究方向。

1.2 细胞凋亡 凋亡又称程序性细胞死亡,其细胞核的形态学特征为染色质浓缩与核碎裂,同时伴随细胞变圆、细胞体积减小及伪足回缩。在肝癌Huh7细胞中,可通过激活AMPK诱导细胞凋亡^[10]。实验结果显示,敲低含亮氨酸拉链/EF手型结构的跨膜蛋白1,可通过AMPK和B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)的磷酸化,使自噬相关蛋白6(Beclin-1)/Bcl-2复合物解离,进而下调Bcl-2的表达,从而抑制HCC细胞增殖并增强其凋亡^[11]。因此,靶向AMPK促进癌细胞凋亡对抑制HCC的发展具有重要意义。

1.3 肿瘤血管生成 血管生成对HCC的生长和转移至关重要^[12]。AMPK可通过负向调节mTOR信号通路抑制癌细胞的生长,同时整合磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)信号通路的信号,控制细胞的存活、增殖和血管生成^[13]。杆状病毒介导的内皮抑素和血管抑素融合蛋白(BDS-hEA)能降低HCC小鼠肿瘤组织中CD31、VEGF、磷酸化Akt(p-Akt)和磷酸化mTOR(p-mTOR)的水平,同时增强磷酸化AMPK(p-AMPK)的表达^[14]。综上所述,BDS-hEA能通过调节AMPK/Akt/mTOR信号通路对HCC发挥抗血管生成的作用,因此激活AMPK通路来抑制血管生成在HCC的治疗中具有巨大潜力。

1.4 巨噬细胞极化 肿瘤相关巨噬细胞作为一类关键细胞,能在肿瘤微环境中介导基质成分与肿瘤细胞的相互作用。巨噬细胞的表型大致可分为M1型和M2型,肿瘤相关巨噬细胞更接近M2极化表型,具有免疫抑制特性,因此减少M2型巨噬细胞的比例是HCC的有效免疫治疗策略^[15]。实验结果显示,华蟾素注射液可通过激活AMPK/甾醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element-binding protein-1,SREBP-1)/脂肪酸合酶(fatty acid synthase,FASN)信号通路,抑制肿瘤微环境中的胆固醇合成,进而阻断巨噬细胞的M2型极化,从而削弱HCC细胞的生长和迁移能力,并促进其凋亡^[16]。因此,靶向AMPK抑制肿瘤相关巨噬细胞的M2极化对于HCC的治疗意义重大。

1.5 上皮间质转化 上皮间质转化在HCC发展中发挥着至关重要的作用,涉及多种生物标志物表达的变化^[17]。其中,vimentin的增加会改变细胞形态,增强细胞的运动性,从而促进癌细胞的转移;E-钙黏蛋白(epithelial-cadherin,E-cadherin)的缺失会破坏细胞间的黏附与连接,进而加速上皮间质转化进程^[18]。研究表明, α -硫辛酸可作为HCC细胞中AMPK-肿瘤抑制蛋白p53(tumor suppressor protein p53,p53)轴的有效激活剂,通过减少上皮间质转化来降低癌细胞的迁移和侵袭能力^[19]。由此可见,激活AMPK能够抑制HCC中的上皮间质转化。

1.6 细胞能量代谢 AMPK作为一种能量感受器,与HCC的糖酵解和脂肪合成过程密切相关。据报道,肝癌中LKB1的下调会阻碍AMPK的激活并上调mTOR的表达,且肿瘤微环境中的恶性改变也会抑制AMPK信号通路,从而引发能量代谢紊乱、慢性炎症、脂肪沉积及细胞衰老,推动脂肪肝向肝癌发展^[20]。活性炭膳食补充剂Le Carbone对非酒精性脂肪性肝炎相关HCC小鼠的预防作用,部分是通过激活AMPK-沉默信息调节因子1(silent information regulator 1,SIRT1)信号轴,减少非酒精性脂肪性肝炎肝脏中的脂肪生成、氧化应激和炎症来实现^[21]。组蛋白去乙酰化酶11的缺失可通过增加LKB1的转录激活AMPK信号通路,抑制糖酵解途径,从而抑制癌症干细胞的特性及HCC的进展^[22]。综上所述,通过AMPK调控能量代谢阻碍HCC的进展是一项可行的治疗策略。

1.7 肿瘤耐药性 在HCC的治疗过程中会产生多种耐药药,这使得化疗和放疗等技术,在延长患者预期寿命方面的疗效受到限制,而靶向AMPK信号通路来增强抗癌疗效,可为HCC的治疗提供新的思路。实验结果显示,肝叉头框蛋白A2过表达可通过激活AMPK-mTOR信号通

路来增强乐伐替尼对HCC细胞的抑制作用^[23]。同时,三碘甲状腺原氨酸诱导产生的甲状腺激素应答蛋白能够增强LKB1/AMPK/Raptor信号通路的激活,抑制PI3K/Akt信号通路的激活,从而阻止mTOR诱导的缺氧诱导因子-1 α 的核转位,最终通过调节糖酵解在体内外增强乐伐替尼的抗肿瘤作用^[24]。

1.8 细胞周期 细胞增殖依赖于细胞周期的G0/G1期、S期、G2期和M期这4个不同阶段,通常由细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)进行调控。研究表明,西洛他唑能够通过激活AMPK信号通路诱导G0/G1期HCC细胞周期阻滞,降低细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和增殖细胞核抗原的表达^[25]。辛伐他汀激活AMPK后,在转录水平上诱导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21)的表达,且p21的表达可能参与辛伐他汀诱导的肝癌细胞周期G0/G1期停滞^[26]。因此,靶向AMPK阻滞HCC细胞周期是一个重要的研究突破点。

2 对HCC有防治作用的中药提取物

2.1 黄酮类 木犀草素具有抗肿瘤活性。研究表明,相较于对照组,木犀草素实验组的LKB1、AMPK、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和半胱天冬酶-3(caspase-3)的表达升高,糖酵解相关蛋白和Bcl-2的表达降低^[27]。这表明木犀草素通过激活LKB1/AMPK信号通路来减弱肝癌HepG2、Huh7细胞的糖酵解,进而抑制其增殖、迁移并促进其凋亡。水飞蓟宾属于黄酮木脂素类化合物,能上调p-AMPK蛋白水平,升高DR5的表达水平,从而促进HCC-LM3和MHCC97-H细胞外源性凋亡,抑制其增殖^[28]。从桑树根中分离的桑辛素具有抗氧化、抗炎和抗癌作用,其能显著增加肝癌Huh7和Hep3B细胞中AMPK的磷酸化,减弱p-Akt、p-mTOR和糖酵解相关蛋白的表达,同时下调cyclin和CDK的表达,上调p21和p27的表达,通过AMPK介导的抗糖酵解和G1期阻滞在HCC中发挥抗肿瘤作用^[29]。黄当归醇是一种从日本草药明日叶中分离得到的异戊二烯化查尔酮,具有抗炎、抗氧化和抗癌等多种生物活性。实验结果显示,黄当归醇能显著增加Hep3B和Huh7细胞中p-AMPK的表达,降低p-mTOR的表达,激活AMPK/mTOR信号通路,同时显著增加E-cadherin、LC3-II/LC3-I和Beclin-1的表达,降低p62、N-cadherin和vimentin的表达,通过诱导自噬,发挥抑制癌细胞迁移、侵袭、上皮间质转化和肺转移的功效^[30]。

2.2 生物碱类 澳洲茄边碱是龙葵生物碱的主要成分,

对多种肿瘤的生长具有显著的抑制作用,且能上调p-AMPK α /AMPK α 的比值,激活AMPK信号通路,同时升高Bax、caspase-3蛋白的表达水平,降低Bcl-2蛋白的表达水平,诱导HepG2细胞凋亡并抑制其增殖^[31]。延胡索乙素是源自延胡索的一种天然生物碱,具有抗肿瘤功效。研究表明,延胡索乙素能升高p-AMPK水平,激活AMPK-mTOR-ULK1信号通路,通过AMPK依赖性自噬下调HCC细胞系BEL-7402和SMMC-7721的线粒体呼吸和糖酵解速率,显著降低其细胞活力^[32]。此外,延胡索乙素和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4抑制剂的联合治疗在杀死癌细胞方面比两者单独用药更有效,其协同作用可增强代谢重编程和促凋亡活性,显著减少HCC小鼠的肿瘤生长。

2.3 酚类 姜黄素是从姜黄的根茎中提取的酚类色素,已被证实具有抗肿瘤功效,可上调p-AMPK、p-ULK1和p53的蛋白表达,激活AMPK/ULK1和p53信号通路,并增加LC3B、Beclin1、caspase-3和caspase-9的表达,通过促进细胞凋亡和自噬降低HepG2肝癌细胞的存活率,达到治疗HCC的目的^[33]。源自漆树等植物的没食子单宁对多种肿瘤具有抗炎、抗氧化和抗癌作用,且可提高p-AMPK的表达,下调SIRT1和mTOR的表达,同时促进LC3B-II的转化,增加p21的表达和caspase-3的裂解,致使HepG2和SK-Hep-1细胞出现G0/G1期阻滞、自噬增强及凋亡^[34]。芹菜素衍生物是一种源自海芋属植物Alocasia gigantea提取物中的主要酚类化合物,可上调AMPK的表达,下调mTOR的表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并增加Beclin-1和LC-3的表达以诱导自噬,从而改善HCC小鼠肝脏组织学结构的保存状况,减轻肝细胞的病理变化^[35]。

2.4 醌类 丹参中可分离出众多化学成分,包括丹参酮、丹参酮I、丹参酮II A、隐丹参酮等,这些成分具有广泛的抗癌潜力。其中,丹参酮I能增加AMPK α 和ULK1的磷酸化,激活AMPK/ULK1信号通路,同时上调Beclin-1和LC3-II的表达水平,从而诱导HepG2细胞死亡并调节自噬信号传导^[36]。此外,隐丹参酮联合三氧化二砷可通过增加AMPK蛋白的磷酸化来激活AMPK信号通路,增加乳酸、乳酸脱氢酶和葡萄糖转运蛋白1的表达,加速巨噬细胞的葡萄糖摄取和糖酵解,增强M1型巨噬细胞极化能力,并降低M2型巨噬细胞极化能力,逆转M1/M2的比率,从而在体内外有效抑制HCC^[37]。

2.5 皂苷类 人参皂甙Rk1是从人参中分离的皂苷活性成分,具有显著的抗肿瘤作用,可通过诱导AMPK蛋白活

化,上调 LC3- II 蛋白的表达以促进自噬,进而下调 Bcl-2 蛋白的表达,触发 caspase 级联反应,激活 AMPK/mTOR 诱导的毒性自噬,促进 HCC 小鼠细胞凋亡,从而有效抑制 HCC 进展过程中的肝损伤、肝纤维化和肝硬化^[38]。麦冬皂苷 B 是从麦冬根中分离出的一种生物活性成分,对多种恶性肿瘤具有抗癌作用,且能下调 PTP1B 的表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路并激活 AMPK 信号通路,同时下调 CD31、VEGFA、Bcl-2、N-cadherin 和 vimentin 的表达水平,上调 E-cadherin、Bax 和裂解的 caspase-3 的表达水平,从而抑制 HCC 异种移植小鼠中 MHCC97-H 细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成,并促进其凋亡^[39]。

2.6 萜类 雷公藤红素是中药雷公藤的重要活性成分之一,属于三萜类化合物,具有消炎、抗癌和对抗氧化应激等多种功效,能上调 p-AMPK α 蛋白的表达水平,激活 AMPK 信号通路,进而减少 SREBP-1、FASN、CDK2 和 cyclin A2 的表达水平,使肝癌 HepG2 细胞出现周期 S 期阻滞和脂代谢减弱,从而抑制其增殖^[40]。鼠尾草酸和鼠尾草酚是草药迷迭香的成分,二者能够激活 AMPK 信号通路,并下调糖异生限速酶葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸烯醇式丙酮酸激酶 1 以及 FASN 和 SREBP-1c 的表达水平,通过减少糖异生和脂肪生成以及增强脂肪酸氧化来抑制 HepG2 细胞的增殖^[41]。15,16-二氢丹参酮 I 在多种癌症中表现出潜在的抗增殖作用,可激活 AMPK/Akt/mTOR 信号通路,下调 cyclin、CDK 的表达,上调 p21 的表达,诱导 SK-Hep-1 细胞出现 G0/G1 期停滞^[42]。

2.7 香豆素类 蛇床子素是一种天然香豆素物质,对肝癌具有抑制作用。实验结果显示,与放射组相比,蛇床子素联合放射组可进一步降低 HCC-LM3 和 SK-Hep-1 肝癌细胞的存活率,抑制其迁移与集落形成,并减少 DNA 损伤修复,这表明联合治疗具有协同作用^[43]。此外,联合组可降低 p-GSK-3 β /GSK-3 β 、p-mTOR/mTOR 的蛋白比值,提高 p-AMPK/AMPK 的蛋白比值,抑制 GSK-3 β /AMPK/mTOR 信号通路,并下调葡萄糖转运蛋白 1、葡萄糖转运蛋白 3 和丙酮酸激酶 M2 型蛋白的表达,从而减缓肝癌细胞的糖酵解速率,提升其放射敏感性。紫花前胡素是从朝鲜当归中提取的一种香豆素类化合物,在我国和韩国被用于治疗癌症等疾病。研究表明,紫花前胡素可以上调 AMPK、乙酰辅酶 A 羧化酶和 Bax 的活性,同时下调 procaspase-3 和 Bcl-2 的活性,从而抑制 HepG2 细胞的增殖并促进其凋亡^[44]。

2.8 其他中药提取物 三白草酮可用于治疗多种炎症性疾病,能够激活 AMPK/mTOR 信号通路,并减少 cyclin

D1、Bcl-2 的表达,导致肝癌 Huh-7 细胞出现 G0/G1 期阻滞和凋亡,进而抑制其增殖与迁移^[45]。二烯丙基三硫化物是大蒜素的主要活性代谢产物,具有抗癌和抗感染等功效,能上调 p-AMPK 和 SIRT1 蛋白的表达,激活 AMPK/SIRT1 信号通路,同时增加 Bax 的表达及 LC3- II/LC3- I 的比值,减少 Bcl-2 的表达,通过诱导 HepG2 细胞发生促凋亡自噬,从而抑制其生长和增殖^[46]。

3 小结与展望

本文通过梳理和总结靶向 AMPK 信号通路的中药提取物相关研究,发现中药提取物能够通过诱导癌细胞自噬和凋亡、抑制血管生成、调控巨噬细胞极化、抑制上皮间质转化、调控能量代谢、逆转耐药性及阻滞细胞周期等多种机制,发挥显著的抗 HCC 功效。这充分展现中药提取物靶向调控 AMPK 信号通路抗 HCC 的巨大潜力和良好前景,为其临床应用和药物研发提供理论依据和参考。

尽管 AMPK 信号通路的中药相关研究已取得一定进展,但仍存在一些问题亟待解决。首先,中药提取物靶向 AMPK 信号通路防治 HCC 的研究大多集中在 HCC 细胞的自噬、凋亡、能量代谢、上皮间质转化、细胞周期和耐药性方面,而针对血管生成和巨噬细胞极化方面的研究相对较少,未来应加强这两个方向的探索,为后续研究奠定更坚实的理论基础。其次,中药提取物的成分复杂且作用靶点众多,其对 HCC 的影响可能同时涉及多个机制,增加研究的难度。未来应借助基因编辑、蛋白质组学等先进技术,深入解析中药提取物在自噬、凋亡等方面对 HCC 影响的具体分子机制,明确各成分与靶点的作用关系。此外,通过运用基于结构的虚拟筛选和生物活性导向等先进的筛选技术,从丰富的中药资源中精准挖掘出高效且能特异性作用于 AMPK 的单体成分。最后,通过本文分析可以发现,AMPK 与 PI3K/Akt、p53 等通路存在拮抗或协同的串扰关系,未来应深入探究中药提取物调控 AMPK 通路与其他通路串扰的具体分子机制,明确各通路间相互作用的关键节点和信号转导路径,并借助多组学技术全面解析中药提取物对这些通路的整体调控网络,为药物研发提供更全面的理论依据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 曾朔负责查阅文献,撰写论文;胡素芹、胡洋、罗磊、李明彦负责修改论文;张勤生负责拟定写作思路,指导文章撰写并定稿。

参考文献:

- [1] KOSHY A. Evolving global etiology of hepatocellular carcinoma (HCC): Insights and trends for 2024[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2025, 15(1): 102406. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.102406.
- [2] YANG T, WANG MD, XU XF, et al. Management of hepatocellular carcinoma in China: Seeking common grounds while reserving differences[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 342-344. DOI: 10.3350/cmh.2023.0106.
- [3] XU HC, WANG FL, XIE LH. Current status and perspectives in clinical treatment of intermediate and advanced primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2024, 40(1): 103-107. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.01.024.
- 许华晨, 王凤玲, 谢林虎. 中晚期原发性肝细胞癌的临床治疗现状与展望[J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(1): 103-107. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.01.024.
- [4] KEERTHANA CK, RAYGINIA TP, SHIFANA SC, et al. The role of AMPK in cancer metabolism and its impact on the immunomodulation of the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1114582. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114582.
- [5] PENG B, ZHANG SY, CHAN KI, et al. Novel anti-cancer products targeting AMPK: Natural herbal medicine against breast cancer[J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 740. DOI: 10.3390/molecules28020740.
- [6] LIU CY, YANG SS, WANG KL, et al. Alkaloids from traditional Chinese medicine against hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109543. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109543.
- [7] CHEN G, LI MY, YANG JY, et al. Will AMPK be a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma?[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(7): 3241-3258. DOI: 10.62347/YAVK1315.
- [8] HASHEMI M, NADAFZADEH N, IMANI MH, et al. Targeting and regulation of autophagy in hepatocellular carcinoma: Revisiting the molecular interactions and mechanisms for new therapy approaches[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 32. DOI: 10.1186/s12964-023-01053-z.
- [9] SUN ZB, LIU LX, LIANG HY, et al. Nicotinamide mononucleotide induces autophagy and ferroptosis via AMPK/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(4): 577-588. DOI: 10.1002/mc.23673.
- [10] KIM YW, BAK SB, LEE WY, et al. Systemic and molecular analysis dissect the red ginseng induction of apoptosis and autophagy in HCC as mediated with AMPK[J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(3): 479-491. DOI: 10.1016/j.jgr.2023.02.002.
- [11] ZHOU BY, YANG CH, YAN X, et al. LETM1 knockdown promotes autophagy and apoptosis through AMP-activated protein kinase phosphorylation-mediated beclin-1/bcl-2 complex dissociation in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 606790. DOI: 10.3389/fonc.2020.606790.
- [12] LI XX, WANG Z, YANG X, et al. Research advances in the mechanism of action of traditional Chinese medicine in inhibiting angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1477-1485. DOI: 10.12449/JCH240729.
- 李香香, 王振, 杨星, 等. 中药抑制肝细胞癌血管生成的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1477-1485. DOI: 10.12449/JCH240729.
- [13] EL-SEWEDY T, SALAMA AF, MOHAMED AE, et al. Hepatocellular Carcinoma cells: Activity of Amygdalin and Sorafenib in Targeting AMPK/mTOR and BCL-2 for anti-angiogenesis and apoptosis cell death[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 329. DOI: 10.1186/s12906-023-04142-1.
- [14] WEI TT, CHENG JJ, JI YG, et al. Baculovirus-mediated endostatin and angiostatin activation of autophagy through the AMPK/AKT/mTOR pathway inhibits angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Open Life Sci*, 2024, 19(1): 20220914. DOI: 10.1515/biol-2022-0914.
- [15] LI WX, YOU LP, LIN JC, et al. An herbal formula Shenlian decoction upregulates M1/M2 macrophage proportion in hepatocellular carcinoma by suppressing complement cascade[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116943. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116943.
- [16] WANG M, LI YY, LI SS, et al. Cinobufacini injection delays hepatocellular carcinoma progression by regulating lipid metabolism via SREBP1 signaling pathway and affecting macrophage polarization[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117472. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117472.
- [17] YANG X, LI SD, LIU JK, et al. Current research status of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma by regulating the JAK/STAT signaling pathway[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(11): 2718-2729. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.030.
- 杨星, 李淑娣, 刘江凯, 等. 中药调控Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路防治肝细胞癌的研究现状[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(11): 2718-2729. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.030.
- [18] LIANG HG, CHEN ZX, YANG RH, et al. Methyl gallate suppresses the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells via the AMPK/NF- κ B signaling pathway in vitro and in vivo[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 894285. DOI: 10.3389/fphar.2022.894285.
- [19] HIDALGO F, FERRETTI AC, ETICHETTI CB, et al. Alpha lipoic acid diminishes migration and invasion in hepatocellular carcinoma cells through an AMPK-p53 axis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21275. DOI: 10.1038/s41598-024-72309-y.
- [20] MENG SS, GU HW, ZHANG T, et al. Gradual deterioration of fatty liver disease to liver cancer via inhibition of AMPK signaling pathways involved in energy-dependent disorders, cellular aging, and chronic inflammation[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1099624. DOI: 10.3389/fonc.2023.1099624.
- [21] AFFRIN MR, ARUMUGAM S, PITCHAIMANI V, et al. Le Carbone prevents liver damage in non-alcoholic steatohepatitis-hepatocellular carcinoma mouse model via AMPK α -SIRT1 signaling pathway activation[J]. *Heliyon*, 2021, 7(1): e05888. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05888.
- [22] BI L, REN YD, FENG MX, et al. HDAC11 regulates glycolysis through the LKB1/AMPK signaling pathway to maintain hepatocellular carcinoma stemness[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2015-2028. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3044.
- [23] WANG ZX, SHEN JY, CHEN CW, et al. FOXA2 plays a critical role in hepatocellular carcinoma progression and lenvatinib-associated drug resistance[J]. *Biosci Trends*, 2023, 17(2): 136-147. DOI: 10.5582/bst.2022.01535.
- [24] YANG CC, YAN YC, PAN GQ, et al. Thyroid hormones inhibit tumor progression and enhance the antitumor activity of lenvatinib in hepatocellular carcinoma via reprogramming glucose metabolism[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 92. DOI: 10.1038/s41420-025-02378-z.
- [25] SIM KH, SHU MS, KIM S, et al. Cilostazol induces apoptosis and inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells by activating AMPK[J]. *Biotechnol Bioprocess Eng*, 2021, 26(5): 776-785. DOI: 10.1007/s12257-021-0002-8.
- [26] WANG ST, HO HJ, LIN JT, et al. Simvastatin-induced cell cycle arrest through inhibition of STAT3/SKP2 axis and activation of AMPK to promote p27 and p21 accumulation in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2626. DOI: 10.1038/cddis.2016.472.
- [27] LI XY, LI XB, JIANG HY. Effects and mechanism of luteolin on proliferation, apoptosis, migration and glycolysis of human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Shandong Med J*, 2024, 64(24): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.24.001.
- 李雪彦, 李小宝, 姜虹羽. 木犀草素对人肝癌细胞株增殖凋亡、迁移、糖酵解的影响及其机制[J]. *山东医药*, 2024, 64(24): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.24.001.
- [28] XIAO BY, JIANG YY, YUAN SY, et al. Silibinin, a potential fasting mimetic, inhibits hepatocellular carcinoma by triggering extrinsic apoptosis[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(1): e457. DOI: 10.1002/mco2.457.
- [29] CHO AR, PARK WY, LEE HJ, et al. Antitumor effect of morusin via G1 arrest and antiglycolysis by AMPK activation in hepatocellular cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10619. DOI: 10.3390/ijms221910619.
- [30] YANG XW, XIE J, LIU XX, et al. Autophagy induction by xanthoangelol exhibits anti-metastatic activities in hepatocellular carcinoma[J].

- Cell Biochem Funct, 2019, 37(3): 128-138. DOI: 10.1002/cbf.3374.
- [31] WU JJ, ZHANG WJ, ZHANG JH, et al. Preliminary study on effects of solamargine on the growth and apoptosis of human hepatocarcinoma cells HepG2 and its mechanism[J]. China Pharm, 2021, 32(24): 2963-2969. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.04.
吴晶晶, 张文娟, 张骏鸿, 等. 澳洲茄边碱对人肝癌 HepG2 细胞生长和凋亡的影响及机制初探[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 2963-2969. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.04.
- [32] YIN XZ, ZHANG JX, ZHAO WJ, et al. Combined Levo-tetrahydropalmatine and diphenyleioidonium chloride enhances antitumor activity in hepatocellular carcinoma[J]. Pharmacol Res, 2022, 179: 106219. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106219.
- [33] CHEN Y, LI Q, REN SS, et al. Investigation and experimental validation of curcumin-related mechanisms against hepatocellular carcinoma based on network pharmacology[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022, 23(8): 682-698. DOI: 10.1631/jzus.B2200038.
- [34] KWON HY, KIM JH, KIM B, et al. Regulation of SIRT1/AMPK axis is critically involved in gallothanin-induced senescence and impaired autophagy leading to cell death in hepatocellular carcinoma cells[J]. Arch Toxicol, 2018, 92(1): 241-257. DOI: 10.1007/s00204-017-2021-y.
- [35] OKASHA H, ABOUSHOUSA T, COIMBRA MA, et al. Metabolite profiling of *Alocasia gigatea* leaf extract and its potential anticancer effect through autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. Molecules, 2022, 27(23): 8504. DOI: 10.3390/molecules27238504.
- [36] ZHENG LH, ZHANG Y, LIU GJ, et al. Tanshinone I regulates autophagic signaling via the activation of AMP-activated protein kinase in cancer cells[J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(6): 601-608. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000908.
- [37] JIANG T, HUANG JB, XU CY, et al. Arsenic trioxide cooperate cryptotanshinone exerts antitumor effect by medicating macrophage polarization through glycolysis[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 2619781. DOI: 10.1155/2022/2619781.
- [38] WU HY, QU LL, BAI X, et al. Ginsenoside Rk1 induces autophagy-dependent apoptosis in hepatocellular carcinoma by AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Food Chem Toxicol, 2024, 186: 114587. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114587.
- [39] YUAN F, GAO Q, TANG HL, et al. Ophiopogonin-B targets PTP1B to inhibit the malignant progression of hepatocellular carcinoma by regulating the PI3K/AKT and AMPK signaling pathways[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(4): 122. DOI: 10.3892/mmr.2022.12638.
- [40] SUN Y, SONG YY, ZHANG C, et al. Effects and mechanism of celastrol on the proliferation of hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating AMPK signal pathway[J]. China Pharm, 2021, 24(11): 1961-1966. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.001.
孙懿, 宋莹莹, 张聪, 等. 雷公藤红素激活 AMPK 信号通路抑制肝癌 HepG2 细胞增殖的作用研究[J]. 中国药师, 2021, 24(11): 1961-1966. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.001.
- [41] HASEI S, YAMAMOTOYA T, NAKATSU Y, et al. Carnosic acid and carnosol activate AMPK suppress expressions of gluconeogenic and lipogenic genes, and inhibit proliferation of HepG2 cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4040. DOI: 10.3390/ijms22084040.
- [42] HONG JY, PARK SH, PARK HJ, et al. Anti-proliferative effect of 15, 16-dihydrotanshinone I through cell cycle arrest and the regulation of AMP-activated protein kinase/Akt/mTOR and mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells[J]. J Cancer Prev, 2018, 23(2): 63-69. DOI: 10.15430/JCP.2018.23.2.63.
- [43] HUANG H, XUE J, XIE T, et al. Osthole increases the radiosensitivity of hepatoma cells by inhibiting GSK-3 β /AMPK/mTOR pathway-controlled glycolysis[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2023, 396(4): 683-692. DOI: 10.1007/s00210-022-02347-8.
- [44] RAVINAYAGAM V, SHEHZAD A, ALMOHAZEY D, et al. Decursin induces apoptosis by regulating AMP-activated protein kinase and Bax/Bcl-2 pathway in HepG2 cell line[J]. Eur J Integr Med, 2018, 24: 17-22. DOI: 10.1016/j.eujim.2018.10.003.
- [45] KIM YW, JANG EJ, KIM CH, et al. Sauchinone exerts anticancer effects by targeting AMPK signaling in hepatocellular carcinoma cells[J]. Chem Biol Interact, 2017, 261: 108-117. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.11.016.
- [46] SUN SS, LIU XY, WEI X, et al. Diallyl trisulfide induces pro-apoptotic autophagy via the AMPK/SIRT1 signalling pathway in human hepatocellular carcinoma HepG2 cell line[J]. Food Nutr Res, 2023, 66: 66. DOI: 10.29219/fnr.v66.8981.

收稿日期: 2025-02-16; 录用日期: 2025-04-11

本文编辑: 林姣

引证本文: ZENG S, HU SQ, HU Y, et al. Mechanism traditional Chinese medicine extract preventing and treating hepatocellular carcinoma by targeting the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 2161-2167.
曾朔, 胡素芹, 胡洋, 等. 中药提取物靶向腺苷酸活化蛋白激酶信号通路防治肝细胞癌的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 2161-2167.