

基于 AMPK/mTOR 通路的天然产物抗大肠癌研究进展

魏青, 闻晓东*

(中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 大肠癌是严重危害人类健康的常见恶性消化系统肿瘤之一, 目前临床上大肠癌的主要治疗手段是手术结合放化疗, 但往往伴随着多种副作用。与此同时, 越来越多的天然产物表现出良好的抗大肠癌活性, 有望成为新型大肠癌治疗候选药物。AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 是细胞内能量代谢的中心枢纽, 可以通过抑制其下游靶标哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 而调控肿瘤细胞生长、增殖等。近年来, 越来越多的研究显示一些天然产物能够通过调控 AMPK/mTOR 通路而发挥其抗大肠癌活性。围绕 AMPK/mTOR 信号通路在大肠癌中的作用及基于此通路的抗大肠癌天然产物的研究进展进行综述。

[关键词] 大肠癌; 天然产物; AMP 依赖的蛋白激酶; 雷帕霉素靶蛋白

[中图分类号] R735.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2019) 10-0793-08

Research Progress in anti-Colorectal Cancer of Natural Compounds Based on AMPK/mTOR Signalling Pathway

WEI Qing, WEN Xiaodong

(State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Colorectal cancer, one of the most common malignant tumors of the digestive system, is a major public health threat worldwide. At present, the main treatment for colorectal cancer is surgery combined with radiotherapy and chemotherapy, but it is often accompanied by various side effects. At the same time, some natural compounds with good anti-colorectal cancer activity are expected to become new drug candidates for colorectal cancer treatment. AMP-dependent protein kinase (AMPK), a central hub of intracellular energy metabolism, can regulate tumor cell growth and proliferation by inhibiting its downstream target mammalian rapamycin target protein (mTOR). In recent years, more and more studies have shown that some natural products exert their anti-colorectal cancer activity by regulating the AMPK/mTOR pathway. This article focuses on the role of AMPK/mTOR signalling pathway in colorectal cancer with a review of the research progress of anti-colorectal cancer natural products regulating AMPK/mTOR signalling pathway.

[Key words] colorectal cancer; natural compound; AMPK; mTOR

大肠癌又称为结直肠癌, 是全球第三大致死恶性肿瘤。2018 年相关研究显示, 未来 10 年内全球将有 220 万新增病例和 110 万死亡病例^[1]。流行病学研究显示, 诱发大肠癌的因素主要是年龄、性别、家族病史、炎症性肠病、吸烟史、饮酒史、食用加工肉类、肥胖和糖尿病, 这些因素共同发生或相互作用最终可导致大肠癌的发生^[2]。大肠癌的传统治疗主要采用手术结合放化疗的方式, 其中大肠癌的一线化疗药物是 5-氟尿嘧啶、伊立替康、卡培他滨和奥沙利铂等, 这些药物虽然有效抑制了大肠癌的

恶性进展, 但也不可避免地造成严重的不良反应^[3]。近年来除了传统的治疗方式之外, 靶向治疗和免疫疗法也逐渐成为大肠癌的治疗手段之一。在大肠癌靶向治疗中, 抗血管生成抑制剂和表皮生长因子受体抑制剂是 2 类主要靶向药物, 临床上往往将其与传统化疗药物联合使用, 从而提高大肠癌患者的总体生存率和生活质量^[4]。此外, 免疫检查点抑制剂如程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 及其配体 PD-L1 等也在临床试验中显著提高了错配修复基因缺失和高度微卫星不稳定导致的大肠癌患者的生存率^[5]。随着对大肠癌研究的不断深入, 发现越来越多的化合物均有良好的抑癌效果。而天然产物凭借其来源丰富、结构新颖等特点成为大肠癌治疗的热门候选药物, 将其作为先导化合物进一步开发利用, 可以为大肠癌治疗提供更多样的方案。

接受日期: 2019-03-28

项目资助: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81573567)

***通讯作者:** 闻晓东, 教授;

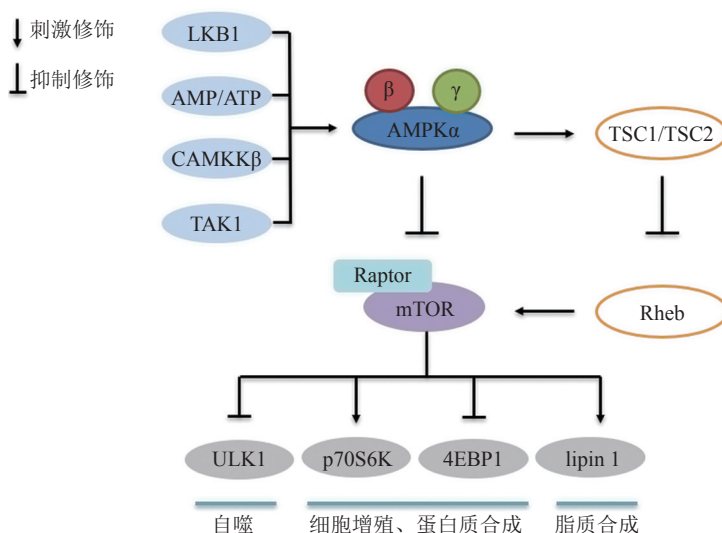
研究方向: 中药药物质基础与质量控制研究;

Tel: 025-86185102; **E-mail:** xiaodongwen@cpu.edu.cn

AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-dependent protein kinase, AMPK) 存在于生物体内, 是由 α 催化亚基和 β 、 γ 调节亚基共同组成的复合三聚体^[6], 其中 α 亚基的苏氨酸 172 位点磷酸化介导 AMPK 的激活^[7]。许多应激反应如葡萄糖剥夺、缺血缺氧和氧化应激等引起细胞内 AMP/ATP 比例上升时, 可以激活能量感受器 AMPK^[8]。此外, AMPK 的上游激酶如肝脏激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (calmodulin-dependent protein kinase kinase, CaMKK β) 和转化生长因子激酶 1 (transforming growth factor- β -activated protein kinase-1, TAK1) 也可以促进 AMPK 的活化^[9]。近年来, 越来越多的研究表明, 在大肠癌的发病过程中 AMPK 作为细胞内能量感受器起重要作用, 其激活剂如二甲双胍、小檗碱等可以抑制结直肠癌的生长^[10-11]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 作为 AMPK 信号通路的下游靶标之一, 参与调控细胞生长、细胞增殖、极性形成、蛋白质合成和转录等, 同样也是大肠癌治疗的靶点之一^[12]。因此, 本文总结了基于 AMPK/mTOR 信号通路的抗大肠癌天然产物的研究进展, 以期为大肠癌治疗提供新的思路。

1 AMPK/mTOR 信号传导通路

AMPK 是细胞内的能量感受器, 激活的 AMPK 通过调控下游的 mTOR、胆固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding protein, SREBP) 等一系列靶标而参与蛋白质代谢、脂质代谢、糖代谢、细胞生长和凋亡等多种生理活动^[13]。mTOR 是 AMPK 的下游靶标之一, 它是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可参与调节细胞生长、细胞周期和细胞自噬等多种细胞过程 (见图 1)^[14]。一方面, mTOR 可与 Raptor (regulatory associated protein of mTOR)、Deptor (domain-containing mTOR-interacting protein)、mLST8 (mTOR associated protein, LST8 homolog) 和 PRAS40 (proline-rich Akt substrate of 40 000) 形成哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1), 直接调控细胞内能量和营养水平; 另一方面, mTOR 还可与 Rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR)、mSin1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1)、Protor (protein observed with Rictor) 和 mLST8 形成 mTORC2, 通过磷酸化 AGC 蛋白激酶家族成员而调节细胞增殖和活力^[15]。



LKB1: 肝脏激酶B1; AMP: 腺嘌呤核糖核苷酸; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; CAMKK β : 钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β ; TAK1: 转化生长因子激酶1; AMPK: AMP依赖的蛋白激酶; TSC: 结节性脑硬化复合物; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; Raptor: mTOR相关调节蛋白; Rheb: 富集于脑Ras同系物; ULK1: UNC-51样激酶1; p70S6K: 核糖体S6蛋白激酶1; 4EBP1: 真核细胞始动因子4E结合蛋白1; lipin-1: 脂素1

图 1 AMPK/mTOR 信号传导通路

Figure 1 The AMPK/mTOR signalling pathway

AMPK 作为 mTOR 的上游激酶, 不仅可以 通过磷酸化结节性硬化症复合物 2 而激活 TSC 复合物间接影响 mTORC1 的活性, 还能通过直接磷酸化 Raptor 而影响 mTORC1 的活性^[16]。激活的 mTORC1 通过磷酸化其下游 2 个关键效应蛋白核糖体 S6 蛋白激酶 1 (ribosomal S6 kinase, S6K1) 和真核细胞始动因子 4E 结合蛋白 1 (4E binding protein, 4EBP1), 在蛋白质合成和核苷酸合成中发挥关键作用。磷酸化的 S6K1 可以进一步调节 40S 核糖体亚基的组分 S6 核糖体蛋白, 从而调控细胞生长。磷酸化的 4EBP1 则能与真核翻译起始因子 4E 结合, 促进帽状结构依赖的蛋白质翻译, 调控细胞周期进程^[17]。同时, 活化的 mTORC1 还可以调控 SREBP 和脂素 1 (lipin-1), 促进脂质从头合成即以乙酰辅酶 A 为原料的脂肪酸合成, 并通过激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 来调节细胞代谢和三磷酸腺苷生成, 此外还能通过磷酸化 UNC-51 样激酶 1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 和自噬相关基因 13 (autophagy-related gene 13, Atg13) 抑制细胞自噬^[18]。

2 AMPK/mTOR 信号传导通路与大肠癌的关系

大肠癌的发生与炎症和代谢紊乱密切相关, 这表明 AMPK 作为细胞内的能量代谢枢纽可能参与调控了大肠癌的进展^[8]。此外, mTOR 在多种肿瘤中均表现出过度活化, 可促进肿瘤细胞增殖、血管新生和抑制肿瘤细胞凋亡等, 与肿瘤的发生发展有着重要关系^[19]。因此, 靶向调节 AMPK/mTOR 信号通路有望成为大肠癌的治疗手段之一。

相比于正常分化的细胞, 异常增殖的肿瘤细胞表现出不同的代谢方式, 需要平衡生物合成过程和足够的三磷酸腺苷以支持肿瘤细胞的生长、存活。AMPK 在能量代谢方面发挥着关键作用, 可以通过调节包括大肠癌在内的恶性肿瘤的能量代谢而影响其发生发展^[20-22]。mTOR 作为 AMPK 的下游靶标参与调节细胞生长、增殖和活力。在大肠癌患者的临床样本中观察到 mTOR 的 mRNA 水平和蛋白表达均显著升高, 与大肠癌的恶性程度和不良预后具有相关性^[23]。与 AMPK 类似, mTOR 也是细胞内能

量代谢的关键分子之一。mTOR 不仅可以促进细胞膜对葡萄糖的转运, 还能靶向调控 HIF-1 α 介导的糖酵解过程, 从而调节肿瘤细胞的能量代谢^[24]。此外, mTOR 还能通过调控其下游的 p70S6K 和 4EBP1 参与蛋白质合成, 影响大肠癌细胞的生长和增殖能力^[25]。mTOR 的另一下游靶标 ULK1 是自噬的关键调节蛋白, 临床上 ULK1 的过度表达与胃癌、大肠癌等多种肿瘤类型的不良预后有关^[26-27]。在 AMPK/mTOR 信号通路中, AMPK 可以直接激活 ULK1, 从而促进肿瘤细胞发生自噬, 而 mTORC1 可以通过磷酸化 ULK1 Ser757 位点来抑制其活性并阻断 ULK1 与 AMPK 的相互作用, 抑制肿瘤细胞发生自噬^[8]。有研究表明, mTOR 亦可参与调控大肠癌细胞的自噬过程, 抑制大肠癌的发生和发展^[28]。

3 基于 AMPK/mTOR 信号通路的抗大肠癌天然产物

3.1 AMPK 激动剂

越来越多的研究显示, AMPK 参与了肿瘤的发生、发展, 一些 AMPK 激动剂被用作癌症治疗药物并进行了临床前或临床研究, 而目前研究最为透彻的 AMPK 激动剂是用于治疗 2 型糖尿病的二甲双胍。在大肠癌的研究中证实, 二甲双胍可以通过激活 AMPK 而影响大肠癌发生、发展^[29]。此外, 其他 AMPK 激动剂如 5-氨基-1-核糖基咪唑-4-甲酰胺磷酸盐 (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside, AICAR)^[30]、水杨酸盐^[31]等也在体外实验中显示出抑制肿瘤细胞增殖的活性。另外, 天然产物一直以来都是抗肿瘤研究的热点之一, 许多天然产物都可以激活 AMPK 信号并表现出良好的抗大肠癌活性。

研究发现, 白藜芦醇可以通过激活 AMPK 来抑制多药耐药蛋白和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的表达, 从而逆转人结直肠癌 HCT116 细胞对奥沙利铂的耐药性, 有望成为抗大肠癌的候选药物^[32]。膳食类黄酮槲皮素通过激活 AMPK, 诱导人结直肠癌 HT29 细胞发生 p53 依赖性的细胞凋亡, 在体内移植瘤模型中表现出抗大肠癌活性^[33]。小檗碱是一种异喹啉生物碱, 研究表明, 在氧化偶氮甲烷

(azoxymethane, AOM)/葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 小鼠模型中小檗碱可以激活 AMPK, 从而抑制 mTOR 和 p53 磷酸化, 进而抑制结肠上皮细胞增殖和肿瘤发生^[34]。Park 等^[35]还发现, 小檗碱可以通过激活 AMPK, 降低整合素 $\beta 1$ 的表达, 抑制人结直肠癌 SW480 和 HCT116 细胞迁移。

此外, 近年来发现越来越多新的天然产物可以直接或间接激活 AMPK 信号, 从而抑制大肠癌的发

生、发展。Tong 等^[36]发现, 在人结直肠癌 SW480 和 LoVo 细胞中, 姜黄素通过激活 AMPK 来抑制肿瘤的侵袭转移。另有研究显示, 在体内模型中可见姜黄素有抗大肠癌活性^[37]。另外, 厚朴酚^[38]、虫草素^[39]、咖啡酸^[40]、甘草西定^[41]、韦德醇^[42]、染料木黄酮^[43]和蛇葡萄素^[44]等天然产物也被报道能够激活 AMPK 信号而发挥其抗大肠癌活性 (见表 1、图 2)。

表 1 在结直肠癌中激活 AMPK 的天然化合物

Table 1 List of natural compounds regulating AMPK activation in colorectal cancer

名称	作用靶标	实验模型	药理作用	参考文献
虫草素 (cordycepin)	AMPK/CREB	HCT116	抑制细胞迁移、侵袭	[39]
咖啡酸 (caffeic acid)	AMPK PI3K/Akt/mTOR	HCT116 HCT116移植瘤模型	细胞周期阻滞 凋亡 体内抑制肿瘤生长	[40]
甘草西定 (licoricidin)	AMPK Akt/mTOR	SW480 SW480移植瘤模型	细胞周期阻滞 凋亡、自噬 体内抑制肿瘤生长	[41]
白藜芦醇 (resveratrol)	AMPK/CREB NF- κ B/MDR1	HCT116	逆转耐药	[32]
韦德醇 (widdrol)	AMPK	HT29 HT29移植瘤模型	体内体外抑制细胞生长 凋亡	[42]
槲皮素 (quercetin)	AMPK/p53	HCT29 HT29移植瘤模型	体内体外抑制细胞生长 凋亡 细胞周期阻滞	[33]
染料木黄酮 (genistein)	AMPK/COX-2	HT29	抑制COX-2表达 凋亡	[43]
厚朴酚 (magnolol)	AMPK/p53	HCT116	凋亡 抑制细胞迁移和侵袭	[38]
蛇葡萄素 (ampelopsin)	AMPK/MAPK/XAF1	HCT116/HCT8/HCT29	凋亡 内质网应激	[44]
姜黄素 (curcumin)	AMPK/NF- κ B	SW480/LoVo	抑制p65、uPA和MMP9表达 抑制细胞迁移和侵袭	[36]
	AMPK/COX-2	AOM-C57BL/KsJ-db/db (db/db)肥胖小鼠模型	抑制TNF- α 、IL-6和COX-2表达	[37]
小檗碱 (berberine)	AMPK/mTOR/p53	AOM/DSS小鼠模型 HCT116/SW480/LoVo	凋亡 体内体外抑制细胞生长	[34]
	AMPK/integrin $\beta 1$	SW480/SW620/HT29/ HCT116	抑制integrin $\beta 1$ 表达 抑制细胞迁移	[35]

AMPK: AMP依赖的蛋白激酶; CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; Akt: 蛋白激酶B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; NF- κ B: 核因子 κ B; MDR1: 多药耐药基因1; COX-2, 环氧化酶-2; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; XAF1: 凋亡抑制蛋白相关因子1; integrin $\beta 1$: 整合素 $\beta 1$; AOM: 氧化偶氮甲烷; DSS: 葡聚糖硫酸钠; uPA: 尿激酶型纤溶酶原激活因子; MMP9: 基质金属蛋白酶9; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白细胞介素-6

3.2 mTOR 抑制剂

作为 AMPK 的下游靶标之一, mTOR 在细胞生长、增殖和自噬等方面也发挥着一定的调节作用。同时由于 mTOR 在多种恶性肿瘤中常过度活化, 因此 mTOR 也一直是肿瘤研究中的热门靶标。在大肠癌中已有靶向 mTOR 的抑制剂应用于临床研究, 而

许多天然产物也表现出对 mTOR 信号的抑制作用。

Mao 等^[45]发现, 小檗碱可以通过抑制 mTOR 活性来降低 HIF-1 α 的表达, 从而抑制结直肠癌细胞的葡萄糖代谢, 阐明了小檗碱抗大肠癌的新机制。姜黄素可以降低 mTOR、Raptor 和 Rictor 的蛋白及 mRNA 水平, 抑制大肠癌细胞增殖^[46]。而姜黄素和 5-氟尿

嘧啶联用后可以通过下调 Akt 和 mTOR 蛋白的磷酸化水平, 从而影响 AMPK/ULK1 信号通路, 增强其对结直肠癌细胞的毒性^[47]。欧前胡素是来源于白芷的呋喃香豆素成分, Mi 等^[48]发现欧前胡素通过下调 mTOR/p70S6K/4EBP1 和 MAPK 信号通路来抑制 HIF-1 α 的表达, 从而抑制大肠癌细胞增殖, 并在体内、体外均显示出抗大肠癌活性。

丹酚酸 B 是一种从中药丹参中提取的活性化合物, 研究发现其可以通过抑制 Akt/mTOR 信号通路, 从而诱导大肠癌细胞发生自噬死亡^[49]。杨梅素是一种天然的膳食黄酮类化合物, 其在多发性肠腺瘤小鼠模型 (*APC^{Min/+}* 小鼠) 中的抗肿瘤活性与 MAPK/Akt/mTOR 信号通路有关^[50]。此外, 紫苏醇^[51]、山麦冬皂苷 A^[52]、白头翁皂苷 D^[53]、白杨素^[54]、贝母乙素^[55] 和大黄酸^[56] 等天然产物也可通过直接或间接抑制 mTOR 活性而在体内、体外影响大肠癌的发

生发展 (见表 2、图 2)。

4 结语

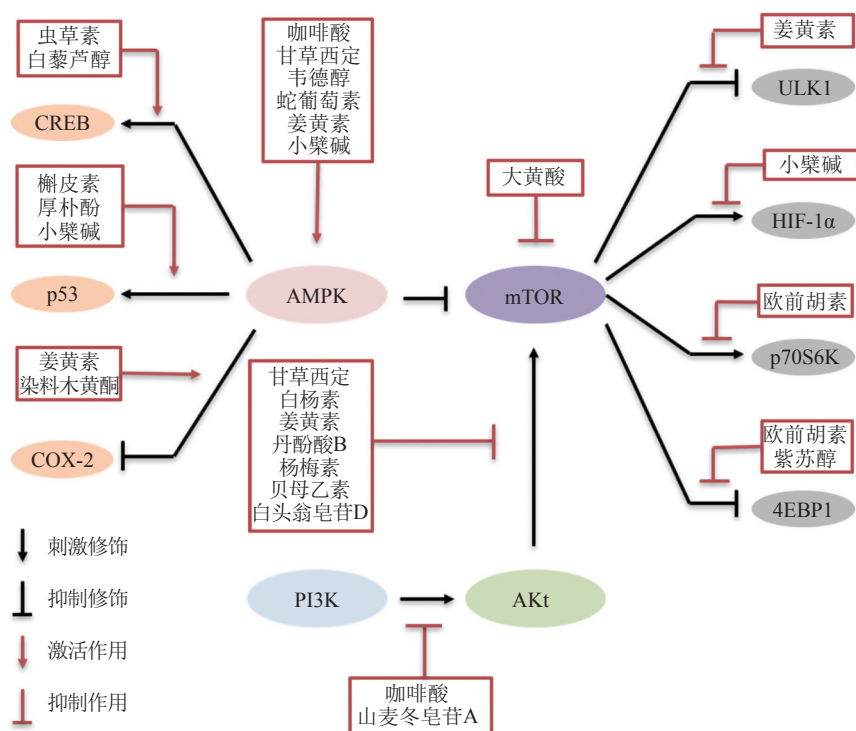
自 AMPK 作为能量稳态中枢调节剂的发现及 AMPK/mTOR 信号通路在肿瘤生物学中调控机制的深入揭示, 为基于该信号通路的新药研发提供了可能, 越来越多的天然产物也表现出对 AMPK-mTOR 信号通路的调控作用和抗大肠癌活性, 如白藜芦醇、小檗碱等天然产物具有激活 AMPK 活性机制而受到极大关注, 但在新药成药性研究方面, 还将面临着很多挑战, 如天然产物抗肿瘤精确分子机制有待进一步阐明; 如何针对关键药效基团开发更高效、更好口服生物利用度及安全性的衍生物; 靶向特定组织 (如肿瘤、肝脏及巨噬细胞等) AMPK 及 mTOR 调控剂的开发。但最终确定长期安全性和有效性的最佳方法是进行更为广泛的临床实验。

表 2 在结直肠癌中抑制 mTOR 的天然化合物

Table 2 List of natural compounds regulating mTOR inactivation in colorectal cancer

名称	作用靶标	实验模型	药理作用	参考文献
白杨素 (chrysin)	Akt/mTOR	SW48/SW480/SW620	抑制细胞活力 自噬 抑制ROS产生	[54]
小檗碱 (berberine)	mTOR/HIF-1 α	HCT116/KM12C	抑制细胞活力 抑制葡萄糖摄取和糖代谢基因转录	[45]
姜黄素 (curcumin)	Akt/mTOR	HCT116	抑制细胞活力 抑制mTOR、Raptor和Rictor表达	[46]
	Akt/mTOR AMPK/ULK1	HCT116/HT29 HCT116移植瘤模型	体内体外抑制细胞生长 自噬	[47]
欧前胡素 (imperatorin)	mTOR/p70S6K/4EBP1 MAPK pathway	HCT116 HCT116移植瘤模型	体内体外抑制细胞生长	[48]
丹酚酸B (salvianolic acid B)	Akt/mTOR	HCT116/HT29 HCT116移植瘤模型	自噬 体内体外抑制细胞生长	[49]
杨梅素 (myricetin)	p38 MAPK/Akt/mTOR	<i>APC^{Min/+}</i> 小鼠模型	抑制肠道肿瘤	[50]
紫苏醇 (perillyl alcohol)	mTOR/4EBP1	HCT116 HCT116移植瘤模型	抑制HIF-1 α 表达 体内体外抑制细胞生长	[51]
山麦冬皂苷A (spicatoside A)	PI3K/Akt/mTOR	HCT116 HCT116移植瘤模型	体内体外抑制细胞生长 细胞周期阻滞 凋亡、自噬	[52]
贝母乙素 (peiminine)	Akt/mTOR	HCT116 HCT116移植瘤模型	体内体外抑制细胞生长 自噬	[55]
白头翁皂苷D (<i>Pulsatilla saponin D</i>)	Akt/mTOR	HT29/LoVo HT29移植瘤模型	体内体外抑制细胞生长 抑制HIF-1 α 和VEGF表达	[53]
大黄酸 (chrysophanic acid)	EGFR/mTOR	SNU-C5	抑制细胞增殖	[56]

AMPK: AMP依赖的蛋白激酶; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α ; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; Akt: 蛋白激酶B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; ULK1: UNC-51样激酶1; p70S6K: 核糖体S6蛋白激酶1; 4EBP1: 真核细胞始动因子4E结合蛋白1; EGFR: 表皮生长因子受体; ROS: 活性氧; VEGF: 血管内皮生长因子



CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; p53: p53肿瘤抑制蛋白; COX-2: 环氧合酶-2; AMPK: AMP依赖的蛋白激酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; Akt: 蛋白激酶B; ULK1: UNC-51样激酶1; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α ; p70S6K: 核糖体S6蛋白激酶1; 4EBP1: 真核细胞始动因子4E结合蛋白1

图2 基于AMPK/mTOR信号通路天然产物抗大肠癌机制概述

Figure 2 Action mechanism of natural compounds against colorectal cancer based on AMPK/mTOR signalling pathway

【参考文献】

- [1] Vacante M, Borzi A M, Basile F, et al. Biomarkers in colorectal cancer: current clinical utility and future perspectives[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(15): 869-881.
- [2] Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(7): 1-8.
- [3] Benson A B, Venook A P, Cederquist L, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 370-398.
- [4] Geng F, Wang Z, Yin H, et al. Molecular targeted drugs and treatment of colorectal cancer: recent progress and future perspectives[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2017, 32(5): 149-160.
- [5] Yaghoubi N, Soltani A, Ghazvini K, et al. PD-1/PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 312-318[2019-03-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218364102>. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.105.
- [6] Herzig S, Shaw R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [7] Lin S C, Hardie D G. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 299-313.
- [8] Li W, Saud S M, Young M R, et al. Targeting AMPK for cancer prevention and treatment[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7365-7378.
- [9] Hardie D G. AMPK-sensing energy while talking to other signalling pathways[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 939-952.
- [10] Huang T, Xiao Y, Yi L, et al. Coptisine from *Rhizoma coptidis* suppresses HCT116 cells-related tumor growth *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 38524[2019-03-28]. <https://www.nature.com/articles/srep38524>. Doi: 10.1038/srep38524.
- [11] Buzzai M, Jones R G, Amaravadi R K, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6745-

- 6752.
- [12] Francipane M G, Lagasse E. mTOR pathway in colorectal cancer: an update[J]. *Oncotarget*, 2013, 5(1): 49-66.
- [13] Faubert B, Vincent E E, Poffenberger M C, *et al.* The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 165-170.
- [14] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signalling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [15] Averous J, Proud C. When translation meets transformation: the mTOR story[J]. *Oncogene*, 2006, 25(48): 6423-6435.
- [16] Inoki K, Kim J, Guan K L. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52(1): 381-400.
- [17] Mossmann D, Park S, Hall M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744-757.
- [18] Laplante M, Sabatini D M. mTOR signalling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [19] Guertin D A, Sabatini D M. Defining the role of mTOR in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(1): 9-22.
- [20] Garcia D, Shaw R J. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 789-800.
- [21] Guo W, Polich E D, Su J, *et al.* Functional characterization of AMP-activated protein kinase signalling in tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(10): 1651-1666.
- [22] Zhang B B, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 407-416.
- [23] Kim D D, Eng C. The promise of mTOR inhibitors in the treatment of colorectal cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(12): 1775-1788.
- [24] Rad E, Murray J T, Tee A R. Oncogenic signalling through mechanistic target of rapamycin (mTOR): a driver of metabolic transformation and cancer progression[J]. *Cancers*, 2018, 10(1): 1-17.
- [25] Wang X W, Zhang Y J. Targeting mTOR network in colorectal cancer therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15): 4178-4188.
- [26] Chen M B, Ji X Z, Liu Y Y, *et al.* ULK1 over-expression in human gastric cancer is correlated with patients' T classification and cancer relapse[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33704-33712.
- [27] Schmitz K J, Ademi C, Bertram S, *et al.* Prognostic relevance of autophagy-related markers LC3, p62/sequestosome 1, beclin-1 and ULK1 in colorectal cancer patients with respect to KRAS mutational status[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 189-189.
- [28] Garcia-Maurino S, Alcaide A, Dominguez C. Pharmacological control of autophagy: therapeutic perspectives in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(26): 3853-3873.
- [29] Higurashi T, Nakajima A. Metformin and colorectal cancer[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 622[2019-03-28]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00622/full>. Doi: 10.3389/fendo.2018.00622.
- [30] Wilcox T, Hirshkowitz A. Aneuploid human colonic epithelial cells are sensitive to AICAR-induced growth inhibition through EGFR degradation[J]. *Oncogene*, 2013, 32(26): 3139-3146.
- [31] Mueller C, Limacher A, Méan M, *et al.* Obesity is not associated with recurrent venous thromboembolism in elderly patients: results from the prospective SWITCO65+ cohort study[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184868[2019-03-28]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184868>. Doi: 10.1371/journal.pone.0184868.
- [32] Wang Z, Zhang L, Ni Z, *et al.* Resveratrol induces AMPK-dependent MDR1 inhibition in colorectal cancer HCT116/L-OHP cells by preventing activation of NF-κB signalling and suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(12): 9499-9510.
- [33] Kim H J, Kim S K, Kim B S, *et al.* Apoptotic effect of quercetin on HT29 colon cancer cells via the AMPK signalling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(15): 8643-8650.
- [34] Li W, Hua B, Saud S M, *et al.* Berberine regulates AMP-activated protein kinase signalling pathways and inhibits colon tumorigenesis in mice[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(10): 1096-1109.
- [35] Park J J, Seo S M, Kim E J, *et al.* Berberine inhibits human colon cancer cell migration via AMP-activated protein kinase-mediated downregulation of integrin β1 signalling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(4): 461-467.
- [36] Tong W, Wang Q, Sun D, *et al.* Curcumin suppresses colon cancer cell invasion via AMPK-induced inhibition of NF-κB, uPA activator and MMP9[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 4139-4146.
- [37] Kubota M, Shimizu M, Sakai H, *et al.* Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db obese mice[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(1): 72-79.

- [38] Park J B, Lee M S, Cha E Y, *et al.* Magnolol-induced apoptosis in HCT116 colon cancer cells is associated with the AMP-activated protein kinase signalling pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(9): 1614-1620.
- [39] Jeong J W, Park C, Cha H J, *et al.* Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced cell migration and invasion in human colorectal carcinoma HCT116 cells through down-regulation of prostaglandin E2 receptor EP4[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(10): 532-537.
- [40] Chiang E P I, Tsai S Y, Kuo Y H, *et al.* Caffeic acid derivatives inhibit the growth of colon cancer: involvement of the PI3K/Akt and AMPK signalling pathways[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99631[2019-03-28]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099631>. Doi: 10.1371/journal.pone.0099631.
- [41] Ji S, Tang S, Li K, *et al.* Licoricidin inhibits the growth of SW480 human colorectal adenocarcinoma cells *in vitro* and *in vivo* by inducing cycle arrest, apoptosis and autophagy[J/OL]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 326: 25-33[2019-03-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X17301643>. Doi: 10.1016/j.taap.2017.04.015.
- [42] Kang M R, Park S K, Lee C W, *et al.* Widdrol induces apoptosis via activation of AMP-activated protein kinase in colon cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1407-1412.
- [43] Hwang J T, Ha J, Ock J P. Combination of 5-fluorouracil and genistein induces apoptosis synergistically in chemo-resistant cancer cells through the modulation of AMPK and COX-2 signalling pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(2): 433-440.
- [44] Park G Bin, Jeong J Y, Kim D. Ampelopsin-induced reactive oxygen species enhance the apoptosis of colon cancer cells by activating endoplasmic reticulum stress-mediated AMPK/MAPK/XAF1 signalling[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7947-7956.
- [45] Mao L, Chen Q, Gong K, *et al.* Berberine decelerates glucose metabolism via suppression of mTORdependent HIF-1 α protein synthesis in colon cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2436-2442.
- [46] Gmel G. Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signalling[J]. *Europe*, 2010, 104(9): 1487-1500.
- [47] Zhang P, Lai Z L, Chen H F, *et al.* Curcumin synergizes with 5-fluorouracil by impairing AMPK/ULK1-dependent autophagy, Akt activity and enhancing apoptosis in colon cancer cells with tumor growth inhibition in xenograft mice[J/OL]. *J Exp Clin Canc Res*, 2017, 36(1): 190[2019-03-28]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-017-0661-7>. Doi: 10.1186/s13046-017-0661-7.
- [48] Mi C, Ma J, Wang K S, *et al.* Imperatorin suppresses proliferation and angiogenesis of human colon cancer cell by targeting HIF-1 α via the mTOR/p70S6K/4EBP1 and MAPK pathways[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 203: 27-38[2019-03-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116321493>. Doi: 10.1016/j.jep.2017.03.033.
- [49] Jing Z, Fei W, Zhou J, *et al.* Salvianolic acid B, a novel autophagy inducer, exerts antitumor activity as a single agent in colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61509-61519.
- [50] Li Y, Cui S X, Sun S Y, *et al.* Chemoprevention of intestinal tumorigenesis by the natural dietary flavonoid myricetin in APC^{Min/+} mice[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60446-60460.
- [51] Ma J, Li J, Wang K S, *et al.* Perillyl alcohol efficiently scavenges activity of cellular ROS and inhibits the translational expression of hypoxia-inducible factor-1 α via mTOR/4EBP1 signalling pathways[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 1-9[2019-03-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916302697>. Doi: 10.1016/j.intimp.2016.06.034.
- [52] Kim W K, Pyee Y, Chung H J, *et al.* Antitumor activity of spicatoside a by modulation of autophagy and apoptosis in human colorectal cancer cells[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(4): 1097-1104.
- [53] Son M K, Jung K H, Hong S W, *et al.* SB365, *Pulsatilla* saponin D suppresses the proliferation of human colon cancer cells and induces apoptosis by modulating the Akt/mTOR signalling pathway[J]. *Food Chem*, 2013, 136(1): 26-33.
- [54] Lin Y M, Chen C I, Hsiang Y P, *et al.* Chrysin attenuates cell viability of human colorectal cancer cells through autophagy induction unlike 5-fluorouracil/oxaliplatin[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1763[2019-03-28]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1763>. Doi: 10.3390/ijms19061763.
- [55] Lyu Q, Tou F, Su H, *et al.* The natural product peiminine represses colorectal carcinoma tumor growth by inducing autophagic cell death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(1): 38-45.
- [56] Lee M S, Cha E Y, Sul J Y, *et al.* Chrysophanic acid blocks proliferation of colon cancer cells by inhibiting EGFR/mTOR pathway[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(6): 833-837.