中药活性成分靶向线粒体凋亡途径抑制食管癌的研究进展Δ

肖俊珂[1*]，慕晓艳[2]，郭娇娇[1]，杨上智[1]，曹雪炜[1]，郭志忠[3#]（1.河南中医药大学第二临床医学院，郑州 450002；2.上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科，上海 200032；3.河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院肿瘤科，郑州 450002）

中图分类号 R965；R735.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2025）10-1283-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.23

摘 要 食管癌是一种恶性疾病，其发病率高、预后差。线粒体凋亡途径在调控细胞死亡中起着重要作用，是当前癌症治疗的研究热点。多种中药活性成分可靶向线粒体凋亡抑制食管癌，是食管癌的潜在治疗药物。本文对中药活性成分通过靶向线粒体凋亡途径抑制食管癌的相关研究进行综述，发现黄酮类（如紫花牡荆素、淫羊藿苷、木犀草素、山柰酚、橙皮素、鱼藤素等）、萜类（如冬凌草甲素、Jaridonin、青蒿琥酯、阿魏萜乙酸乙酯相三萜类化合物等）、生物碱类（如苦参碱、苦马豆素等）、酚类（如姜黄素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、柯里拉京等）、皂苷类（如α-常春藤皂苷、重楼皂苷Ⅵ等）、多肽类（如蝎毒多肽优化体CT-K3K7、壁虎多肽等）、挥发油类（如肉桂醛、α-细辛醚等）等中药活性成分可以通过调节氧化应激、阻滞细胞周期、调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、丝裂原激活的蛋白激酶等信号通路，靶向内源性线粒体凋亡途径，诱导食管癌细胞发生凋亡，并抑制食管癌细胞的增殖、侵袭及迁移。

关键词 中药；活性成分；食管癌；线粒体凋亡；细胞凋亡；作用机制

Research progress on active components of traditional Chinese medicine inhibiting esophageal carcinoma by targeting mitochondrial apoptosis pathway

XIAO Junke[1], MU Xiaoyan[2], GUO Jiaojiao[1], YANG Shangzhi[1], CAO Xuewei[1], GUO Zhizhong[3]（1. Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. Dept. of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 3. Dept. of Oncology, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China）

ABSTRACT Esophageal carcinoma is a malignant disease with a high incidence rate and poor prognosis. The mitochondrial apoptosis pathway plays a pivotal role in the regulation of cell death and has become a focal point in current cancer therapeutics research. Various active components from traditional Chinese medicine (TCM) can target the mitochondrial apoptosis pathway to inhibit esophageal carcinoma, presenting as potential therapeutic agents for this disease. This paper summarizes relevant research on the inhibition of esophageal carcinoma by active components in TCM via targeting the mitochondrial apoptosis pathway. It has been found that flavonoids (casticin, icariin, luteolin, kaempferol, hesperetin, deguelin, etc.), terpenoids (oridonin, Jaridonin, artesunate, ethyl acetate fraction of pleurotus ferulatus triterpenoid, etc.), alkaloids (matrine, swainsonine, etc.), polyphenols (curcumin, epigallocatechin-3-gallate, corilagin, etc.), steroids (α-hederin, polyphyllin Ⅵ, etc.), phenols (optimized scorpion venom peptide CT-K3K7, gecko active polypeptide, etc.), volatile oils (cinnamaldehyde, α-asarone, etc.) and other active components from TCM can target the intrinsic mitochondrial apoptosis pathway, induce apoptosis in esophageal carcinoma cells, and inhibit their proliferation, invasion and migration by regulating oxidative stress, blocking the cell cycle, regulating signaling pathways such as PI3K/Akt and MAPK.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; active components; esophageal carcinoma; mitochondrial apoptosis; cell apoptosis; mechanism of action

Δ基金项目 河南省科技攻关项目（No.242102311287）；河南省中医药科学研究专项（No.2022ZYZD11）；上海中医药大学附属龙华医院“龙医学者”临床科技创新项目（No.KC2022015）

＊第一作者 硕士研究生。研究方向：中医药防治恶性肿瘤。E-mail：xjk17839956234@163.com

#通信作者 主任医师，硕士生导师。研究方向：中医药防治恶性肿瘤。E-mail：fangliao0525@163.com

2022年全球癌症数据分析显示，食管癌在所有癌症中的发病率居第9位，死亡率排第6位[1]。在中国每年约有32万人死于食管癌，患者总体5年生存率仅为15%～25%，迫切需要开发有效的药物或治疗方案为食管癌的

治疗提供新思路[2]。细胞凋亡是生物体内一种有序的细胞死亡机制，对于维持机体正常的胚胎发育和组织平衡至关重要[3]。作为真核细胞重要的细胞器，线粒体可以释放凋亡诱导因子，引发细胞程序性死亡，在内源性细胞凋亡的生物过程中发挥关键作用[4]。中药治疗具有多靶点、整体调节、副作用小等优势。中药活性成分是指中药中具有特定生物活性的化学成分，能够发挥抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用[5]。多种中药活性成分可通过调控线粒体凋亡途径抑制食管癌的发生发展，在食管癌的治疗上潜力巨大。本文整理总结了中药活性成分通过靶向线粒体凋亡途径抑制食管癌的相关研究，旨在为食管癌的临床治疗策略和新药研发提供理论依据和新方向。

1　线粒体凋亡在肿瘤发生发展中的作用机制

线粒体凋亡途径主要受B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）蛋白家族中促凋亡因子和抗凋亡因子间的平衡调控。该家族主要包括抗凋亡蛋白Bcl-2、B细胞淋巴瘤-超大蛋白、髓样细胞白血病1（myeloid cell leukemia-1，Mcl-1）、Bcl-2家族成员A1、Bcl-2样蛋白10、Bcl-2样蛋白2，促凋亡效应蛋白Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）和Bcl-2拮抗剂（Bcl-2 antagonist，Bak），促凋亡BH3唯一蛋白Bcl-2相关死亡启动子、BH3结合域死亡拮抗因子、Bcl-2相互作用介质（Bcl-2 interacting mediator，Bim）、Bcl-2相互作用杀伤蛋白、Bcl-2蛋白修饰因子、凋亡激活因子*harakiri*基因、p53上调凋亡调控因子、佛波酯诱导蛋白1[6]。DNA损伤、氧化应激、病毒感染等信号会触发细胞发生应激反应，打破Bcl-2蛋白家族中抗凋亡因子与促凋亡因子间的平衡，下调线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential，MMP），诱导线粒体外膜透化，进而使细胞色素C（cytochrome C，Cyt-C）、第二个线粒体衍生的胱天蛋白酶激活剂（second mitochondria-derived activator of caspases，Smac）、线粒体丝氨酸蛋白酶等促凋亡因子释放进入细胞质中，与凋亡蛋白酶激活因子1（apoptosis protease-activating factor-1，APAF-1）、胱天蛋白酶9（caspase-9）等结合形成凋亡小体，触发下游效应caspase级联反应，导致细胞结构和功能破坏，最终触发细胞凋亡[7]。线粒体凋亡途径与氧化应激反应、细胞周期失调及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）、丝裂原激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路共同调控肿瘤细胞的增殖和凋亡。线粒体凋亡途径机制图见图1。

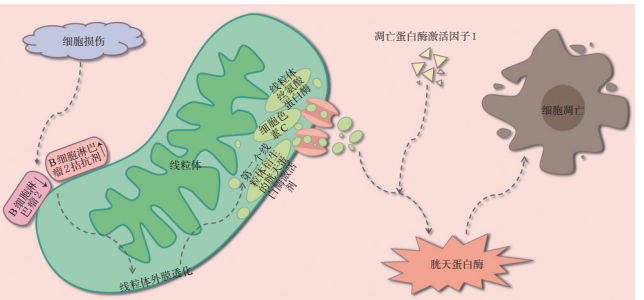


图1　线粒体凋亡途径机制图

1.1　氧化应激反应

氧化应激是因机体内活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生过量而引起的氧化系统和抗氧化系统平衡失调，往往导致组织细胞的损伤及功能紊乱[8]。线粒体是ROS的主要来源，线粒体内部的电子传递链在进行氧化磷酸化过程中，部分电子会泄漏并与氧气结合，生成ROS[9]。线粒体暴露于高浓度ROS的微环境中，更容易受到氧化应激损伤。氧化应激产生的过量ROS能够攻击线粒体膜上的脂质分子，引发脂质过氧化反应，破坏线粒体膜的结构完整性，导致腺苷三磷酸产生减少、MMP下降，进而激活内源性线粒体凋亡途径，促进细胞死亡[10]。

1.2　细胞周期失调

细胞周期是细胞分裂增殖的一个基本周期性过程，主要包括G_1、S、G_2和M期4个阶段，涉及细胞生长和增殖、机体发育、组织再生、DNA修复等多个方面[11]。细胞周期的调控依赖于细胞周期蛋白（cyclin）、cyclin依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDKs）、CDKs抑制剂之间的相互作用。cyclin与CDKs结合形成复合物，该复合物可通过磷酸化其底物来推动细胞周期进程，对细胞周期起正调节作用；CDKs抑制剂可通过抑制CDKs的活性，防止细胞过度增殖和癌变，是细胞周期的负调节因子[12]。细胞周期的失调可导致DNA错配及损伤积累，同时激活p53信号通路，上调促凋亡蛋白Bax的表达，诱导线粒体依赖性细胞凋亡[13]。

1.3　PI3K/Akt、MAPK信号通路的激活

PI3K/Akt信号通路的异常激活能够作用于下游多种靶基因，通过下调Bax、Bak及caspase-3等线粒体促凋亡蛋白的表达，上调Bcl-2和B细胞淋巴瘤-超大蛋白等抗凋亡蛋白的表达，抑制线粒体外膜透化，使线粒体凋亡途径失活以促进肿瘤的发生发展[14]。MAPK信号通路可通过其关键亚通路胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）和Jun激酶（Jun kinase，JNK）抑制Bax/Bak在线粒体膜上的寡聚化及线粒体外膜透化，阻断线粒体凋亡途径，导致肿瘤细胞发生免疫逃逸，促进肿瘤进展[15]。

2 中药活性成分靶向线粒体凋亡途径抑制食管癌

2.1 黄酮类

紫花牡荆素是中药蔓荆子中的主要活性成分，Qiao等[16]研究发现，紫花牡荆素可通过靶向JNK信号通路，降低食管癌细胞TE-1和Eca-109中的Bcl-2水平，下调MMP，提高Bax、裂解型caspase-3（cleaved-caspase-3）、cleaved-caspase-9和裂解型多腺苷二磷酸核糖聚合酶[cleaved poly（ADP-ribose）polymerase，cleaved-PARP]蛋白水平，诱导线粒体内Cyt-C释放进入细胞质，抑制细胞增殖，促进细胞凋亡，并抑制裸鼠中Eca-109细胞移植瘤的生长。淫羊藿苷是淫羊藿的主要单体，Gu等[17]研究证明，淫羊藿苷通过抑制PI3K/Akt/信号转导及转录活化因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路转导，提高人食管鳞癌细胞KYSE-70内ROS水平，介导MMP改变，促进细胞凋亡。多种中药均含有天然植物黄酮类化合物木犀草素，Chen等[18]研究证实，木犀草素通过上调线粒体凋亡途径相关凋亡蛋白Bim、Cyt-C和cleaved-PARP的表达，诱导caspase-3活化，并使细胞周期阻滞于G_2/M期，促进食管癌细胞EC-1和KYSE-450凋亡，抑制其体内生长。山柰酚来源自姜科植物山柰的根茎，李瑞君等[19]研究表明，山柰酚可通过调控线粒体途径诱导食管癌细胞Eca-109发生凋亡，其作用机制是上调Bax、下调Bcl-2、提高caspase-3和caspase-9活性。橙皮素源于陈皮、枳实等中药，Wu等[20]研究表明，橙皮素能够通过诱导食管癌细胞Eca-109线粒体中的Cyt-C和凋亡诱导因子释放进入细胞质，提高细胞内cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-9、APAF-1、Bax和融合抑制因子水平，降低Bcl-2和存活素水平，靶向内源性凋亡途径诱导细胞凋亡，并抑制肿瘤的体内生长。鱼藤素提取自茜澄茄根，白美玲等[21]研究表明，鱼藤素能够通过下调人食管癌细胞Eca-109内MMP和Bcl-2表达，上调Bax表达，促进细胞凋亡。

综上，紫花牡荆素、淫羊藿苷、木犀草素、山柰酚、橙皮素、鱼藤素等黄酮类中药活性成分可通过调控氧化应激反应、阻滞细胞周期、干预JNK及PI3K/Akt/STAT3信号通路靶向内源性凋亡途径，抑制人食管癌细胞的增殖，并促进其凋亡。

2.2 萜类

二萜类化合物冬凌草甲素是源自冬凌草的一种抗肿瘤活性成分，Jiang等[22]研究证明，冬凌草甲素能够抑制食管癌细胞KYSE-30、KYSE-150和EC-9706中的PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）和Ras/Raf信号通路，增加促凋亡蛋白Bax及cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-8、cleaved-caspase-9、p21、p53的表达，降低抗凋亡蛋白Bcl-2及cyclin B1、CDK2的水平，诱导细胞发生线粒体凋亡并抑制肿瘤的体内生长。Jaridonin为冬凌草中提取的一种新型对映-贝壳杉烷二萜化合物，马永成等[23]研究发现，Jaridonin能够将食管癌细胞EC-1的细胞周期阻滞在G_2/M阶段，通过上调p53、Bax、p21和p27蛋白的表达，降低MMP，促进Cyt-C从线粒体进入细胞质，激活caspase-3和caspase-9，从而触发细胞凋亡。青蒿琥酯是由青蒿素衍生的一种萜类化合物，刘亮等[24]研究证实，青蒿琥酯可通过降低细胞MMP、活化caspase-3蛋白、靶向内源性线粒体凋亡途径，导致食管癌细胞EC-9706发生不可逆的凋亡。阿魏菇是一种产于新疆的药食同源菌类，王磊等[25]研究发现，阿魏菇乙酸乙酯相三萜类化合物可调控MAPK/JNK信号通路，降低食管癌细胞Eca-109中的MMP，提高胞内ROS水平，促进Cyt-C、Bax、磷酸化真核细胞起始因子2α、C/EBP同源蛋白表达，抑制Bcl-2、cyclin B1表达，激活caspase级联反应，促进细胞凋亡。

综上，冬凌草甲素、Jaridonin、青蒿琥酯、阿魏菇乙酸乙酯相三萜类化合物等萜类中药活性成分可通过提高ROS水平、调节细胞周期、调控PI3K/Akt/mTOR和MAPK/JNK信号通路激活内源性线粒体凋亡途径，抑制食管癌细胞活性。

2.3 生物碱类

苦参碱是中药苦参中所含有的一种天然生物碱，Jiang等[26]研究表明，苦参碱能够增加食管癌细胞KYSE-150内ROS水平，并降低MMP、上调Bax、下调Bcl-2，激活下游caspase-3、caspase-8和caspase-9，最终诱导细胞凋亡。苦马豆素是藏药植物中的一种有毒生物碱，Li等[27]研究发现，苦马豆素能够通过上调食管癌细胞Eca-109内Bax表达，下调Bcl-2表达，促使Bax向线粒体易位，诱导Cyt-C释放进入细胞质，进而激活caspase-9和caspase-3，抑制细胞的体内生长。

综上，苦参碱、苦马豆素等生物碱类中药活性成分可调控细胞内ROS水平，降低MMP，靶向线粒体凋亡途径，抑制食管癌细胞生长。

2.4 酚类

姜黄素是从姜科植物根茎中提取的酸性酚类化合物，胡辉等[28]研究证实，姜黄素能够损伤食管癌细胞EC-109线粒体，诱导Cyt-C释放进入细胞质，激活caspase-9而促使细胞凋亡。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯是从绿茶中提取的一种酚类化合物，Liu等[29]研究发现，表没食子儿茶素-3-没食子酸酯能够降低食管癌细胞Eca-109和EC-9706内MMP，下调Bcl-2蛋白表达，上调Bax和

caspase-3蛋白表达，诱导细胞凋亡。柯里拉京是一种来源于珍珠草、余甘子等药用植物中的多酚类糅花单宁[30]，Wu等[31]研究证实，柯里拉京对食管癌细胞Eca-109和KYSE-150的体内外生长有明显抑制作用，其作用机制是上调cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-8、cleaved-caspase-9的表达，下调基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9的表达，促进肿瘤细胞的内源性凋亡。

综上，姜黄素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、柯里拉京等酚类中药活性成分可通过线粒体凋亡途径促进食管癌细胞凋亡。

2.5 皂苷类

α-常春藤皂苷是常春藤、白头翁等中药植物中存在的一种单链三萜皂苷，Wang等[32]研究发现，α-常春藤皂苷能够通过增加食管癌细胞Eca-109内ROS含量，提高Bax水平，降低Bcl-2水平，并促进线粒体中凋亡诱导因子、APAF-1和Cyt-C的释放，进而激活caspase-3和caspase-9，诱导细胞凋亡，抑制其体内生长。重楼皂苷Ⅵ是源自重楼的皂苷类化合物，钟方明等[33]研究发现，重楼皂苷Ⅵ能够激活JNK信号通路，抑制ERK/c-Myc信号通路，下调Bcl-2的表达，促进下游靶基因Bax、Bak、cleaved-caspase-9的表达，激活线粒体凋亡途径，进而抑制食管癌细胞KYSE-150和EC-109的增殖和生长。

综上，α-常春藤皂苷、重楼皂苷Ⅵ等皂苷类中药活性成分可通过调节细胞内ROS水平、调控JNK、ERK/c-Myc信号通路，干预线粒体凋亡途径，诱导食管癌细胞凋亡。

2.6 多肽类

CT-K3K7是一种来源于蝎子的抗菌多肽优化体，张家铭等[34]研究发现，CT-K3K7可下调食管癌细胞KYSE-70与KYSE-150内MMP，抑制Bcl-2表达，促进Bax和caspase-3表达，从而抑制细胞的增殖与迁移。壁虎多肽提取自中药壁虎，吕行直等[35]研究证实，壁虎多肽能靶向线粒体凋亡通路相关蛋白，上调Bax表达，促进Bax二聚体的形成，下调Bcl-2表达，降低Bcl-2/Bax比值，激活caspase-3，进而诱导食管癌细胞EC-9706凋亡。

综上，蝎毒多肽优化体CT-K3K7、壁虎多肽等多肽类中药活性成分能够调控线粒体凋亡途径，抑制食管癌细胞的增殖与迁移，并促进食管癌细胞凋亡。

2.7 挥发油类

肉桂醛是提取自肉桂的一种醛类有机化合物，属挥发油类成分，冯苏等[36]研究发现，肉桂醛可调控食管癌细胞Eca-109中线粒体凋亡途径，促进Bax、caspase-3、caspase-9的表达，抑制Bcl-2、Mcl-1的表达，进而推动细胞凋亡。α-细辛醚是源自石菖蒲的挥发油类成分，王白燕等[37]研究发现，α-细辛醚通过上调Cyt-C、Smac及caspase-3的表达来诱导食管癌细胞Eca-109凋亡。

综上，肉桂醛、α-细辛醚等挥发油类中药活性成分能够干预线粒体凋亡途径，发挥促食管癌细胞凋亡的作用。

2.8 其他

黄芪多糖是黄芪中的多糖类活性成分，卢创新等[38]研究发现，黄芪多糖能够下调食管癌细胞EC-9706中Bcl-2和核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）蛋白的表达，上调Bax蛋白的表达，通过激活线粒体凋亡途径来诱导细胞凋亡，并通过抑制NF-κB的活性来增强细胞对顺铂的敏感度。蟾毒灵是源自蟾酥的一种天然多羟基甾体类化合物，陈慧等[39]研究表明，蟾毒灵可通过下调Bcl-2表达、上调Bax表达、降低MMP来促进食管癌细胞KYSE-70凋亡，并抑制该细胞移植瘤的体内生长。苦鬼臼毒素是源自小檗科鬼臼属植物的木脂素类化合物，Kwak等[40]研究证实，苦鬼臼毒素能够靶向食管癌细胞KYSE-30和KYSE-450中的JNK/p38 MAPK信号通路，促进ROS的产生，降低MMP，增强caspase活性，诱导细胞凋亡。藏花酸是从传统中草药藏红花中提取的天然类胡萝卜素二羟酸，Li等[41]研究表明，藏花酸靶向调控食管癌细胞KYSE-150中PI3K/Akt等多条信号通路，增加p53/p21、Bax和cleaved-caspase-3水平，降低ERK1/2、p38、Bcl-2水平，通过线粒体凋亡途径促进细胞凋亡。neobractatin属于藤黄科藤黄属植物大苞藤黄中的笼状呫吨酮类化合物，Li等[42]研究发现，neobractatin能够促进食管癌细胞KYSE-450中线粒体外膜转位酶20的表达，推动Bax向线粒体易位，诱导Cyt-C从线粒体释放到细胞质，激活caspase-3和caspase-9，抑制裸鼠移植瘤的生长。咖啡酸苯乙酯和咖啡酸苄酯是蜂胶中的两种酯类化合物，刘会等[43]研究证明，咖啡酸苯乙酯和咖啡酸苄酯可显著降低食管癌细胞Eca-109的MMP，抑制Bcl-2的表达，上调ROS、caspase-3和PARP的表达，促进细胞凋亡。大蒜素是从大蒜中提取的一种有机硫化物，季洪涛等[44]研究证实，大蒜素能够降低食管癌细胞EC-109的MMP，并提高细胞内Bax mRNA表达，抑制Bcl-2 mRNA表达，诱导细胞凋亡。

3 结语与展望

食管癌具有发现晚、易耐药、恶性程度高等特点，患者预计生存期较短、生存质量较低。控制食管癌的发生率和死亡率是世界卫生健康事业的一大挑战。中医药在食管癌的治疗中发挥着独特作用，一定程度上弥补了现代医学治疗的缺陷与不足，为食管癌的治疗提供了新的选择。本文梳理了中药活性成分调控线粒体凋亡途

径干预食管癌的相关研究，发现黄酮类（如紫花牡荆素、淫羊藿苷、木犀草素、山柰酚、橙皮素、鱼藤素等）、萜类（如冬凌草甲素、Jaridonin、青蒿琥酯、阿魏菇乙酸乙酯相三萜类化合物等）、生物碱类（如苦参碱、苦马豆素等）、酚类（如姜黄素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、柯里拉京等）、皂苷类（如α-常春藤皂苷、重楼皂苷Ⅵ等）、多肽类（如蝎毒多肽优化体CT-K3K7、壁虎多肽等）、挥发油类（如肉桂醛、α-细辛醚等）等中药活性成分，可通过调节氧化应激、阻滞细胞周期、调控PI3K/Akt、MAPK等信号通路，靶向线粒体凋亡途径，抑制食管癌细胞增殖，并诱导其凋亡。

尽管多类中药活性成分能够靶向线粒体凋亡抑制食管癌的病理进程，但当前研究主要局限于细胞实验，未来实现药物成果转化并应用于临床还需朝以下方向努力：（1）在现有细胞实验的基础上补充体内试验，并完善中药活性成分的相关药理学研究，通过大规模的临床试验以验证其疗效及安全性；（2）中药活性成分提取过程复杂，药物提纯度易受中药材质量、提取方法及溶剂选择等因素的影响，需建立标准化的生产和提取流程，保障药物的质量和纯度；（3）温度、湿度及光照均可能影响中药活性成分的稳定性，在药物提取、储存和运输过程中应依据成分特点选择合适的储存和运输条件，以确保药物治疗效果；（4）可结合纳米粒子等药物递送技术以提高中药活性成分在食管癌组织中的浓度和生物利用度。综上，今后仍需加强跨学科的协作，从多个维度深化和拓展中药活性成分在食管癌治疗中的作用，以确保治疗的安全性和有效性。

参考文献

[1] BRAY F，LAVERSANNE M，SUNG H，et al. Global cancer statistics 2022：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin，2024，74(3)：229-263.

[2] YANG H，WANG F，HALLEMEIER C L，et al. Oesophageal cancer[J]. Lancet，2024，404(10466)：1991-2005.

[3] POLTORAK A. Cell death：all roads lead to mitochondria [J]. Curr Biol，2022，32(16)：R891-R894.

[4] GLOVER H L，SCHREINER A，DEWSON G，et al. Mitochondria and cell death[J]. Nat Cell Biol，2024，26(9)：1434-1446.

[5] 汪莲芳，王佳华，柯刚，等. 中药活性成分调控肿瘤微环境作用机制及纳米递送系统的研究进展[J]. 中草药，2025，56(7)：2547-2558.

[6] BOCK F J，TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2020，21(2)：85-100.

[7] VRINGER E，TAIT S W G. Mitochondria and cell death-associated inflammation[J]. Cell Death Differ，2023，30(2)：304-312.

[8] SIES H. Oxidative stress：a concept in redox biology and medicine[J]. Redox Biol，2015，4：180-183.

[9] KOWALCZYK P，SULEJCZAK D，KLECZKOWSKA P，et al. Mitochondrial oxidative stress：a causative factor and therapeutic target in many diseases[J]. Int J Mol Sci，2021，22(24)：13384.

[10] CHEN S S，LI Q L，SHI H J，et al. New insights into the role of mitochondrial dynamics in oxidative stress-induced diseases[J]. Biomed Pharmacother，2024，178：117084.

[11] UZBEKOV R，PRIGENT C. A journey through time on the discovery of cell cycle regulation[J]. Cells，2022，11(4)：704.

[12] WESTON W A，BARR A R. A cell cycle centric view of tumour dormancy[J]. Br J Cancer，2023，129(10)：1535-1545.

[13] CARLSSON M J，VOLLMER A S，DEMUTH P，et al. p53 triggers mitochondrial apoptosis following DNA damage-dependent replication stress by the hepatotoxin methyleugenol[J]. Cell Death Dis，2022，13(11)：1009.

[14] LUO Q，DU R J，LIU W T，et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway：role in esophageal squamous cell carcinoma，regulatory mechanisms and opportunities for targeted therapy[J]. Front Oncol，2022，12：852383.

[15] 李闪闪，魏丹丹，裴俊文，等. 中药调控食管癌相关信号通路研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(3)：226-238.

[16] QIAO Z，CHENG Y，LIU S Y，et al. Casticin inhibits esophageal cancer cell proliferation and promotes apoptosis by regulating mitochondrial apoptotic and JNK signaling pathways[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol，2019，392(2)：177-187.

[17] GU Z F，ZHANG Z T，WANG J Y，et al. Icariin exerts inhibitory effects on the growth and metastasis of KYSE70 human esophageal carcinoma cells via PI3K/Akt and STAT3 pathways[J]. Environ Toxicol Pharmacol，2017，54：7-13.

[18] CHEN P，ZHANG J Y，SHA B B，et al. Luteolin inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis via down-regulation of mitochondrial membrane potential in esophageal carcinoma cells EC1 and KYSE450[J]. Oncotarget，2017，8(16)：27471-27480.

[19] 李瑞君，梅家转，刘桂举. 山柰酚诱导人食管鳞癌Eca-109细胞凋亡及其机制[J]. 南方医科大学学报，2011，31(8)：1440-1442.

[20] WU D D, ZHANG J X, WANG J, et al. Hesperetin induces apoptosis of esophageal cancer cells via mitochondrial pathway mediated by the increased intracellular reactive oxygen species[J]. Tumor Biol, 2016, 37(3): 3451-3459.

[21] 白美玲,李玉珍,金春亭. 鱼藤素诱导食管癌Ec-109细胞株凋亡[J]. 中国老年学杂志,2013,33(12):2849-2850.

[22] JIANG J H, PI J, JIN H, et al. Oridonin-induced mitochondria-dependent apoptosis in esophageal cancer cells by inhibiting PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf pathways [J]. J Cell Biochem,2019,120(3):3736-3746.

[23] 马永成,苏楠,石晓静,等. 新型对映-贝壳杉烷二萜化合物jaridonin体外抗肿瘤活性及其作用机制探讨[J]. 中国药学杂志,2013,48(15):1266-1270.

[24] 刘亮,左连富,王静. 青蒿琥酯对食管癌Ec9706细胞线粒体膜电位及凋亡的影响[J]. 解放军医学杂志,2014,39(1):25-29.

[25] 王磊,张富春,刘军. 阿魏菇乙酸乙酯相三萜类化合物对食管癌Eca109细胞的增殖抑制及机制[J]. 食品科学,2019,40(23):189-198.

[26] JIANG J H, PI J, JIN H, et al. Chinese herb medicine matrine induce apoptosis in human esophageal squamous cancer KYSE-150 cells through increasing reactive oxygen species and inhibiting mitochondrial function[J]. Pathol Res Pract,2018,214(5):691-699.

[27] LI Z, HUANG Y, DONG F, et al. Swainsonine promotes apoptosis in human oesophageal squamous cell carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* through activation of mitochondrial pathway[J]. J Biosci,2012,37(6):1005-1016.

[28] 胡辉,荆绪斌,蔡先彬,等. 姜黄素损伤线粒体诱导食管癌Ec-109细胞凋亡的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(6):434-437.

[29] LIU L, JU Y C, WANG J, et al. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis and reversal of multidrug resistance in esophageal cancer cells[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(10):1242-1250.

[30] 刘新羽,史晓睿,张惠,等. 柯里拉京在肝炎、肝纤维化和肝癌中的作用及机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2024,40(7):1548-1552.

[31] WU C Q, HUANG H Q, CHOI H Y, et al. Anti-esophageal cancer effect of corilagin extracted from phmllanthi fructus via the mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113700.

[32] WANG J, WU D D, ZHANG J X, et al. α-Hederin induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via an oxidative and mitochondrial-dependent pathway[J]. Dig Dis Sci,2019,64(12):3528-3538.

[33] 钟方明,吕望,方礼逵,等. 重楼皂苷Ⅵ激活JNK通路诱导食管癌细胞凋亡和抑制ERK/c-Myc通路调节有氧糖酵解的研究[J]. 中国肿瘤,2020,29(1):63-69.

[34] 张家铭,水颖彬,杨青,等. 蝎毒多肽优化体CT-K3K7抗食管癌的机制研究[J]. 华中科技大学学报(医学版),2023,52(5):594-602.

[35] 吕行直,李瑞芳,李钟杰,等. 壁虎活性多肽对线粒体通路诱导的人食管癌Ec9706细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(6):543-546.

[36] 冯苏,李晓亚,白函瑜,等. 肉桂醛诱导食管癌鳞状细胞癌Eca-109细胞凋亡作用及机制研究[J]. 中草药,2019,50(16):3840-3845.

[37] 王白燕,张方方,韩倩倩,等. α-细辛醚对食管癌Eca-109细胞线粒体凋亡通路的影响[J]. 医药导报,2018,37(1):27-30.

[38] 卢创新,罗执芬,周建炜,等. 黄芪多糖通过激活线粒体凋亡途径诱导食管癌EC9706细胞的凋亡并增加其对顺铂的敏感性[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(3):539-541.

[39] 陈慧,聂雪珂,杨雅亭,等. 蟾毒灵对食管癌增殖的影响及机制研究[J]. 中国药学杂志,2020,55(16):1346-1353.

[40] KWAK A W, YOON G, LEE M H, et al. Picropodophyllotoxin, an epimer of podophyllotoxin, causes apoptosis of human esophageal squamous cell carcinoma cells through ROS-mediated JNK/p38 MAPK pathways[J]. Int J Mol Sci,2020,21(13):4640.

[41] LI S, QU Y H, SHEN X Y, et al. Multiple signal pathways involved in crocetin-induced apoptosis in KYSE-150 cells [J]. Pharmacology,2019,103(5/6):263-272.

[42] LI Z, BAO Z Y, TAN J Q, et al. Neobractatin induces pyroptosis of esophageal cancer cells by TOM20/BAX signaling pathway[J]. Phytomedicine,2024,128:155547.

[43] 刘会,袁雯雯,李俊雅,等. 蜂胶中提取的咖啡酸苯乙酯和咖啡酸苄酯抑制食管癌Eca109细胞的功效[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(11):1904-1912,1927.

[44] 季洪涛,邵淑丽,张文波,等. 大蒜素诱导人食管癌EC-109细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学,2020,39(3):1432-1437.

(收稿日期:2024-12-11 修回日期:2025-04-07)

(编辑:邹丽娟)