

Research Progress on Antitumor Action Mechanism of Ursolic Acid

Yanqiu Meng, Lina Yang, Hongshuang Pan, Tingting Yu, Weichen Zhang, Ziting Ning

Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang Liaoning
Email: 962100976@qq.com

Received: Oct. 1st, 2016; accepted: Oct. 16th, 2016; published: Oct. 21st, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Ursolic Acid is a type of pentacyclic triterpene compounds with many kinds of pharmacological activities, especially its antitumor activity. The antitumor mechanism of ursolic acid is multifaceted. In this paper, the research progress of anti-tumor mechanism of ursolic acid has been reviewed and forecasted.

Keywords

Ursolic Acid, Antitumor, Action Mechanism

熊果酸抗肿瘤作用机制的研究进展

孟艳秋, 杨丽娜, 潘洪双, 于婷婷, 张伟晨, 宁梓廷

沈阳化工大学, 辽宁 沈阳
Email: 962100976@qq.com

收稿日期: 2016年10月1日; 录用日期: 2016年10月16日; 发布日期: 2016年10月21日

摘要

熊果酸是一种具有多种药理活性的五环三萜类化合物, 其抗肿瘤活性尤为显著。熊果酸的抗肿瘤机制是多方面的。本文对熊果酸的抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述并进行展望。

文章引用: 孟艳秋, 杨丽娜, 潘洪双, 于婷婷, 张伟晨, 宁梓廷. 熊果酸抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 合成化学研究, 2016, 4(3): 19-27. <http://dx.doi.org/10.12677/ssc.2016.43003>

关键词

熊果酸, 抗肿瘤, 作用机制

1. 前言

熊果酸(Ursolic Acid, 简称 UA), 又名乌索酸, 属五环三萜类化合物, 广泛分布在山楂、熊果、乌梅、陆英、芦笋、野蔷薇果、车前草、女贞子等自然界药用植物中。熊果酸结构式如图 1 所示, 其化学名为 3 β -羟基-乌苏烷型-12-烯-28-羧酸。高含量的熊果酸为有光泽的棱柱状(无水乙醇)或为细毛样针状结晶(稀乙醇), 低含量时为棕黄色或黄绿色粉末, 具特殊的气味。熊果酸的熔点为 283 $^{\circ}$ C~288 $^{\circ}$ C, 易溶于 N, N-二甲基甲酰胺、甲醇、四氢呋喃、吡啶、丙酮, 不溶于水和石油醚等。由于熊果酸结构复杂, 目前国内尚未实现人工合成, 只能从植物中提取, 常用的提取方法有超临界 CO₂ 萃取法、醇提凝析法、微波萃取法、超声提取法, 其中超临界 CO₂ 萃取技术是近年来国际上迅速发展的新兴技术, 采用该技术进行萃取, 提取物杂质少, 有效成分的提取率高, 具有提取快速, 完全, 节省大量溶剂, 萃取的选择性较高等优点[1]。

熊果酸具有多种生物学活性, 包括抗肿瘤、抗氧化、抗炎、保肝、抗艾滋病病毒、抗溃疡、降血脂等, 其中以抗肿瘤作用最为突出。其抗肿瘤机制并不单一, 对多种癌细胞具有抑制作用, 主要有作用于细胞凋亡相关蛋白和基因, 如含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族基因、凋亡抑制基因 Survivin 基因、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 基因; 阻碍细胞信号转导途径, 如抑制核因子 κ B(NF- κ B) 途径、STAT3 信号通路; 细胞毒作用; 阻碍细胞周期等。由于近年来细胞分子水平研究的不断进步, 熊果酸的抗癌作用机制不断被发现, 这也更有利于将熊果酸应用于多种癌症的治疗之中。

本文基于前人对熊果酸的各项研究, 现对近年来熊果酸抗肿瘤作用机制的研究进展做如下综述, 以期对日后更好的开发利用熊果酸有一定借鉴意义。

2. 熊果酸抗肿瘤机制

2.1. 作用于凋亡相关蛋白和基因

细胞凋亡是多基因严格控制的过程, 主要与细胞凋亡相关蛋白的表达有关, 其作用途径见图 2。这些基因在种属之间非常保守, 如 Bcl-2 家族、Caspase 家族、原癌基因 C-myc、抑癌基因 P53 等。Bcl-2 基因, 是原癌基因的一种, 具有抑制凋亡的作用。按功能可将目前已发现的 Bcl-2 蛋白家族分为两类: 一、抗凋亡蛋白, 如 Bcl-2/Bcl-x1、XIAP 和 Mcl-1 等; 二、促凋亡蛋白, 如 Bax、Bad、Bak、Bim 和 Bid 等[2]。Caspase 家族中, Caspase-2, Caspase-8, Caspase-9 和 Caspase-10 诱导细胞凋亡; Caspase-3, Caspase-6 和 Caspase-7 执行细胞凋亡, 其中 Caspase-3 和 7 具有相近的底物和抑制剂特异性, 可以降解 PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase), DFF-45 (DNA Fragmentation Factor-45), 抑制 DNA 的修复并启动 DNA 的降解。

2.1.1. 活化 Caspase

通常情况下, Caspase 家族间可以相互激活, 导致级联反应, 促使细胞凋亡, 在多种肿瘤组织及正常人体组织中广泛表达, 可通过线粒体通路和死亡受体通路被激活。王晓芹等[3]报道, 在熊果酸诱导下, 多种急性白血病细胞均能发生凋亡, 如组织细胞淋巴瘤细胞 U937、人急性 T 细胞白血病细胞 JurKat 和急髓白血病 M3 细胞 HL-60 等。实验证明, 这种诱导作用可能受 Mcl-1 下调的影响, 其作用机制表现为在熊果酸作用下首先引起了 Mcl-1 的下调, 随后又引起凋亡相关蛋白(Caspase-3 和 Caspase-9)的降解/活化及 PARP 的降解, 最终促进细胞的凋亡。

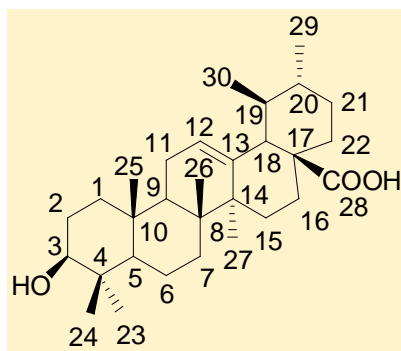


Figure 1. 3β-hydroxy-urs-12-en-28-oic acid

图 1. 3β-羟基-乌苏烷型-12-烯-28-羧酸

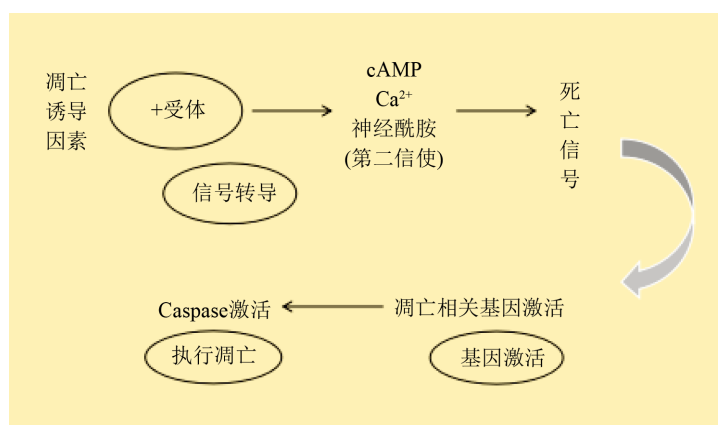


Figure 2. Pathways of Apoptosis-related genes

图 2. 凋亡相关基因作用途径

2.1.2. 抑制 Survivin 基因

Survivin 基因是迄今为止发现的最强凋亡抑制因子，Survivin 基因编码产生的 Survivin 蛋白以二聚体的形式存在，是凋亡抑制蛋白家族(Inhibitor of Apoptosis Protein, IAP)的重要成员。Survivin 蛋白可通过抑制多种内源和外源凋亡相关因子，如 Caspase-3、Caspase-7 和 P53 等产生抑制细胞凋亡和调节细胞有丝分裂的双重功能。因此，抑制其表达和(或)功能可抑制细胞的生长、分化，引起细胞分裂缺陷，促使细胞凋亡。Survivin 也参与了血管形成过程，能通过调节内皮细胞有丝分裂，促进血管生成。Survivin 可以在多种肿瘤组织中过量表达，而在正常终末分化的成人组织中几乎不表达，与肿瘤不良预后和耐药性密切相关，使抑制 Survivin 成为治疗癌症和克服肿瘤细胞耐药性的新策略[4]。

2.1.3. 激活 p53 基因

p53 基因属抑癌基因，在细胞凋亡过程中有着至关重要的作用，其不仅与肿瘤的发生、发展关系紧密，还参与细胞生长、分化及凋亡的调控，人类癌症中约有 1/2 是由该基因突变引起的。肝脏保护因子-15、超氧化物歧化酶-2 和转录激活因子-3 是 p53 的靶基因，可以阻止癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡[5]。熊果酸对肝癌 SMMC-7721 细胞也有诱导作用，使其细胞发生凋亡。其作用机制为，熊果酸引起 p53 基因以及 Bax 蛋白表达上调，Bcl-2 蛋白表达下调[6]。

2.1.4. 下调 Bcl-2 基因

Bcl-2 抑制细胞凋亡，不影响细胞周期及分化，其通过许多刺激因素如辐射热、渗透、休克等阻止细

胞死亡,致使突变物聚集,受损的细胞继续存活,使肿瘤细胞得以进一步发生和发展。在一项体内研究中发现熊果酸可以抑制抗阿霉素人肝癌细胞系 HePG2 增殖及诱导其凋亡,其机制是熊果酸能激活 Bak,释放凋亡诱导因子(AIF),以非 Caspase 途径诱导细胞发生凋亡[7]。

2.1.5. 抑制环氧合酶

环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)包括 COX-1 和 COX-2 两种同工酶。在多数正常组织中,COX-2 不表达,而在多种肿瘤及癌前病变中有高度表达。研究表明,COX-2 的过度表达可抑制肿瘤细胞凋亡。P38 MAPK 抑制剂 SB203580 通过抑制 p38 MAPK 途径,可使 COX-2 不表达,说明 COX-2 的表达是通过 p38 MAPK 途径介导的。熊果酸可以抑制 MAPK 信号通路进而抑制 COX-2 的表达,抑制 COX-2 的抗凋亡作用,进而发挥熊果酸诱导细胞凋亡的作用[8]。

2.1.6. 诱导活性氧

熊果酸可以诱导膀胱癌细胞(NT-UB1)产生活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS),ROS 可使细胞阻滞于 G1 期或 G2/M 期,进而引起细胞凋亡或导致细胞坏死[9]。熊果酸还可通过诱导 ROS 的产生, JNK 的活化,从而引起死亡受体(DR4 和 DR5)的上调和诱饵受体(DcR2)、细胞存活蛋白的下调,最终增强凋亡配体 TRAIL 诱导细胞凋亡的作用[10]。

2.2. 作用于信号转导途径

2.2.1. 抑制 NF- κ B 途径

人类许多疾病包括肿瘤的发病机制中都有核因子 κ B (NF- κ B)的参与。NF- κ B 被广泛认为是一种抗凋亡因子,在许多肿瘤的病理过程和化学耐药中起重要作用[11]。当细胞受到致凋亡因子、与细胞分裂增殖有关的因素、细胞因子等外来刺激时, NF- κ B 被活化,活化后的 NF- κ B 与细胞核内一些基因启动子中的序列特异性结合,进而调节或启动下游基因的转录,因此抑制肿瘤细胞的 NF- κ B 通路可以诱导细胞凋亡、阻断细胞周期,起到抗肿瘤作用[12]。孙爱平[13]等研究发现,熊果酸可增强单核细胞系 THP-1 细胞 HMFB1 的表达和 NF- κ B 的活性,不同浓度的熊果酸对 HMFB1 的表达和 NF- κ B 的活性的影响呈现出一定的双向性,其中以 $1\mu\text{mol/L}$ 的熊果酸作用最强。

2.2.2. 抑制 PI3K-Akt 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶-Akt 信号通路(Phosphoinositide 3-Kinase-Serine/Threonine Kinase, PI3K-Akt)参与增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节[14]。活化的 PI3K-Akt 通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白 CDK(细胞周期蛋白依赖性激酶)、Bad、p53、Caspase-9 等,从而维持细胞周期正常运行、抑制细胞的凋亡、促进细胞增殖。熊果酸诱导人肝癌细胞 HepG2 的研究表明,在熊果酸作用下 PI3K-Akt 信号通路被抑制、Survivin 及 Bcl-2 表达下降、Bax/Bcl-2 比值增加,激活 Caspase-3,最终导致 HepG2 细胞凋亡,此作用方式呈浓度和时间依赖性[15]。

2.2.3. 抑制 STAT3 信号通路

JAK/STAT(Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription)是一条从细胞外到细胞核的信号转导通路[16](见图 3)。JAK/STAT 途径的激活对于细胞的生长、增殖和转化产生重要影响。Pathak [17]等发现,熊果酸诱导多发性骨髓瘤细胞发生凋亡并使细胞周期阻滞在 G0/G1 期,其作用机制是通过抑制 STAT3 上游因子,包括 Kinases c-Src、Janus-activated kinase 1、Janus-activated kinase 2 和 ERK1/2 的活化而实现的。熊果酸还可下调 STAT3 调控的基因,包括 Cyclin D1、Bcl-2、Bcl-x1、Survivin、Mcl-1 和 VEGF 的表达,抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡。

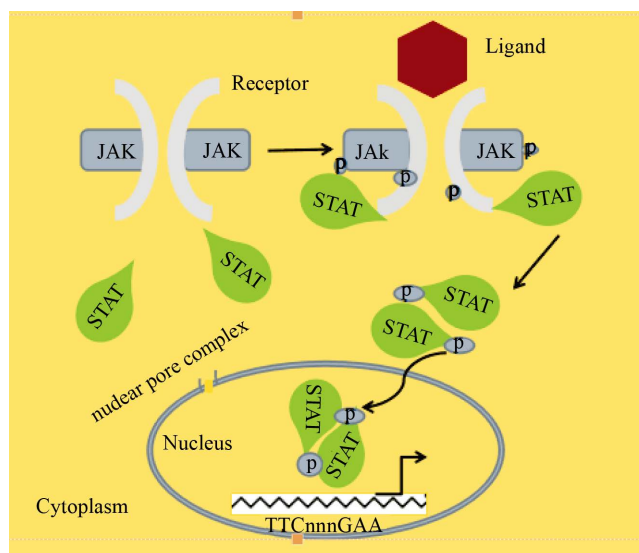


Figure 3. Classical JAK/STAT signaling pathway
图 3. 经典的 JAK-STAT 信号通路

2.2.4. 对 MAPK 信号通路的影响

丝裂素活化蛋白激酶(Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK)是一组具有丝氨酸/苏氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶,是胞外信号刺激细胞增殖分化的细胞内信息传递的共同通路[18]。MAPK 主要由细胞外信号调节激酶(ERK1/2, 又称为 p44/p42)、应激活化蛋白激酶(JUN/SAPKs)和 p38 这 3 个家族成员组成。熊果酸可以激活非雄激素依赖性前列腺癌细胞中的 JNK,引起 Bcl-2 磷酸化和降解,诱导 Caspase-9 活化,促进凋亡蛋白 Bax 释放增多,使 Bax 对 Bcl-2 比例增大,促进细胞凋亡[19]。

2.2.5. 钙离子途径

线粒体在控制细胞的生存和死亡过程中,起着非常重要的作用。线粒体对细胞间的钙离子浓度进行调节,诱导细胞发生凋亡。熊果酸刺激促进钙离子内流,明显提高人白血病细胞内的钙离子水平,从而阻断细胞凋亡。最近研究发现,线粒体通透性转换孔在诱导细胞凋亡过程中起重要作用,而熊果酸则可通过钙离子内流促进线粒体通透性转换孔的开放,进而使线粒体膜通透性发生改变,同时促使凋亡前体蛋白,如细胞色素 C、凋亡诱导因子的释放,进而活化 Caspase-9 和 Caspase-3,最终诱发细胞凋亡[20]。

2.2.6. 碱性鞘磷脂酶途径

熊果酸在人类结肠癌细胞(HT-29)中选择性增强肠碱性鞘磷脂酶活性,该效应优先于 Caspase 活性。因此,碱性鞘磷脂酶的活化,对熊果酸在 HT-29 细胞中的促凋亡作用有重要影响[21]。

2.3. 细胞毒作用

熊果酸对多种肿瘤细胞株均有直接的杀伤作用,细胞毒试验结果表明,熊果酸对白血病细胞(HL-60)、人肺腺癌细胞(A549)有显著的细胞毒作用。熊果酸的细胞毒作用可能是通过激活癌细胞中的多聚 ADP 核糖多聚糖或内切酶来攻击肿瘤细胞核及核小体,最终导致肿瘤细胞溶解[22]。

2.4. 抗 DNA 损伤

始发突变是肿瘤形成的第一阶段,涉及致癌物的代谢活化、活化致癌物与靶细胞 DNA 的结合、DNA 的损伤与修复以及致癌物 DNA 加成物的形成等。针对上述过程进行干扰,则可达到抗始发突变的作用,

从而抑制肿瘤的形成。RAMOS [23]等发现通过细胞介导作用,熊果酸能抗 DNA 损伤,即将细胞用熊果酸预处理后再加入细胞毒物才可起到抗 DNA 损伤作用,同时加入时则没有这种效应,并且发现熊果酸能够增强损伤后 DNA 的修复作用。最近,Shanthakumar [24]等研究显示,熊果酸对紫外线诱导的 DNA 损伤具有显著的保护作用,从而有效地抑制 DNA 的突变和癌变的启动。

2.5. 阻遏细胞周期

肿瘤的发生主要是因为细胞周期失调,肿瘤细胞生长不受机体约束而无限增殖化。阻遏细胞周期对抑制肿瘤细胞生长有重要作用,药物作用示意图见图 4。研究分析细胞周期,发现熊果酸处理后,人肝癌 SMMC-7721 细胞的生长受到明显抑制,且此抑制作用呈明显的时间、剂量依赖性。其作用机制为熊果酸诱导 SMMC-7721 细胞阻滞在 S 期,这种阻滞作用与 p21 和 p53 基因以及增殖细胞核抗原(PCNA)基因的变化有关[25]。熊果酸可将人结肠癌 HT-29 细胞阻滞于 G₁ 期,对其有较强的增殖抑制和诱导凋亡作用,且随着熊果酸浓度的增加,细胞凋亡率也相应增加[26]。

2.6. 调节机体免疫功能

机体的免疫功能与肿瘤的发生有密切关系,当宿主免疫功能低下或受抑制时,肿瘤发生率增高。因此,刺激激活免疫细胞、提高人体免疫功能,一直是肿瘤预防和治疗的研究热点。方学辉[27]等研究发现经熊果酸处理过的荷瘤小鼠,其外周血白细胞数和脾脏指数、胸腺指数升高,同时荷瘤小鼠血清中肿瘤坏死因子(TNF- α)的水平也有所提高,H22 荷瘤小鼠的肿瘤生长受到明显抑制,这种抑制作用可能与增强机体的免疫功能有关。

2.7. 抗氧化作用

体内产生过量的活性氧可造成碱基缺失、DNA 链断裂、蛋白质交联以及碱基与核糖体氧化,影响抑癌基因表达,最后导致肿瘤的发生、发展,熊果酸抗促癌及抗始发突变作用也可通过抗氧化作用实现,这样减少了肿瘤发生的概率[28]。卢静[29]等研究发现熊果酸对超氧阴离子和羟自由基有明显的清除作用,对超氧阴离子的最高清除率可达 88.42%,但是清除作用弱于同浓度下的 VC。熊果酸对羟自由基的清除作用最高可达 86.35%,并且强于同浓度下的甘露醇,具有明显的抗氧化性,从而发挥抗肿瘤作用。

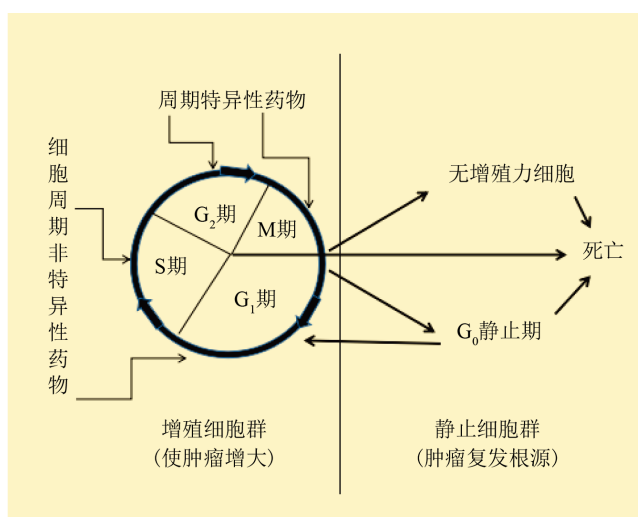


Figure 4. Cell proliferation cycle and drug action diagram
图 4. 细胞增殖周期和药物作用示意图

2.8. 抑制肿瘤侵袭、转移

细胞分化异常是肿瘤细胞最本质的特征，肿瘤细胞的侵袭行为是其分化异常的一种表现。肿瘤患者死亡的主要原因是由于肿瘤的侵袭、转移，而其黏附作用是肿瘤细胞转移扩散的基础，肿瘤细胞内外基质的相互作用也有黏附分子的参与，而熊果酸可显著降低黏附分子表达水平，从而产生抗侵袭作用[30]。

2.9. 抑制肿瘤血管生成

血管生成在肿瘤细胞的形成中起着至关重要的作用，血管再生是实体瘤的增长和转移灶形成的重要因素，因此抑制血管生成是控制肿瘤生长和转移的重要途径之一。

Kanjoormana [31]等研究发现高转移 B16F-10 黑色素瘤细胞诱导 C57BL/6 小鼠的肿瘤相关毛细血管的形成，熊果酸可以抑制这种诱导作用，实验表明，熊果酸处理过的动物体内血清血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、一氧化氮和促炎细胞因子的水平与对照动物相比显著减少；经适量浓度熊果酸处理过的 B16F-10 黑色素瘤细胞内 VEGF 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因表达明显减弱；血清金属蛋白酶-1 的组织抑制剂(TIMP-1)和白介素-2(IL-2)水平经熊果酸处理后则显著升高。金属蛋白酶在血管生成中有重要的作用，经明胶酶谱分析表明熊果酸对基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 的蛋白表达有抑制作用。

熊果酸通过抑制 PI3K-Akt 途径引起黏附分子(如 E-选择蛋白, CD-31 和 I-CAM)的表达上调, VEGF 和 FGF-2 及受体表达下调, PGE2 对 PGD2 的比例增加, 肿瘤血管的生成得到抑制[32]。

2.10. 抗肿瘤的其他机制

Lu [33]等报道熊果酸对人神经胶质瘤 DBTRD-05MG 细胞凋亡和自噬没有促进作用，而是通过产生活性氧和耗竭还原型谷胱甘肽，打开线粒体通透性转换孔和减少三磷酸腺苷(ATP)，引起线粒体功能障碍，导致脑瘤细胞坏死。

3. 展望

熊果酸广泛存在于自然界中，其药理活性十分广泛，抗肿瘤作用尤为突出，几乎对各个系统的肿瘤均有抑制作用。除了上述抗肿瘤机制外可能还存在其他机制，由熊果酸广泛的药理作用及不断发现的作用机制可以预见，熊果酸很有希望成为有前途的高效低毒的抗肿瘤、抗病毒性肝炎药物，亦可广泛应用于保健和美容护肤产品等多领域，开发利用前景十分广阔。

致 谢

本文工作由国家自然科学基金项目(21372156)、辽宁省教育厅高等学校优秀人才支持计划项目(LR2013017)资助。

参考文献 (References)

- [1] 师绘敏, 刘彦楠. 熊果酸功能作用及其研究发展[J]. 农技服务, 2016, 33(5): 95-96.
- [2] 赵志栋, 高宁. 熊果酸抗肿瘤作用分子机制的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(24): 1969-1972.
- [3] 王晓芹, 曹波, 高宁. 熊果酸诱导人急性白血病细胞凋亡及其作用机制[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(2): 105-108.
- [4] Waligroska-stachura, J., Jankowska, A., Wako, R., et al. (2012) Survivin-Prognostic Tumor Biomarker in Human Neoplasms-Review. *Ginekologia Polska*, **83**, 537-540.
- [5] 刘美兰, 李乐云, 于晓玲. COX-2 和 mPGEs-1 与肿瘤关系的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(14): 1134-1137.

- [6] 范宇飞, 朱严冰, 孟继昌, 等. Survivin、p53 蛋白与细胞周期蛋白 D1 在乳腺癌中的表达及相关性[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(2): 101-103.
- [7] Yang, L., Liu, X., Lu, Z., *et al.* (2010) Ursolic Acid Induces Doxorubicin-Resistant HepG2 Cell Death via the Release of Apoptosis-Inducing Factor. *Cancer Letters*, **298**, 128-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2010.06.010>
- [8] Limami, Y., Pinon, A., Leger, D.Y., *et al.* (2011) HT-29 Colorectal Cancer Cells Undergoing Apoptosis Overexpress COX-2 to Delay Ursolic Acid-Induced Cell Death. *Biochimie*, **93**, 749-757. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2011.01.003>
- [9] Tu, H.Y., Huang, A.M., Wei, B.L., *et al.* (2009) Ursolic Acid Derivatives Induce Cell Cycle Arrest and Apoptosis in NTUB1 Cells Associated with Reactive Oxygen Species. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 7265-7274. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.046>
- [10] Prasad, S., Yadav, V.R., Kannappan, R., *et al.* (2011) Ursolic Acid, a Pentacyclin Triterpene, Potentiates TRAIL-Induced Apoptosis through p53-Independent Up-Regulation of Death Receptors: Evidence for the Role of Reactive Oxygen Species and JNK. *The Journal of Biological Chemistry*, **286**, 5546-5557. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.183699>
- [11] 周蕾, 刘卓刚. 熊果酸抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 医药导报, 2011, 30(4): 490-494.
- [12] 冯慧玲. 基于 NF- κ B 信号通路研究熊果酸对 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达的影响及其机制[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学医学院, 2015.
- [13] 孙爱平, 刘小梅, 胡华, 等. 熊果酸对 THP-1 细胞 HMGB1 表达和 NF- κ B 活性的影响[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(9): 1257-1261.
- [14] 刘艺, 崔保霞, 乔云波, 等. 抑制磷脂酰肌醇-3-羟基激酶/蛋白激酶 B 信号传导通路对宫颈癌放疗增敏的作用[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(4): 278-281.
- [15] Tang, C., Lu, Y.H., Xie, J.H., *et al.* (2009) Downregulation of Surviving and Activation of Caspase-3 through the PI3K/Akt Pathway in Ursolic Acid-Induced HepG2 Cell Apoptosis. *Anticancer Drugs*, **20**, 249-258. <http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0b013e328327d476>
- [16] 孙志钢, 王洲. STAT3 与原发食管鳞癌关系的研究进展[J]. 中华肿瘤预防杂志, 2010, 17(10): 786-789.
- [17] Pathak, A.K., Bhutani, M., Nair, A.S., *et al.* (2007) Ursolic Acid Inhibits STAT3 Activation Pathway Leading to Suppression of Proliferation and Chemosensitization of Human Multiple Myeloma Cells. *Molecular Cancer Research*, **5**, 943-955. <http://dx.doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0348>
- [18] 吴雯雯, 宋现让. 核糖体 S6 蛋白激酶家族在信号通路中的作用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(17): 1355-1358.
- [19] Yu, X.Z., Chui, Z.K., Lin, H.W., *et al.* (2010) Ursolic Acid Overcomes Bcl-2-Mediated Resistance to Apoptosis in Prostate Cancer Cells Involving Activation of JNK-Induced Bcl-2 Phosphorylation and Degradation. *Journal of Cellular Biochemistry*, **109**, 764-773.
- [20] Martinis, P., Zago, L., Maritati, M., *et al.* (2012) Interactions of Melatonin with Mammalian Mitochondria. Reducer of Energy Capacity and Amplifier of Permeability Transition. *Amino Acids*, **42**, 1827-1837. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-0903-5>
- [21] 崔岚, 祝德秋, 安富荣. 熊果酸抗肿瘤机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(10): 100-102.
- [22] 孙悦霖, 罗浩. 熊果酸抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(4): 656-658.
- [23] Ramos, A.A., Lima, C.F., Pereira, M.L., Fernandes-Ferreira, M. and Pereira-Wilson, C. (2008) Antigenotoxic Effects of Quercetin, Rutin and Ursolic Acid on HepG2 Cells: Evaluation by the Comet Assay. *Toxicology Letters*, **177**, 66-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.01.001>
- [24] Shanthakumar, J., Karthikeyan, A., Bandugula, V.R. and Prasad, N.R. (2012) Ferulic Acid. A Dietary Phenolic Acid, Modulates Radiation Effects in Swiss Albino Mice. *European Journal of Pharmacology*, **691**, 268-274. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.06.027>
- [25] 虞燕霞, 顾振纶, 殷江临, 等. 熊果酸对人肝癌 SMMC-7721 细胞周期的影响[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2011, 31(1): 71-74.
- [26] 江华, 张奕颖, 尹素改, 等. 熊果酸抑制人结肠癌 HT-29 细胞增殖并诱导凋亡的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(15): 1471-1474.
- [27] 方学辉, 吴倩, 韩雪梅, 等. 熊果酸抗小鼠 H22 肝癌移植瘤及对免疫功能的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(3): 199-201.
- [28] Ikeda, Y., Murakami, A. and Ohigashi, H. (2008) Ursolic Acid: An Anti-And Pro-Inflammatory Triterpenoid. *Molecular Nutrition & Food Research*, **52**, 26-42. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200700389>
- [29] 卢静, 张博超, 姜玮, 等. 熊果酸抗氧化性能的研究[J]. 食品工业科技, 2009, 30(4): 126-127.

-
- [30] Opie, L.H. (2011) Glycaemia and Heart Failure in Diabetes Types 1 and 2. *Molecules*, **16**, 3146-3151. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60787-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60787-3)
- [31] Kanjoormana, M. and Kuttan, G. (2010) Antiangiogenic Activity of Ursolic Acid. *Integrative Cancer Therap*, **9**, 224-235. <http://dx.doi.org/10.1177/1534735410367647>
- [32] Kiran, M.S., Viji, R.I., Sameer Kumar, V.B. and Sudhakaran, P.R. (2008) Modulation of Angiogenic Factors by Ursolic Acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **371**, 556-560. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.04.108>
- [33] Lu, C.C., Huang, B.R., Liao, P.J. and Yen, G.-C. (2014) Ursolic Acid Triggers Nonprogrammed Death (Necrosis) in Human Glioblastoma Multiforme DBTRG-05MG Cells through MPT Pore Opening and ATP Decline. *Molecular Nutrition & Food Research*, **58**, 2146-2156. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201400051>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ssc@hanspub.org