

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.006

· 基础研究 ·

白术水提物通过 PI3K-Akt-NF- κ B 通路抑制胃癌 SGC-7901 细胞的潜在机制

哈文韬, 赵孙燕, 魏晓为, 龚涌灵(南京医科大学附属南京医院暨南京市第一医院 肿瘤科, 江苏 南京 210006)

[摘要] **目的:** 探讨白术(*Atractylodes macrocephala*)水提物抑制胃癌 SGC-7901 细胞活性的潜在机制。**方法:** 分别使用蒸馏水(对照)和白术水提物(白术治疗组)灌胃 SD 大鼠后, 采集静脉血后分离其血清、过滤并分别命名为对照组血清(CON-S)和白术组血清(AM-S)。将胃癌 SGC7901 细胞分为对照组、10% AM-S 组和 20% AM-S 组, 其中两个 AM-S 组细胞分别在相应浓度的 AM-S 血清中培养 24 h, 对照组细胞用正常培养基培养相同时间, 收取 SGC7901 细胞和上清液用于进一步分析。使用 MTT 法检测各组细胞活力, 通过商业试剂盒测定乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)的水平, 采用 ELISA 试剂盒检测各组细胞中 IL-6 和 TNF- α 的含量, 采用 WB 法评估各组细胞中 PI3K-Akt-NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达。**结果:** 10% AM-S 组和 20% AM-S 组的 SGC7901 胃癌细胞增殖活力相较于对照组分别降低 48.9% 和 53.25% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 胃癌细胞上清液中, 相较于对照组, 10% AM-S 组和 20% AM-S 组 LDH 水平分别升高 29.25% 和 123%、SOD 活性分别升高 18% 和 54.60%、MDA 水平分别降低 27.8% 和 40.0%, IL-6 水平分别降低 15% 和 17.5%、TNF- α 水平分别降低 29.71% 和 40.16% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。相较于对照组, AM-S 组中 PI3K-Akt-NF- κ B 信号相关蛋白的水平显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:** 白术水提物可以通过抑制癌细胞增殖活力、促进凋亡、抑制肿瘤微环境中的促炎因子分泌以及改变细胞内的氧化应激水平等方式抑制胃癌, 其机制可能是通过抑制 PI3K-Akt-NF- κ B 通路来实现这些抗癌作用的。

[关键词] 白术水提物; 胃癌; SGC-7901 细胞; PI3K-Akt-NF- κ B

[中图分类号] R739.41; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)03-0223-07

Potential mechanism of *Atractylodes macrocephala* aqueous extract inhibiting gastric carcinoma through PI3K-Akt-NF- κ B signaling pathway

HA Wentao, ZHAO Sunyan, WEI Xiaowei, GONG Yongling (Department of Oncology, Nanjing Hospital affiliated to Nanjing Medical University and Nanjing first Hospital, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To investigate the potential mechanism of *Atractylodes macrocephala* aqueous extract inhibiting gastric cancer SGC7901 cells. **Methods:** Gastric perfusion was performed on SD rats using distilled water and *Atractylodes macrocephala* aqueous extract respectively. Venous blood was collected and insolated to get serum, which was then filtered and named as control group serum (CON-S) and *Atractylodes macrocephala* group serum (AM-S), respectively. SGC7901 cells were divided into control group, 10% AM-S group and 20% AM-S group. The two AM-S group cells were cultured in AM-S serum of corresponding density for 24 h while the control group cells were cultured with normal medium for the same time. The SGC7901 cells and supernatant were collected for further analysis. MTT assay was used to detect cell viability. Lactate dehydrogenase (LDH), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were determined by commercial kits. Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) kits were applied to detect the contents of interleukin IL-6 and tumor necrosis factor TNF- α in the cells of all the groups. The expressions of phosphatidylinositol 3-kinase PI3K-Akt-NF- κ B signaling pathway-related proteins were evaluated by western blot. **Results:** The proliferative activity of SGC7901 gastric cancer cells in 10% AM-S group and 20% AM-S group decreased by 48.9% and 53.25% respectively compared with the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the supernatant of gastric cancer cells, compared with the control group, the LDH level of 10% AM-S group and 20% AM-S group increased by 29.25% and 123%; the SOD activity increased by 18% and 54.60%; the MDA level decreased by 27.8% and 40.0%; the IL-6 level decreased by 15% and 17.5%, and the TNF- α level decreased by 29.71% and 40.16% respectively ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the control group, the levels of PI3K-Akt-NF- κ B signaling pathway-related protein in AM-S group were significantly reduced ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** *Atractylodes macrocephala* aqueous extract can inhibit gastric cancer by inhibiting the proliferation activity of cancer cells, promoting apoptosis, inhibiting the production of pro-inflammatory

[基金项目] 江苏省老年健康科研面上项目(No. LKM2023026)

[作者简介] 哈文韬(1996—),男,硕士生,主要从事胃肠道肿瘤的临床和基础研究, E-mail: hawentao111@126.com

[通信作者] 龚涌灵, E-mail: 18915953828@163.com

factors in tumor microenvironment and changing the level of intracellular oxidative stress, the mechanism of which might be that these anti-cancerous effects are achieved by inhibiting PI3K-Akt-NF- κ B signaling pathway.

[Key words] *Atractylodes macrocephala*; gastric carcinoma; SGC-7901 cell; PI3K-Akt-NF- κ B

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(3): 223-229. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.006]

近年来,尽管在胃癌治疗措施和药物应用方面取得了较大的进展,但胃癌患者预后仍然很差^[1];而且目前临床常用的许多化疗药物会引起严重的不良反应,因此寻找新型、低毒、高效、耐受性好的抗癌药物已刻不容缓。有研究^[2]指出,植物来源的天然物质在癌症治疗方面可能有着较大的应用前景,它们可用作潜在的化学预防和化学治疗剂,以减缓或阻断癌症的进展。白术(*Atractylodes macrocephala*)是一种典型的补气中草药,已被应用了约2 000年^[3-4]。据报道^[5],白术中含有多糖、氨基酸、倍半萜类、维生素、树脂和挥发油等大量的活性化学成分,具有多种药理作用,已被证明具有抗癌^[6]、抗突变^[7]、抗衰老^[8]、抗阿尔茨海默病,以及抗炎活性和提高免疫力的作用。有研究^[9]表明,白术能够促进细胞生长和分化^[9],并增强抗氧化系统。LIU等^[11]已证明,白术内酯 I 具有抗肿瘤活性,其潜在机制与通过线粒体介导的细胞凋亡有关。然而,目前关于白术靶向治疗胃癌的报道极少,本研究旨在系统研究白术对胃癌的抑制作用及其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和试剂盒

白术购自南京先声药业有限公司。用于测定 IL-6 和 TNF- α 的 ELISA 试剂盒购自南京凯源生物有限公司, 乳腺脱氢酶(LDH)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF- κ Bp65、p-NF- κ Bp65、I κ B α 和 p-I κ B α 的一抗均购自美国 Cell Signaling Technology 公司, DMEM 培养基购自美国 Hyclone 公司。青霉素和链霉素购自美国 Amresco 公司, 胎牛血清(FBS)购自美国 Hyclone 公司, MTT 试剂购自美国 Sigma 公司。用于研究的所有其他化学品和试剂均为分析级, 均购自经批准的公司。

1.2 白术水提物的制备

使用8倍体积的蒸馏水浸泡白术1 h, 在沸腾温度下提取药液2次, 0.5 h/次。将收集的药液以1 600×g离心5 min, 在55℃下真空蒸发溶剂。采用蒸馏水将最终的白术干燥粉末稀释至终质量浓度为1 g/mL, 并在4℃下储存。白术水提物动物实验的剂量以每千克体质量的原始干燥物质克数表示, 本研究以6 g/kg的白术水提物进行动物实验。

1.3 动物和实验方案

SD大鼠250~300 g, 共24只, 来源于扬州大学比较医学中心。SD大鼠饲养于标准动物中心, 恒温(22±1)℃, 湿度40%~70%, 常规12 h光照、12 h黑暗循环, 并提供标准食物和水。适应7 d后, 将动物按随机表法随机分为对照组和白术治疗组, 每组12只。白术治疗组大鼠以6 g/kg的白术水提物灌胃给药, 2次/d, 连续给药7 d; 对照组大鼠在治疗组每次给药的同时喂等量的蒸馏水, 其余禁食等处理完全相同。两组大鼠采血前12 h均禁止进食, 但允许饮水。

1.4 SD大鼠血清的提取

两组SD大鼠在最后一次灌胃给药或口服等体积的蒸馏水后1 h, 用3%水合氯醛腹腔注射麻醉, 从颈动脉抽取血液10 mL, 以2 200×g离心15 min, 分离血清和血浆。使用0.22 μ m滤膜过滤分离得到的含白术血清和对照血清, 分别命名为白术组血清(AM-S)和对照组血清(CON-S)。之后, 将血清保存于-80℃的环境中。

1.5 胃癌SGC7901细胞在含白术血清培养液中的培养

实验所用的人胃癌SGC7901细胞购自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。人胃癌SGC7901细胞在含有10%热灭活FBS和青、链霉素的DMEM中, 置于37℃、5% CO₂、AM-S存在或不存在的条件下培养。将人胃癌SGC7901细胞分为对照组、10% AM-S组和20% AM-S组, 6孔板细胞接种密度为1.0×10⁶个/孔, 96孔板细胞接种密度为0.5×10³个/孔。10% AM-S组和20% AM-S组细胞分别在相应AM-S浓度的血清中培养24 h; 对照组细胞用正常培养基培养相同时间后, 收取SGC7901细胞和上清液用于进一步分析。

1.6 MTT法测定白术水提物对SGC7901细胞增殖的影响

将胃癌SGC7901细胞接种在96孔板中, 分别在含AM-S和CON-S的DMEM中培养24 h, 然后弃去培养基, 每孔加入20 μ L MTT, 浓度为0.5 mg/mL。4 h后去除上清液, 每孔加入150 μ L 二甲基亚砜, 震荡2~5 min, 使结晶物充分溶解, 用微孔板分光光度计在540 nm处测定每个孔的光密度(D)值, 每组重复实验6次。

1.7 ELISA法测定白术水提物对SGC7901细胞上清液中IL-6和TNF- α 含量的影响

为研究白术水提物对胃癌肿瘤微环境的影响, 检测了不同处理组SGC7901细胞上清液中IL-6和TNF- α 的水平。将胃癌SGC7901细胞接种在6孔板中, 分别在含AM-S和CON-S的DMEM中培养24 h。

根据试剂盒制造商的说明,通过ELISA法分析CON-S、10% AM-S组和20% AM-S组SGC7901细胞上清液中IL-6和TNF- α 含量。每组重复实验3次。

1.8 光密度法测定白术水提物对SGC7901细胞上清液中LDH、SOD和MDA的影响

本研究测定各组SGC7901细胞上清液中LDH、SOD和MDA的含量,以分析细胞凋亡及细胞内氧化应激水平。将胃癌SGC7901细胞接种于96孔板,分别在含AM-S和CON-S的DMEM中培养24 h,然后弃去培养基,加入相应检测试剂后,使用荧光酶标仪检测LDH和MDA的浓度以及SOD的活性。检测LDH实验重复5次,检测MDA及SOD实验重复6次。

1.9 WB法检测白术水提物对SGC7901细胞中PI3K-Akt-NF- κ B通路相关蛋白表达的影响

本研究通过检测p-PI3K、p-Akt、p-NF- κ Bp65和p-I κ B α 的蛋白质含量来了解PI3K-Akt-NF- κ B信号通路的激活程度。将胃癌SGC7901细胞在冰上用裂解缓冲液处理30 min,然后在4 $^{\circ}$ C下10 000 \times g离心5 min。通过BCA蛋白测定试剂盒(Beyotime,中国南京)定量检测细胞总蛋白浓度。细胞总蛋白经10% SDS-PAGE分离,蛋白条带转移至PVDF膜上,使用5%脱脂奶粉封闭,然后分别用适当浓度的特异性抗体于4 $^{\circ}$ C下过夜。TBST洗涤3次、15 min/次,后与辣根过氧化物酶偶联的按照1:4 000稀释的二抗在室温下反应1 h,再用TBST洗涤3次、15 min/次。通过ECL试剂盒显色和凝胶成像系统(中国天能科技有限公司)成像,分析各目的蛋白的相对表达量。

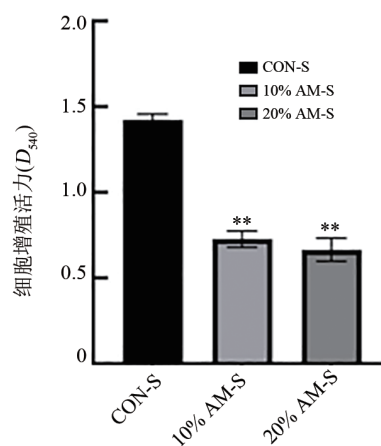
1.10 统计学处理

使用IBM SPSS Statistics 26.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,通过单向方差分析比较组间差异。以 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白术水提物抑制胃癌SGC7901细胞增殖活力

MTT法检测结果(图1)显示,10%和20% AM-S组SGC7901细胞的光密度值相较于对照组分别降低48.9%和53.2%,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明白术水提物对胃癌SGC7901细胞增殖活力具有明显的抑制效果。

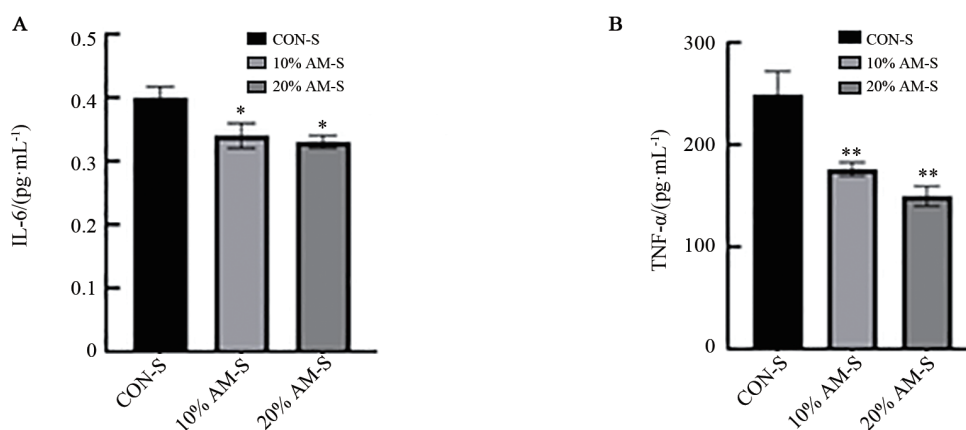


与CON-S组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

图1 白术水提物对胃癌SGC7901细胞增殖活力的影响

2.2 白术水提物抑制胃癌SGC7901细胞上清液中IL-6和TNF- α 的含量

ELISA法检测结果(图2A、B)显示,10% AM-S组细胞上清液中IL-6浓度均值为0.34 pg/mL,20% AM-S组细胞上清液中的IL-6浓度均值为0.33 pg/mL,两组较对照组的0.4 pg/mL分别下降15%和17.5%;TNF- α 的均值也由对照组的249 pg/mL分别下降至175 pg/mL和149 pg/mL,分别下降了29.71%和40.16%。以上差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果表明白术水提物对胃癌SGC7901细胞中促炎细胞因子IL-6和TNF- α 产生具有显著抑制效果。



与CON-S组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

图2 白术水提物对胃癌SGC7901细胞分泌IL-6(A)和TNF- α (B)的影响

2.3 白术水提取物促进胃癌 SGC7901 细胞中 LDH 的上升

使用光密度法检测结果(图3)显示,10% AM-S 和 20% AM-S 组的 LDH 浓度均值分别为 7.60 U/mL 和 13.10 U/mL,与对照组的 5.88 U/mL 相比分别上升 29.25% 和 123%,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。以上结果表明白术水提取物可促进对胃癌 SGC7901 细胞的损伤。

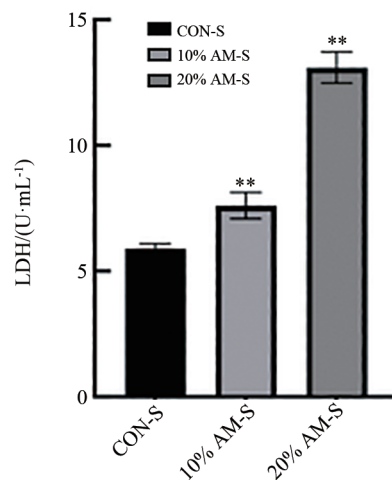
2.4 白术水提取物对胃癌 SGC7901 细胞中 SOD 活性和 MDA 水平的影响

荧光酶标仪检测不同处理组 SOD 和 MDA 水平的结果(图 4A、B)显示,在 10% AM-S 和 20% AM-S 组中,SOD 浓度均值分别为 17.05 U/mL 和 22.34 U/mL,相较于对照组的 14.45 U/mL 分别上升了 18% 和 54.60%;而 MDA 均值分别为 24.61 U/mL 和 20.8 U/mL,相较于对照组的 34.09 U/mL 分别下降了 27.8% 和 40.0%,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。以上结果表明白术水提取物改变了胃癌 SGC7901 细胞内的氧化应激水平。

2.5 白术水提取物抑制胃癌 SGC7901 细胞中 PI3K-Akt-NF- κ B 通路相关蛋白的表达

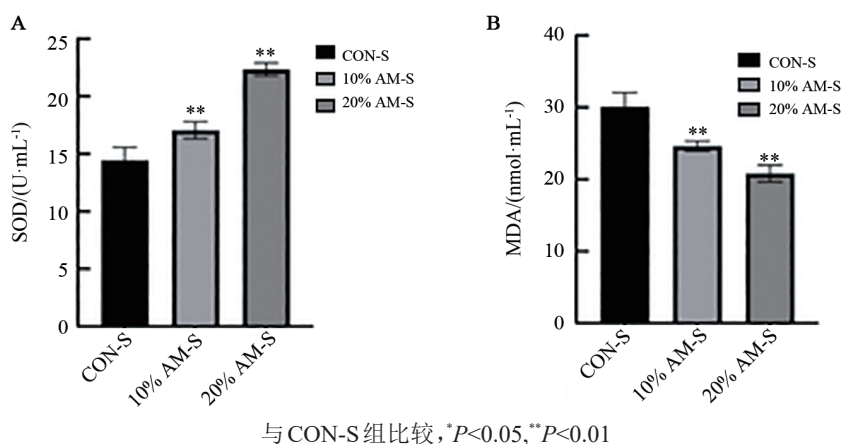
WB 法检测结果(图 5、6)显示,白术水提取物抑制 SGC7901 细胞中 p-PI3K、p-Akt、p-NF- κ Bp65 和

p-I κ B α 的表达。其中,AM-S 组的 p-PI3K/PI3K 相对表达水平较对照组下降 10.8% 以上,p-Akt/Akt 下降超过 18.36%;p-NF- κ Bp65/NF- κ Bp65 的相对表达水平方面,20% AM-S 组较对照组下降 12.27%,p-I κ B α /I κ B α 的相对水平则下降超过 28.2%,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。上述结果表明,白术水提取物可能通过下调胃癌 SGC7901 细胞中 PI3K-Akt-NF- κ B 通路相关蛋白的表达以发挥其抗肿瘤作用。



与 CON-S 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图3 白术水提取物对胃癌 SGC7901 细胞中 LDH 的影响



与 CON-S 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图4 白术水提取物对 SGC7901 胃癌细胞中 SOD(A)活性及 MDA(B)水平的影响

3 讨论

在传统的中药药理研究中,由于药物成分复杂,常需要在动物胃肠道中经过一系列的生物转化后消化吸收才能有效^[12]。因此,常见的做法是给动物服用生药或化合物,以分析其在体内的潜在作用。“血清药理学”最早由 TASHINO 于 1984 年提出^[13],现已广泛用于中药体外药理学研究^[14-16],其主要方法是给动物口服中药,分离血清后,将药物血清用于体外实验分析。

从白术中提取的挥发油是前人从 311 种中药中筛选出的最具抗肿瘤活性的物质。据报道^[17],白术能够降低肿瘤细胞的增殖率,减少肿瘤组织的侵袭,提高机体的抗肿瘤反应能力和处理肿瘤细胞毒性的能力。有研究^[18]指出,炎症在癌症发展中具有多方面作用,包括通过相关信号通路引发和促进癌细胞的侵袭性。白术内酯 I 和白术内酯 III 的抗炎活性已在巨噬细胞中脂多糖诱导的 NO 和 TNF- α 产生中得到证实^[19]。TNF- α 与肿瘤细胞坏死、炎症和免疫反应密切相关^[20]。本研究结果表明,白术可以有效降低促炎细

胞因子 IL-6 和 TNF- α 的水平, 这表明其在改善肿瘤细胞微环境中发挥了作用, 可能通过影响肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用。

与炎症相关的胃癌的病因尚未完全阐明。假设炎症细胞环境可能导致氧化性 DNA 损伤并促进致癌的进展。细胞因子诱导的氧化应激可通过产生基因组不稳定性来刺激癌变, 从而驱动恶性转化^[21]。氧化

应激被定义为氧化剂和抗氧化剂间的比例失衡, 这种情况可能会导致多种疾病。既往研究^[22]指出, 癌细胞比正常细胞具有更高的活性氧水平, 且有研究^[23]证实了乳腺癌患者炎症引起的氧化应激。本研究结果显示, SOD 在 AM-S 培养细胞中的活力得以恢复, 脂质过氧化的终产物 MDA 减少, 提示白术改变了细胞内氧化应激水平。

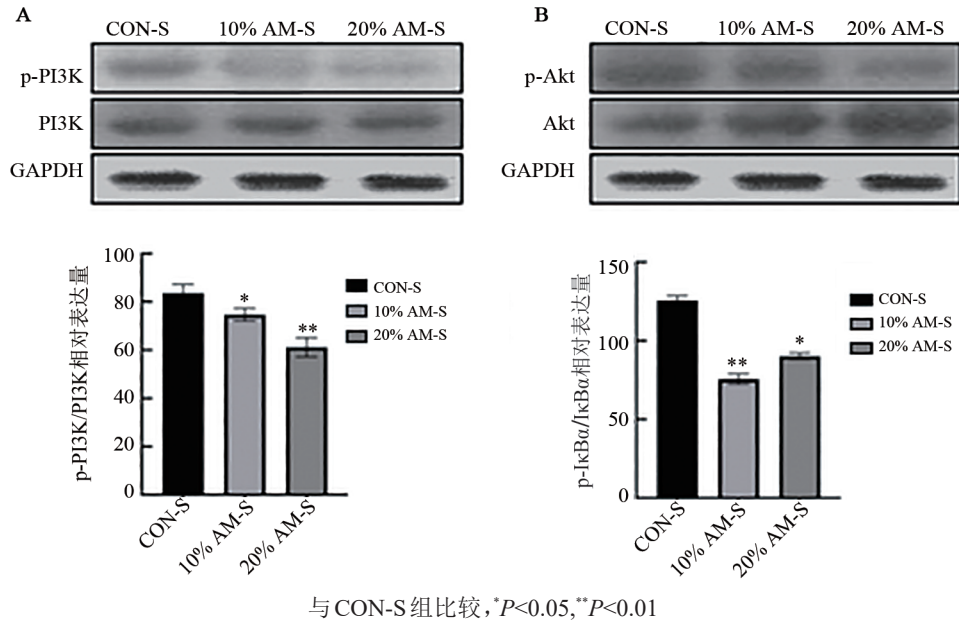


图5 白术水提物对胃癌 SGC7901 细胞中 p-PI3K-PI3K(A)及 p-Akt-Akt(B)通路相关蛋白的相对表达量的影响

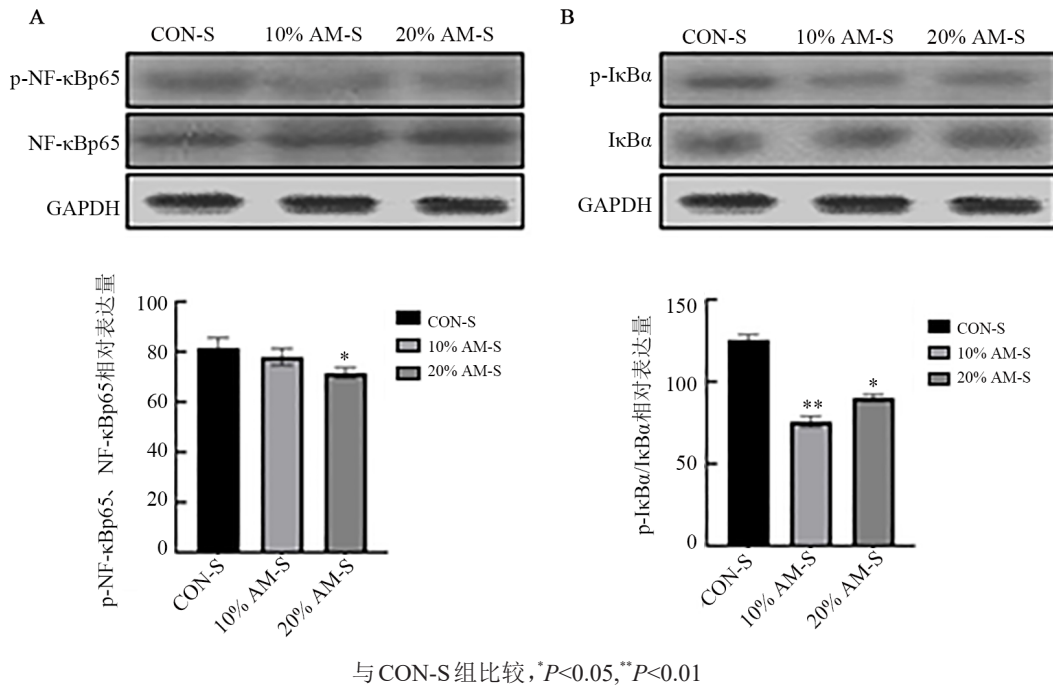


图6 白术水提物对胃癌 SGC7901 细胞中 p-NF- κ Bp65-NF- κ Bp65(A)及 p-I κ B α -I κ B α (B)相关蛋白相对表达量的影响

检测细胞胞质中 LDH 的释放是另一种识别膜完整性的方法。有研究^[24]指出, 过量的 TNF- α 诱导细胞凋亡, 同时增加 LDH 活性。本研究结果正如预期, 在

AM-S 培养的细胞中获得的的数据显示 LDH 升高, 这表明 SGC7901 细胞损伤更严重, 提示白术水提物对胃癌 SGC7901 细胞具有明显的杀伤作用。

慢性炎症是促进细胞变化的关键因素,细胞变化会导致活性氧产生和细胞增殖加速,从而加剧癌症进展^[25-27]。目前普遍认为PI3K-Akt和MAPK信号通路调节多种癌细胞的转移^[28],尤其是NF- κ B是癌细胞中极为重要的转录因子。现有研究^[29-30]认为,PI3K-Akt信号通路的激活对于调节NF- κ B激活至关重要。NF- κ B被认为与预防细胞凋亡、非生长因子依赖性增殖、无限复制潜力和组织侵袭和转移有关^[31],它与抑制性I κ B蛋白结合保持在非活性状态。一旦被激活,它就会与特定DNA序列结合并调节靶基因的转录^[32]。为研究白术对NF- κ B活化的抑制机制,本研究检测了PI3K-Akt通路。PI3K-Akt信号转导负责调控癌症发展,该途径诱导癌细胞增殖和存活失调的能力可能不仅仅是因为激活了某些基因,还依赖于抑制细胞增殖和/或诱导细胞凋亡^[33]。本研究中白术水提物对PI3K-Akt通路的抑制作用表现为下调p-PI3K、p-Akt、p-NF- κ Bp65和p-I κ B α ,提示白术可能是通过影响PI3K-Akt-NF- κ B通路以发挥其抗肿瘤作用。

总之,白术水提物抑制PI3K-Akt-NF- κ B通路的激活,显著缓解肿瘤炎症微环境,促进胃癌SGC7901细胞操作并抑制其侵袭能力和增殖活性。因此,这些发现为更好地了解白术的抗胃癌作用提供了新证据。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] ZONG L, ABE M, SETO Y, *et al.* The challenge of screening for early gastric cancer in China[J/OL]. *Lancet*, 2016, 388(10060):2606 [2022-12-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894662/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32226-7.
- [3] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国化学工业出版社, 2005: 58.
- [4] 尚志均. 神农本草经辑校[M]. 合肥: 学苑出版社, 1981: 48.
- [5] DONG H, HE L, HUANG M, *et al.* Anti-inflammatory components isolated from *Atractylodes macrocephala* Koidz[J]. *Nat Prod Res*, 2008, 22(16): 1418-1427. DOI: 10.1080/14786410801931629.
- [6] 朱庆均, 郑广娟, 张丹. 白术水提物抑瘤作用及其机制研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2006, 30(1): 69-71. DOI: 10.3969/j.issn.1007-659X.2006.01.027.
- [7] 黄青松, 李红枝, 张咏莉, 等. 白术提取物对六价铬致人外周血淋巴细胞抗突变作用研究[J]. *现代生物医学进展*, 2006, 6(7): 20-21. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6273.2006.07.006.
- [8] ZHOU Y, HUANG S, WU F, *et al.* Atractylenolide III reduces depressive- and anxiogenic-like behaviors in rat depression models [J/OL]. *Neurosci Lett*, 2021, 759: 136050 [2022-12-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304-3940\(21\)00428-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304-3940(21)00428-6). DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136050.
- [9] LI X, RAO Z, XIE Z, *et al.* Isolation, structure and bioactivity of polysaccharides from *Atractylodes macrocephala*: a review[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115506 [2022-12-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-8741\(22\)00545-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-8741(22)00545-1). DOI: 10.1016/j.jep.2022.115506.
- [10] BAILLY C. Atractylenolides, essential components of *Atractylodes*-based traditional herbal medicines: antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 891: 173735 [2022-12-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014-2999\(20\)30827-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014-2999(20)30827-X). DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173735.
- [11] LIU H, ZHU Y, ZHANG T, *et al.* Anti-tumor effects of atractylenolide I isolated from *Atractylodes macrocephala* in human lung carcinoma cell lines[J]. *Molecules*, 2013, 18(11): 13357-13368. DOI: 10.3390/molecules181113357.
- [12] LIU Y F, TU S H, CHEN Z, *et al.* Effects of modified simiao decoction on IL-1 β and TNF α secretion in monocytic THP-1 cells with monosodium urate crystals-induced inflammation[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014: 406816 [2022-12-20]. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/406816/>. DOI: 10.1155/2014/406816.
- [13] GE J, WANG D, HE R, *et al.* Medicinal herb research: serum pharmacological method and plasma pharmacological method[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(9): 1459-1465. DOI: 10.1248/bpb.33.1459.
- [14] IWAMA H, AMAGAYA S, OGIHARA Y. Effect of Shosaikoto, a Japanese and Chinese traditional herbal medicinal mixture, on the mitogenic activity of lipopolysaccharide: a new pharmacological testing method[J]. *J Ethnopharmacol*, 1987, 21(1): 45-53. DOI: 10.1016/0378-8741(87)90093-6.
- [15] WANG B, ZHU L, CHEN Q. Primary study on the application of Serum Pharmacology in Chinese traditional medicine[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2005, 43(3/4): 194-197. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2005.04.013.
- [16] TANG D, ZHANG Z, GAO Y, *et al.* Protective effects of serum containing Ginkgo biloba extract on glomerulosclerosis in rat mesangial cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(1): 26-33. DOI: 10.1016/j.jep.2009.04.017.
- [17] CHAN K W K, CHUNG H Y, HO W S. Anti-tumor activity of atractylenolide i in human colon adenocarcinoma *in vitro* [J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(1): 212 [2022-12-20]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/1/212>. DOI: 10.3390/molecules25010212.
- [18] TEWARI D, BAWARI S, SHARMA S, *et al.* Targeting the crosstalk between canonical Wnt/ β -catenin and inflammatory signaling cascades: A novel strategy for cancer prevention and therapy[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107876 [2022-12-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-7258\(21\)00078-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-7258(21)00078-4). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107876.
- [19] LI C Q, HE L C, JIN J Q. Atractylenolide I and atractylenolide III inhibit lipopolysaccharide-induced TNF-alpha and no production in macrophages[J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4): 347-353. DOI: 10.1002/ptr.2040.
- [20] LEPPKES M, ROULIS M, NEURATH M F, *et al.* Pleiotropic functions of TNF-alpha in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation[J]. *Int Immunol*, 2014, 26(9): 509-515. DOI: 10.1093/intimm/dxu051.

- [21] HILLS S A, DIFFLEY J F X. DNA replication and oncogene-induced replicative stress[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R435-R444. DOI:10.1016/j.cub.2014.04.012.
- [22] JELIC M D, MANDIC A D, MARICIC S M, *et al.* Oxidative stress and its role in cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(1): 22-28. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16.
- [23] LI G, DING K, QIAO Y, *et al.* Flavonoids regulate inflammation and oxidative stress in cancer[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(23):5628 [2022-12-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33265939/>. DOI: 10.3390/molecules25235628.
- [24] JURISIC V, BUMBASIREVIC V, KONJEVIC G, *et al.* TNF-alpha induces changes in LDH isotype profile following triggering of apoptosis in PBL of non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(2): 84-91. DOI: 10.1007/s00277-003-0731-0.
- [25] HOU J, KARIN M, SUN B. Targeting cancer-promoting inflammation—have anti-inflammatory therapies come of age?[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 261-279. DOI: 10.1038/s41571-020-00459-9.
- [26] CHIANG A C, MASSAGUÉ J. Molecular basis of metastasis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26): 2814-2823. DOI:10.1056/NEJMra0805239.
- [27] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867. DOI:10.1038/nature01322.
- [28] SHARIATI M, MERIC-BERNSTAM F. Targeting AKT for cancer therapy[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(11): 977-988. DOI:10.1080/13543784.2019.1676726.
- [29] LIU B, PIAO X, NIU W, *et al.* Kujieyuan decoction improved intestinal barrier injury of ulcerative colitis by affecting TLR4-Dependent PI3K/AKT/NF- κ B oxidative and inflammatory signaling and gut microbiota[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1036 [2022-12-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01036/full>. DOI:10.3389/fphar.2020.01036.
- [30] MOON S K, CHA B Y, KIM C H. ERK1/2 mediates TNF-alpha-induced matrix metalloproteinase-9 expression in human vascular smooth muscle cells *via* the regulation of NF-kappaB and AP-1: involvement of the ras dependent pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 198(3): 417-427. DOI:10.1002/jcp.10435.
- [31] LI C, LI F, ZHAO K, *et al.* LFG-500 inhibits the invasion of cancer cells *via* down-regulation of PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91332 [2022-12-20]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091332>. DOI:10.1371/journal.pone.0091332.
- [32] DEMCHENKO Y N, GLEBOV O K, ZINGONE A, *et al.* Classical and/or alternative NF-kappaB pathway activation in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2010, 115(17): 3541-3552. DOI:10.1182/blood-2009-09-243535.
- [33] JIANG K, SUN J, CHENG J, *et al.* Akt mediates Ras downregulation of RhoB, a suppressor of transformation, invasion, and metastasis[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(12): 5565-5576. DOI: 10.1128/MCB.24.12.5565-5576.2004.

[收稿日期] 2022-12-25

[修回日期] 2023-02-10

[本文编辑] 郁晓路