

中药活性成分抑制甲状腺癌细胞增殖和诱导细胞凋亡作用机制研究进展

虎奕因^{1,2}, 刘瑞静^{2,3}, 马晓雯⁴, 李培峰^{2*}

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院病理科, 山东 济南 250031; 3. 锦州医科大学中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院培养基地, 山东 济南 250031; 4. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院药剂科, 山东 济南 250031)

摘要: 甲状腺癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在全球范围内呈上升趋势。本文通过系统文献回顾, 深入总结了多种中药活性成分在抑制甲状腺癌细胞恶性增殖和诱导凋亡中的关键分子机制, 聚焦于生物碱类、黄酮类、萜类、酚酸类、醌类等具有生物活性的化合物, 通过调控细胞周期、激活 Caspase 依赖性凋亡、干预关键信号通路、调控氧化应激等作用机制, 在体内外模型中展现出抗肿瘤活性, 不仅能有效阻断甲状腺癌细胞的增殖、侵袭、转移过程, 还能与手术、放射性碘治疗、靶向药物等常规治疗合用, 提高整体疗效, 并减轻常规治疗的不良反应。这为甲状腺癌的综合防治策略提供了新的视角和潜在的临床应用前景。

关键词: 中药活性成分; 甲状腺癌; 增殖; 凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)04-1245-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.025

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤之一, 2022年新发病例 821 173 例, 占全球新发癌症病例总数的 4.1%, 在 36 种癌症中排名第 7, 其全球发病率呈上升趋势^[1]。根据 2022 年更新的世界卫生组织肿瘤分类, 甲状腺乳头状癌为甲状腺癌最常见的恶性类型之一^[2]。

中医学认为, 甲状腺癌归属于“石瘿”, 是以颈前肿块坚硬如石, 推之不移, 凹凸不平为主要表现的恶性肿瘤, 即《三因极一病证方论·瘿瘤证治》中记载的“坚硬而不可移者”, 由气郁、痰浊、瘀毒三者痼结, 上逆于颈部而成。

甲状腺癌现有治疗方法包括手术治疗、内分泌治疗、放射性核素治疗等。尽管西医治疗取得进展, 但仍存在不良反应多、易耐药、疗效有限等问题。中药凭借多成分、多靶点、整体调节的特点, 其有效成分在抗肿瘤方面展现出巨大潜力, 包括抑制增殖、诱导凋亡等。本文对中药生物碱类、黄酮类、萜类、酚酸类、醌类等活性成分通过不同机制抑制甲状腺癌细胞增殖并诱导其凋亡作用机制进行综述, 以期对甲状腺癌治疗提供新视角和潜在策略。

1 生物碱类

生物碱属于含氮的有机化合物, 在自然界中分布广泛, 许多传统中药的活性成分就是生物碱, 具有独特的药理作用和应用领域^[3]。

小檗碱是从黄连根茎中提取的异喹啉类生物碱, 具有多靶点抗肿瘤机制。它能有效诱导甲状腺乳头状癌细胞凋亡, 作用机制为抑制磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路的传导能力, 促进细胞内氧化应激水平, 降低抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达, 升高促凋亡蛋白半胱天冬酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) -3 活性^[4]。此外, 小檗碱还能抑制间变性甲状腺癌细胞增殖, 并诱导其自噬^[5]。

苦参碱是从豆科槐属植物根部提取得到的喹诺里西啶类生物碱, 广泛存在于苦参、苦豆子、白刺花等植物中, 研究发现其具有抗甲状腺癌活性。傅松波等^[6]证实, 苦参碱能抑制人甲状腺乳头状癌细胞 TPC-1 的增殖和迁移, 其机制主要与微小 RNA-182-5p (microRNA-182-5p, miRNA-182-5p)

收稿日期: 2025-08-27

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2023MH029); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202201041061)

作者简介: 虎奕因 (2000—), 女 (回族), 硕士在读, 研究方向为甲状腺癌中西医结合治疗。E-mail: huyinanaaaa@163.com

* 通信作者: 李培峰 (1981—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为甲状腺癌中西医结合治疗。E-mail: lipeifeng00@hotmail.com

表达升高有关。同时, Li 等^[7]表明, 苦参碱能抑制滤泡性甲状腺癌细胞系 FTC-133 的生长并诱导凋亡, 其核心机制在于降低 miR-21 表达, 升高磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 表达, 抑制 Akt 磷酸化。

吴茱萸碱是吴茱萸果实中提取的喹诺酮类生物碱, 已被多项研究证实具有抗甲状腺癌活性。易礼俊等^[8]发现其对 TPC-1 细胞的生长具有抑制作用, 并呈剂量和时间依赖性, 其潜在机制涉及降低抗凋亡蛋白生存素 (survival protein, Survivin)、叉头盒蛋白 P3 (forkhead box protein P3, Foxp3) 表达, 升高促凋亡蛋白 Caspase-3 表达。Yu 等^[9]发现, 吴茱萸碱不仅能抑制滤泡性甲状腺癌细胞增殖, 还能诱导细胞周期阻滞于 G₂/M 期, 并激活 Caspase-9、Caspase-3 的内在凋亡途径。

2 黄酮类

黄酮类化合物是存在多酚结构的天然有机化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用^[10]。研究发现其能抑制肿瘤细胞增殖、诱导其凋亡、增强碘摄取, 展现出多维度抗肿瘤潜力^[11]。

葛根素是从葛根中提取的异黄酮类化合物, 具有心血管保护、抗氧化、神经保护、抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病等多重功效^[12]。在抗甲状腺癌方面, 该化合物能抑制甲状腺癌细胞增殖并诱导其凋亡, 其核心作用机制可能是抑制 PI3K/Akt 信号通路, 诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 从而发挥其抗肿瘤效应^[13]。

槲皮素是从海藻中提取的黄酮类化合物, 具有软坚散结、化痰消癭功效, 已被多项研究证实具有抗甲状腺癌作用。该化合物可抑制甲状腺癌细胞系的增殖、迁移与侵袭, 并促进其凋亡, 且呈现剂量依赖性^[14-15]。其核心作用机制涉及多条信号通路的协同调控, 其中抑制增殖作用通过调控关键靶点及信号通路来实现^[14]; 促进凋亡作用则通过激活 Caspase-3 信号通路并降低热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 表达来实现^[15]。

芹菜素属于膳食黄酮类化合物, 主要从芹菜、洋甘菊等植物中提取^[16], 具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒等生理功能。研究表明其具有潜在的抗甲状腺癌作用, 能抑制人甲状腺未分化癌细胞 SW1736 的增殖和迁移, 并诱导凋亡^[17]。该化合物还能通过调控细胞周期蛋白 A2 (cyclin A2, CCNA2)、细胞周期蛋白 (cyclin D1, CCND1)、端粒酶逆转录酶等关键基因表达, 影响多种与肿瘤

发生发展密切相关的信号通路^[18]。

芒果苷是天然类黄酮类化合物。张蕾^[19]研究证实, 芒果苷能抑制 TPC-1 细胞的增殖和迁移。网络药理学分析表明, 芒果苷可能作用于与肿瘤发生转移密切相关的一些关键靶点, 进一步研究证实其通过抑制 c-Jun N-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 并潜在调控多个相关靶点, 从而发挥抗甲状腺癌的潜力^[19]。

柚皮苷属于黄酮类化合物, 为骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等中药的主要药效成分。该化合物能抑制人甲状腺乳头状癌细胞系 B-CPAP 的增殖与侵袭, 并促进其凋亡, 且呈剂量和时间依赖性^[20]。其还能激活内质网应激轴, 升高 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、上皮型钙黏蛋白表达, 降低 Bcl-2 及间质标志物波形蛋白 (Vimentin)、神经型钙黏蛋白 (N-cadherin) 表达, 从而逆转上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进程^[20]。

淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的黄酮类化合物, 已被证实具有广谱抗肿瘤活性, 其机制包括抑制细胞增殖、迁移、侵袭及诱导细胞凋亡等^[21]。郑传铭等^[22]研究证实, 淫羊藿苷通过促进 B-CPAP 细胞中 ROS 水平升高, 诱导氧化应激损伤, 进而激活线粒体凋亡信号通路, 降低磷酸化组蛋白 H2AX 表达, 协同发挥抗肿瘤效应。

黄腐酚是从啤酒花中提取的黄酮类化合物, 具有多靶点抗肿瘤特性, 可通过调节 Akt、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等信号通路及相关蛋白表达, 抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡^[23]。亓军等^[24]研究证实, 黄腐酚能抑制 B-CPAP 细胞增殖并诱导其凋亡, 并呈剂量和时间依赖性。

川陈皮素是从陈皮中提取的多甲氧基黄酮类黄酮化合物, 研究表明其具有抗肿瘤活性。杜秋静等^[25]研究发现, 川陈皮素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 有效抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖和迁移。此外, 该研究还通过网络药理学及分子对接分析预测其干预甲状腺乳头状癌的潜在核心靶点与关键信号通路, 并揭示其可能具有增强肿瘤细胞对抗肿瘤药物敏感性的潜力^[25]。

表没食子儿茶素没食子酸酯是从茶叶中提取的儿茶素类黄酮化合物,研究表明其能抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移与侵袭,并诱导其凋亡,并呈剂量和时间依赖性^[26]。核心机制为抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/大鼠肉瘤(rat sarcoma, Ras)/快速加速纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf)/丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)/ERK信号通路级联反应^[26],降低Survivin表达,从而抑制细胞迁移、侵袭能力^[27]。

水飞蓟宾是从水飞蓟种子中提取的黄酮木脂素类化合物,研究表明其能抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖,并呈剂量依赖性。其作用机制主要包括2个方面,一方面它通过激活肿瘤蛋白 p53 信号通路,从而阻滞细胞周期于 G₀/G₁ 期,并减少 DNA 复制^[28];另一方面,它通过调节纤连蛋白 1 (fibronectin1, Fn1)/Akt 信号通路,有效抑制血管生成和 EMT 过程,进而降低甲状腺乳头状癌细胞的迁移、侵袭能力^[29]。

3 萜类

萜类化合物是由异戊二烯单元组成的天然有机化合物,具有广谱药理活性,其可通过调控细胞周期、抑制 EMT 发挥抗肿瘤转移的作用^[30]。

青蒿琥酯属于倍半萜内酯类成分,源自青蒿黄花蒿地上部分,在抗肿瘤领域日益受到关注^[31]。该化合物通过降低 miR-21 表达,靶向调控 PTEN/Akt 信号轴,抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移,并促进其凋亡^[32]。

雷公藤内酯醇是从雷公藤中提取的二萜内酯类萜类化合物,具有抗风湿、抗炎、免疫调节、抗肿瘤特性^[33]。该化合物通过升高关键抑癌因子细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A)、肿瘤蛋白 p53 表达,有效抑制肿瘤细胞增殖并促进其凋亡;其还通过降低关键转录因子水平,抑制 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路,从而阻碍肿瘤进展^[34]。

人参皂苷是从人参中提取的三萜皂苷类化合物。研究表明,人参皂苷 Rh2 通过降低检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, CHK1) 表达诱导 DNA 损伤和细胞凋亡,并通过调控 MAPK 信号通路及氧化应激相关通路降低细胞增殖率和存活率。此外, Cu₂O@G-Rh2 纳米复合物在酸性肿瘤环境中具有 pH 敏感药物释放特性,可增强人参皂苷 Rh2

的抗肿瘤作用^[35]。

小白菊内酯是从小白菊中提取的倍半萜内酯类化合物。该化合物能抑制 TPC-1 细胞增殖并促进其凋亡^[36],机制涉及干扰 DNA 复制、谷胱甘肽(glutathione, GSH)代谢及凋亡信号通路,具体表现为升高促凋亡抗氧化蛋白表达,降低促炎蛋白表达^[37]。此外,小白菊内酯还能降低转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)水平,抑制果蝇母体抗皮节蛋白同源物 3 (mothers against DPP homolog 3, Smad3) 磷酸化,有效逆转 EMT 过程,从而抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭^[36]。

甘草次酸是从甘草中提取的三萜类化合物。其可诱导人源结肠癌细胞系 SW579 凋亡,并呈剂量和时间依赖性,机制为特异性抑制 Akt 蛋白磷酸化,通过调控 PI3K/Akt 信号通路发挥作用^[38]。此外,甘草次酸还能抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖、迁移,作用机制涉及诱导细胞周期阻滞、促进细胞凋亡、增强氧化应激^[39]。

冬凌草甲素是从冬凌草中提取的二萜类化合物,具有抗肿瘤活性,能抑制肿瘤细胞增殖^[40]。同时,冬凌草甲素还可逆转 EMT,抑制酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase2, TYK2)/STAT3 信号通路,降低血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 水平,抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭及血管生成^[41]。

常春藤皂苷元属于五环三萜类化合物,主要来源于中华常春藤,并广泛分布于川续断、败酱草、白芍、红毛五加叶等中药中^[42]。郑奕等^[43]研究表明,常春藤皂苷元及其衍生物具有抗甲状腺癌活性,通过降低前列腺癌相关转录本 19 (prostate cancer associated transcript 19, PCAT19) 表达,升高 miR-4319 表达,诱导甲状腺癌细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,从而抑制细胞的增殖、迁移和侵袭。

熊果酸是从夏枯草中提取的五环三萜类化合物,能抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭,并呈剂量和时间依赖性^[44]。其抗肿瘤机制涉及多通路协同作用,在 TPC-1 细胞中,该化合物一方面能升高长基因间非编码 RNA 1089 (long intergenic non-protein coding RNA 1089, LINC01089) 表达,降低其靶基因表达,有效抑制其恶性行为^[44];另一方面则通过抑制 CXC 趋化因子受体 12 (CXC chemokine receptor 12, CXCR12)/CXCR4/CXCR7 轴活性,激活线粒体凋亡途径,抑制细胞增殖,并诱导其凋亡^[45]。

金银花总皂苷属于五环三萜类天然产物，主要从金银花中提取。梁俊燕等^[46]研究发现其可过抑制含 Src 同源性-2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2) /Ras/MAPK 信号通路来抑制 TPC-1 细胞的增殖、侵袭，并诱导其凋亡。

4 酚酸类

酚酸类化合物是广泛存在于植物中的次生代谢产物，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用^[47]。研究发现，酚酸类化合物通过靶向抑制相关蛋白表达，阻断肿瘤细胞增殖与转移信号通路，从而凸显出特异性抗肿瘤效应^[48]。

丹酚酸 B 是丹参的主要活性成分之一，属于水溶性酚酸类化合物，具有广谱抗肿瘤作用，机制涵盖诱导凋亡、自噬、周期阻滞及抑制转移等^[49]。王定珍等^[50]研究发现其可通过升高细胞 ROS 水平和相关凋亡、自噬蛋白表达，激活 AMPK 信号通路，诱导甲状腺癌细胞凋亡、自噬。

丹皮酚是提取自徐长卿、牡丹皮等中药根皮的酚类化合物，通过多种机制影响肿瘤细胞的生物功能，包括诱导凋亡并抑制增殖、侵袭、转移^[51]。研究证实，丹皮酚能升高 lncRNA 表达，并呈剂量依赖性，进而通过调节 Bcl-2/Bax 比值和激活 Caspase-3 信号通路诱导细胞凋亡。同时，丹皮酚通过升高 PTEN 表达，抑制 PI3K/Akt 信号通路，从而抑制细胞增殖^[52]。

白藜芦醇是从虎杖中提取的芪类多酚化合物。其作用机制具有多重性，一方面通过升高促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 表达，降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达来促进肿瘤细胞凋亡；另一方面通过逆转 EMT 过程抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭^[53]。此外，白藜

芦醇还能抑制丝聚蛋白 (filaggrin, FLG) 表达，调控 p53 信号通路，进而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移^[54]。

姜黄素是从姜黄、莪术、郁金等植物中提取的天然多酚类化合物。研究表明，姜黄素能抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭，并促进细胞凋亡^[55]。其作用机制具有多重性，一方面通过升高 miR-152 表达，调控 cyclin、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 及凋亡相关蛋白表达；另一方面通过升高血红素氧合酶-1 (heme oxygenase, HO-1) 活性，激活铁死亡信号通路，从而发挥抗肿瘤效应^[55]。

5 醌类

醌类化合物是具有共轭二烯酮结构的有机化合物，广泛存在于植物、动物、微生物中^[56]，抗肿瘤活性多样，其作用机制可能与氧化还原酶调控的 ROS 代谢密切相关^[57]。

丹参酮 II_A 是从丹参根及根茎中提取的脂溶性二萜醌类化合物^[58]。研究发现其可抑制 SW579 细胞的存活、克隆形成、迁移、侵袭，并促进细胞凋亡^[59]，作用机制与调控乳腺癌易感基因 2 (breast cancer 2, early onset, BRCA2) 表达相关，表现为升高关键抑癌蛋白 p21 表达，降低促侵袭蛋白 MMP-2 活性^[59]。

紫草素是从紫草中提取的茶醌类化合物，具有广谱抗肿瘤活性，能抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移、转移^[60]。在甲状腺癌中，该化合物能抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡，且自噬过程在其作用机制中占据重要地位^[61]。

中药活性成分抑制甲状腺癌细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用机制见表 1。

表 1 中药活性成分抑制甲状腺癌细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用机制

类型	名称	作用细胞	给药剂量	信号通路	主要生物学效应表达	文献
生物碱类	小檗碱	K1	40 μmol/L	PI3K/Akt/Nrf2	Bcl-2 表达降低, Caspase-3、Caspase-9、Bax、ROS 水平升高	[4]
		CAL-62、BHT-101	40、80 μmol/L	PI3K/Akt/mTOR	Bcl-2、PI3K、p-PI3K、Akt 表达降低, Caspase-3、Caspase-9、Bax 水平升高	[5]
	苦参碱	TPC-1	0.2、0.5、1 mg/mL	miR-182-5p 相关	miR-182-5、N-cadherin、Vimentin 表达降低, E-cadherin 水平升高	[6]
		FTC-133	40、80、200、400 μmol/L	miR-21/PTEN/Akt	miR-21、N-cadherin、Vimentin 表达降低, PTEN、E-cadherin 水平升高	[7]
	吴茱萸碱	TPC-1	1、3、6、8 μmol/L	凋亡相关	Survivin、FoxP3 表达降低, Caspase-3 水平升高	[8]
		WRO	2.5、5、10、20 μmol/L	ERK/p38	CDC2、CDC25C、Bcl-xL 表达降低, Caspase-3、Caspase-9、PARP、p21 水平升高	[9]

续表 1

类型	名称	作用细胞	给药剂量	信号通路	主要生物学效应表达	文献
黄酮类	葛根素	K1、FTC-133、8505C	12.5、25、50、100、 200 μmol/L	PI3K/Akt/凋亡相 关/细胞增殖相关	p-Akt、PCNA、Survivin 表达降低,细胞凋 亡率、ROS 水平升高	[13]
	槲皮素	K1、FTC-133、8505C	—	PI3K/Akt/PPAR/ NF-κB/IL-17/HIF-1	氧化应激水平降低, TNF、TP53、IL-6、 VEGFA 水平升高	[14]
		TPC-1、 FTC-133、 NPA、FRO、ARO	10、50、100 μmol/L	PI3K/Akt/EMT 相关	CD97、 N-cadherin、 MMP-9、 Hsp90、 hnRNPA1 表达降低, NIS、E-cadherin 水 平升高	[15]
	芹菜素	SW1736	30 μmol/L	糖酵解相关	GLUT1、GLUT3 mRNA 和蛋白表达降低	[17]
		TPC-1、 FTC-13、 ARO、FRO	—	HIF-1/PI3K/Akt/ TNF/凋亡相关	ALB、CBR1 表达降低, CCNA2、CCND1、 CYP2C19、TERT、TTR、BCL2 水平升高	[18]
	芒果苷	TPC-1、BCPAP	2、4 μmol/L	JNK	Bcl-2 表达降低, Bid、Bad、Bax、cyt C、 Caspase-9、Caspase-3 水平升高	[19]
	柚皮苷	B-CPAP	1、5、10、20 μmol/L	PERK/eIF2α/ATF4/ CHOP 轴	Bcl-2、Vimentin、N-cadherin 表达降低, Bax、E-cadherin、p-PEERK/PEERK、p- eIF2α/eIF2α、ATF4、CHOP 水平升高	[20]
	淫羊藿苷	B-CPAP	12.5、25、50、100、 200 mg/L	ROS/SOD/MDA	SOD、Bcl-2、γ-H2AX 表达降低, ROS、 MDA 水平升高	[22]
	黄腐酚	B-CPAP	10、20、40 μmol/L	Notch	Notch1、Hes1、Bcl-2 表达降低, cleaved Caspase-3 水平升高	[24]
	川陈皮素	B-CPAP	30、40、60、80 μmol/L	PI3K/Akt	PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 表达降低	[25]
表没食子儿 茶素没食子 酸酯	TT、TPC-1、ARO	10、25、50、100、200 μmol/L	EGFR/Ras/Raf/ MEK/ERK	p-EGFR、Ras、p-Raf、p-MEK1、p-MEK2、p- ERK1、p-ERK2 表达降低, Bax、Bcl-2、 cleaved Caspase-3、cleaved PARP 水平 升高	[26]	
	TPC-1	40、80 mg/mL	MAPK/Ras/STAT3、 PI3K/Akt	Survivin 表达降低, Bax 水平升高	[27]	
	水飞蓟宾	TPC-1	40、80、120 nmol/L	p53	CDK6、PCNA 表达降低, TP53、p53、p21、 GADD45A 水平升高	[28]
	TPC-1、K1	32、64 mg/mL	Fn1/Akt/PI3K	Fn1、CCND1、p-Akt、PD-L1 表达降低, E- cadherin、CDH2 水平升高	[29]	
萜类	青蒿琥酯	TPC-1	20、40、80、160、320、 640 μg/mL	miR-21/PTEN/ Akt 轴	miR-21 表达和 p-Akt/Akt 比值降低, PTEN 水平升高	[32]
	雷公藤内 酯醇	TPC-1	50、100、200 nmol/L	NF-κB/MAPK/p53	c-Jun、Rela、NF-κB p65 表达降低, CDKN1A、TP53 水平升高	[34]
	人参皂苷	TPC-1、B-CPAP	25、50、100 μmol/L	细胞周期调控/DNA 损伤修复相关/线粒 体凋亡/铁死亡/免 疫调节	H2S、GSH、PCNA、Chk1 表达降低, γ- H2AX、cleaved Caspase-3/9、Bax 水平 升高	[35]
	小白菊内酯	TPC-1	2.5、5、10、20 μmol/L	TGF-β/Smad/EMT 相关	N-cadherin、Vimentin、MMP-9、TGF-β、p- Smad3 表达降低, E-cadherin 水平升高	[36]
		BCPAP	8、10、12 μmol/L	凋亡相关/DNA 复 制相关/代谢相关	IL-1、HSPA1A 表达降低, HMOX1、 GCLM、ITGA6、Caspase-8 水平升高	[37]
甘草次酸	SW579	50、100、200 μmol/L	PI3K/Akt	Akt1、p-Akt 表达降低	[38]	
	BCPAP、K1	0.01、0.13 mg/mL, 1 μmol/L	细胞周期调控/氧化 应激相关	细胞活力表达降低, 细胞凋亡率、氧化应 激水平升高	[39]	
冬凌草甲素	BCPAP	2.5、5、10、20、50 μmol/L	ERK/细胞周期调 控/凋亡相关	CDK1、Bcl-2 表达降低, p53、p21、Bax、 Caspase-3、Caspase-9 水平升高	[40]	
	TPC-1、BCPAP	2.5、5、10 μmol/L	JAK2/STAT3	N-cadherin、Vimentin、p-JAK2、p-STAT3、 VEGFA 表达降低, E-cadherin 水平升高	[41]	

续表 1

类型	名称	作用细胞	给药剂量	信号通路	主要生物学效应表达	文献
	常春藤皂苷元	TPC-1	5、10、20 μg/mL	PCAT19/miR-4319轴、EMT	PCAT19、Twist、Snail、N-cadherin 表达降低, E-cadherin、miR-4319 水平升高	[43]
	熊果酸	TPC-1	10、20、40 μmol/L	LINC01089/RHOF轴	RHOF、HPD 表达降低, LINC01089 水平升高	[44]
	金银花总皂苷	TPC-1	0.8、1.6、3.2、3.6、4 μmol/L	CXCR12/CXCR4/CXCR7 轴、凋亡相关	Bel-2、CXCR12、CXCR4、CXCR7 表达降低, Bax、cyt C、Caspase-9、Caspase-3 水平升高	[45]
		TPC-1	500、1 000 μmol/L	SHP2/Ras/MAPK	SHP2、Ras、MAPK 表达降低	[46]
酚酸类	丹酚酸 B	TPC-1、Nthy-ori 3-1	2.5、5、10 μg/mL	AMPK	Bel-2、cyt C、p62 表达降低, ROS、Beclin1 水平和 LC3-II/LC3-I 比值升高	[50]
	丹皮酚	FRO	25、50、100、150、200、250、400、600、800 ng/mL	lncRNA 调控肿瘤相关	H19、HOTAIR、PCA3 水平升高	[52]
	白藜芦醇	TPC-1	2.5、5、10 mg/kg	EMT 相关/凋亡相关	Bel-2、Caspase-3、N-cadherin、Vimentin 表达降低, Bax、E-cadherin、cleaved Caspase-3 水平升高	[53]
		TPC-1、FTC-133、BCPAP	25、50、100 μmol/L	p53/细胞周期调控	p21、FLG 表达降低, p53 水平升高	[54]
	姜黄素	FTC-133、FTC-238、Nthy-ori 3-1	10、20 μmol/L	铁死亡	GPX4、GSH 表达降低, HO-1、MDA、ROS、铁水平升高	[55]
醌类	丹参酮 II _A	SW579	1、2、4、8 μg/mL	细胞周期调控/凋亡相关	MMP-2 表达降低, P21、Caspase-3、E-cadherin 水平升高	[59]
	紫草素	—	0.5、1、2、4 μg/mL	凋亡相关/细胞周期调控/自噬相关	S 期、G ₂ /M 期细胞比例降低, G ₀ /G ₁ 期、SubG ₀ 期细胞比例升高	[61]

6 结语与展望

本文系统综述了中药生物碱类、黄酮类、萜类、酚酸类、醌类等成分通过多靶点、多途径干预甲状腺癌、抑制增殖诱导凋亡的机制, 凸显其作为手术、放化疗、靶向治疗协同增效或减毒策略的潜力。然而, 当前研究面临诸多挑战, 第一, 证据多源于体外实验, 缺乏充分的体内及临床验证; 第二, 成分作用机制复杂交叉、多靶点特性突出, 缺乏系统解析和核心界定; 第三, 标准化质量控制困难。

为突破瓶颈、释放中药在甲状腺癌综合治疗中的潜力, 未来研究应聚焦深化临床转化, 开展中药活性成分联合常规治疗的 I、II 期临床试验, 评估其增效减毒及生存获益。强化机制与精准应用, 整合组学等技术解析靶点网络与协同机制。构建标准化体系, 制定涵盖体外、体内及药效终点的统一评价标准, 提升结果可比性与系统分析能力。

中药活性成分作为抗甲状腺癌药物开发宝贵资源具有重要价值。未来研究的核心在于通过严谨的临床研究验证疗效、利用尖端技术解析复杂机制、

突破关键转化瓶颈, 并最终实现基于循证医学证据的个体化、精准化中西医结合治疗策略, 从而提升甲状腺癌患者的整体治疗效果和生存质量。

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] Juhlin C C, Mete O, Baloch Z W. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: Novel concepts in nomenclature and grading[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(2): e220293.
- [3] Bhamhani S, Kondhare K R, Giri A P. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3374.
- [4] 朱梓依. 小檗碱在甲状腺乳头状癌中的作用及机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [5] Shi X Z, Zhao S, Wang Y, et al. Antitumor activity of berberine by activating autophagy and apoptosis in CAL-62 and BHT-101 anaplastic thyroid carcinoma cell lines[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, Volume 17: 1889-1906.
- [6] 傅松波, 马承旭, 井高静, 等. 苦参碱对人乳头状甲状腺癌细胞系 TPC-1 增殖和迁移的影响[J]. 基础医学与临床,

- 2021, 41(12): 1730-1735.
- [7] Li Q L, Zhang S Y, Wang M Y, *et al.* Downregulated miR-21 mediates matrine-induced apoptosis *via* the PTEN/Akt signaling pathway in FTC-133 human follicular thyroid cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3553-3560.
- [8] 易礼俊, 徐其银, 黄 君. 吴茱萸碱对人甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. *安徽医药*, 2021, 25(12): 2369-2372.
- [9] Yu H I. Evodiamine exerts anti-cancer activity including growth inhibition, cell cycle arrest, and apoptosis induction in human follicular thyroid cancers[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(10): 4989-4999.
- [10] Billowria K, Ali R, Rangra N K, *et al.* Bioactive flavonoids: a comprehensive review on pharmacokinetics and analytical aspects[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2024, 54(5): 1002-1016.
- [11] Gonçalves C F L, de Freitas M L, Ferreira A C F. Flavonoids, thyroid iodide uptake and thyroid cancer—a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1247.
- [12] Zhou Y X, Zhang H, Peng C. Puerarin: A review of pharmacological effects[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 961-975.
- [13] 王卫红, 王贵锋, 王 丽, 等. 葛根素调控 PI3K/Akt 信号对甲状腺癌细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *中药材*, 2018, 41(10): 2438-2441.
- [14] 陈思维, 高天舒. 基于网络药理学和分子对接探讨富碘中药海藻治疗甲状腺乳头状癌的作用机制[J]. *毒理学杂志*, 2023, 37(6): 462-466; 472.
- [15] Giuliani C, Di Dalmazi G, Bucci I, *et al.* Quercetin and thyroid[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(10): 1202.
- [16] Yan X H, Qi M, Li P F, *et al.* Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action[J]. *Cell Biosci*, 2017, 7(1): 50.
- [17] Heydarzadeh S, Moshtaghie A A, Daneshpour M, *et al.* The effect of apigenin on glycometabolism and cell death in an anaplastic thyroid cancer cell line[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 475: 116626.
- [18] 梁书斌, 李 振, 王胜楠, 等. 基于网络药理学研究芹菜素治疗甲状腺癌的潜在靶点[J]. *中国现代普通外科进展*, 2024, 27(8): 594-598.
- [19] 张 蕾. 芒果苷对人甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞的抑制作用及抗肿瘤机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [20] 韦 丽, 张建军, 吴 锋, 等. 柚皮苷调节 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 轴对甲状腺癌细胞增殖凋亡迁移侵袭的影响[J]. *河北医学*, 2022, 28(8): 1268-1274.
- [21] Liu F Y, Ding D N, Wang Y R, *et al.* Icariin as a potential anticancer agent: A review of its biological effects on various cancers[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1216363.
- [22] 郑传铭, 葛明华, 王佳峰, 等. 淫羊藿甙促进活性氧表达诱导甲状腺癌 B-CPAP 细胞凋亡的研究[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(5): 388-393.
- [23] Girisa S, Saikia Q, Bordoloi D, *et al.* Xanthohumol from hop: Hope for cancer prevention and treatment[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(8): 1016-1044.
- [24] 亓 军, 孙 勇, 张远鹏, 等. 黄腐酚通过 Notch 信号通路对甲状腺癌细胞 B-CPAP 增殖及凋亡的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2024, 27(4): 282-285.
- [25] 杜秋静. 结合生物信息学探讨川陈皮素治疗甲状腺乳头状癌的作用机制[D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [26] Wu D D, Liu Z G, Li J M, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate inhibits the growth and increases the apoptosis of human thyroid carcinoma cells through suppression of EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 43.
- [27] 张 晔. 表没食子儿茶素没食子酸酯对甲状腺乳头状癌细胞的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [28] 陈林全. 水飞蓟宾对甲状腺乳头状癌细胞增殖的抑制作用及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- [29] Xie W J, Li H S, Lin Q, *et al.* Network pharmacological analysis and experimental validation of the effects of silybin on proliferation, migration, and immunotherapy of papillary thyroid cancer[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2024, 24(6): 672-690.
- [30] Chopra B, Dhingra A K, Dhar K L, *et al.* Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: A review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(16): 2300-2336.
- [31] Chang Y Z, Lyu T, Luan X Y, *et al.* Artesunate—multiple pharmacological effects beyond treating malaria[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 286: 117292.
- [32] 余江涛, 段鑫鑫, 霍青峰. 青蒿琥酯通过调节 miR-21/PTEN/AKT 轴对甲状腺癌细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(11): 1754-1759.
- [33] Gao J, Zhang Y F, Liu X H, *et al.* Triptolide: Pharmacological spectrum, biosynthesis, chemical synthesis and derivatives[J]. *Theranostics*, 2021, 11(15): 7199-7221.
- [34] Wang F, An S J, Yin Y, *et al.* Triptolide is a promising therapeutic approach in treating thyroid cancer based on *in silico* and *in vitro* experiment[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4275-4287.
- [35] Wang L D, Wu X, Wang X L, *et al.* Targeting CHEK1: Ginsenosides-RH2 and Cu2O@G-Rh2 nanoparticles in thyroid cancer[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2025, 41(1): 30.
- [36] 张文婧, 王佳贺. 小白菊内酯对甲状腺癌 TPC-1 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(2): 185-189.
- [37] Cui M, Wang Z, Huang L T, *et al.* Parthenolide leads to proteomic differences in thyroid cancer cells and promotes apoptosis[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 99.
- [38] 李凤岩, 陈亚光, 林大勇, 等. 甘草次酸对甲状腺癌细胞 SW579 凋亡的影响及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(5): 464-467.
- [39] Manso J, Censi S, Pedron M C, *et al.* Anti-proliferative and anti-migratory activity of licorice extract and glycyrrhetic acid on papillary thyroid cancer cell cultures[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10800.

- [40] 黄清波. 冬凌草甲素对甲状腺癌细胞放射敏感性的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(1): 185-190.
- [41] Liu W, Wang X D, Wang L, *et al.* Oridonin represses epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis of thyroid cancer *via* downregulating JAK2/STAT3 signaling[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(6): 965-974.
- [42] Zeng J, Huang T, Xue M, *et al.* Current knowledge and development of hederagenin as a promising medicinal agent: A comprehensive review[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(43): 24188-24202.
- [43] 郑奕, 闫乐玉, 陈艳, 等. 常春藤皂苷元通过调控 lncRNA PCAT19/miR-4319 对 TPC-1 甲状腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 中成药, 2022, 44(7): 2132-2137.
- [44] 伊琳, 何亚丽, 吕红英, 等. 熊果酸对甲状腺乳头状癌细胞 LINC01089 及其靶基因表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(9): 11-15; 259-262.
- [45] 马丽华, 赵爱兵, 吴长明, 等. 基于 CXCR12/CXCR4/CXCR7 轴研究熊果酸诱导人甲状腺乳头状癌细胞线粒体凋亡的作用机制[J]. 中草药, 2023, 54(19): 6370-6376.
- [46] 梁俊燕, 刘阔. 金银花总皂苷对甲状腺癌 TPC-1 细胞增殖、侵袭、凋亡及 SHP2/Ras/MAPK 通路的影响[J]. 四川中医, 2023, 41(5): 88-92.
- [47] Favari C, Rinaldi de Alvarenga J F, Sánchez-Martínez L, *et al.* Factors driving the inter-individual variability in the metabolism and bioavailability of (poly) phenolic metabolites: A systematic review of human studies[J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103095.
- [48] Abotaleb M, Liskova A, Kubatka P, *et al.* Therapeutic potential of plant phenolic acids in the treatment of cancer[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 221.
- [49] Zhao H, Han B, Li X, *et al.* *Salvia miltiorrhiza* in breast cancer treatment: A review of its phytochemistry, derivatives, nanoparticles, and potential mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 872085.
- [50] 王定珍, 陈元鸿, 金娜, 等. 丹酚酸 B 介导 AMPK 活化加剧氧化应激诱导的甲状腺癌细胞凋亡和自噬[J]. 西部医学, 2020, 32(9): 1272-1278.
- [51] Wang Y, Li B S, Zhang Z H, *et al.* Paeonol repurposing for cancer therapy: From mechanism to clinical translation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115277.
- [52] 相萍萍, 许楠, 陆澄. 丹皮酚对甲状腺未分化癌 FRO 细胞相关 lncRNA 表达的影响[J]. 中医医药学报, 2015, 43(5): 27-30.
- [53] 毛姗, 李扬, 丁韩梦, 等. 白藜芦醇对小鼠甲状腺乳头状癌细胞移植瘤的抑制作用及机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11): 1770-1777.
- [54] 刘诗韵, 刘仁炎, 明庭文, 等. 白藜芦醇靶向 FLG 抑制甲状腺癌细胞增殖、侵袭及迁移[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(22): 2606-2611; 2627.
- [55] Chen H J, Li Z F, Xu J C, *et al.* Curcumin induces ferroptosis in follicular thyroid cancer by upregulating HO-1 expression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 6896790.
- [56] Dong M Y, Ming X Z, Xiang T Y, *et al.* Recent research on the physicochemical properties and biological activities of quinones and their practical applications: a comprehensive review[J]. *Food Funct*, 2024, 15(18): 8973-8997.
- [57] Haji N, Faizi M, Koutentis P A, *et al.* Heterocyclic iminoquinones and quinones from the national cancer institute (NCI, USA) COMPARE analysis[J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5202.
- [58] 廖江龙, 范子祥, 孟秋月, 等. 丹参活性成分抗肿瘤分子机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(18): 6402-6415.
- [59] 黄敏, 杨燕. 丹参酮 II A 联合 CASC2 对甲状腺癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响固有淋巴细胞在脂质代谢中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(5): 947-955.
- [60] Iranzadeh S, Dalil D, Kohansal S, *et al.* Shikonin in breast cancer treatment: A comprehensive review of molecular pathways and innovative strategies[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(8): 967-982.
- [61] 韩家凯, 庞妩燕, 薛磊, 等. 紫草素对甲状腺癌患者细胞转移的影响及作用机制分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(3): 249-251.