

紫草素抗肿瘤作用研究进展

林思^{1,2}, 秦慧真^{1,2}, 邓玲玉^{1,2}, 张森^{1,2}, 谢凤凤^{1,2}, 李泽宇¹, 朱华^{1,2*}, 陈龙^{1*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200;

2. 广西中医药大学壮瑶药重点实验室, 南宁 530200)

[摘要] 癌症的发病率与死亡率逐年递增, 严重威胁人类健康。目前, 以化疗为主治疗癌症的方法虽能延长患者的生存时间, 但其严重的不良反应往往使患者预后不良。故寻找高效低毒的抗癌药物已成为全世界临床共同关注的焦点。中药有效成分, 具有不良反应小、多靶点调控等优势, 其抗肿瘤活性受到广大科研者的热爱。紫草素为萘醌类化合物, 是紫草的主要有效成分之一, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药理作用。研究表明, 紫草素对多种肿瘤细胞显示出显著的抗肿瘤活性, 能够抑制乳腺癌、肺癌、肝癌、宫颈癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌等多种癌症的发生发展。紫草素抗肿瘤机制主要是通过多途径、多靶点抑制肿瘤细胞增殖, 促进活性氧(ROS)生成, 诱导肿瘤细胞发生凋亡, 阻滞细胞周期, 诱导肿瘤细胞自噬, 抑制肿瘤细胞迁移与侵袭等。此外, 紫草素还能增加肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性, 逆转肿瘤细胞耐药性。紫草素抗肿瘤作用涉及的信号通路有磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt), PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR), 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), 丙酮酸激酶同工酶M2/信号传导与转录激活因子3(PKM2/STAT3), Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1/核因子E₂相关因子2(Keap1/Nrf2)等, 但主要通过调控PI3K/Akt信号通路发挥抗肿瘤作用。笔者查阅国内外关于紫草素抗肿瘤作用及机制的相关文献, 对其近3年的相关研究进行归纳总结, 为紫草素的抗肿瘤作用进一步深入研究及抗肿瘤药物的新药研发提供相应参考。

[关键词] 紫草素; 抗肿瘤; 机制; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0273-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220524

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211224.1520.008.html>

[网络出版日期] 2021-12-27 9:59

Anti-tumor Effect of Shikonin: A Review

LIN Si^{1,2}, QIN Hui-zhen^{1,2}, DENG Ling-yu^{1,2}, ZHANG Miao^{1,2}, XIE Feng-feng^{1,2}, LI Ze-yu¹,
ZHU Hua^{1,2*}, CHEN Long^{1*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

2. Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Ethnic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] The incidence and mortality of cancer are increasing year by year, seriously threatening human health. At present, the chemotherapy-based treatment of cancer can prolong the survival time of patients, but its severe side effects and adverse reactions often lead to poor prognosis. Therefore, searching for anti-cancer drugs with high efficiency and low toxicity has become the focus of clinical attention from all over the world. The effective components of Chinese medicine have the advantages of mild side effect and multi-target regulation, and their anti-tumor activities are highly favored by many researchers. Shikonin, a naphthoquinone compound,

[收稿日期] 2021-10-18

[基金项目] 广西壮瑶药重点实验室项目(桂科基字[2014]32号); 广西壮瑶药协同创新中心项目(桂教科研[2013]20号); 广西第八批特聘专家项目(壮瑶药质量标准研究, 桂人才通字[2019]13号); 广西一流学科中药学(民族药学)(桂教科研[2018]12号)

[第一作者] 林思, 在读硕士, 从事中药鉴定与分析研究, E-mail: 1751493407@qq.com

[通信作者] * 朱华, 博士, 教授, 从事中药品种、质量及资源开发研究, E-mail: zhuhuagx@163.com;

* 陈龙, 硕士, 助理研究员, 从事中药品质评价与药用资源开发研究, E-mail: 390508271@qq.com

is the main effective component of *Arnebiae Radix*, with anti-tumor, anti-inflammatory, antioxidant, and other pharmacological effect. Studies have shown that shikonin possesses significant anti-tumor activities against a variety of tumor cells, and it can inhibit the development of many cancers, such as breast cancer, lung cancer, liver cancer, cervical cancer, ovarian cancer, colon cancer, and prostate cancer. The anti-tumor mechanism of shikonin is mainly related to multi-pathway and multi-target inhibition of tumor cell proliferation, the promotion of reactive oxygen species (ROS) production, induction of tumor cell apoptosis, cell cycle arrest, and tumor cell autophagy, and the inhibition of tumor cell migration and invasion. In addition, shikonin can increase the sensitivity of tumor cells to anti-tumor drugs and reverse the drug resistance of tumor cells. The signaling pathways involved in the anti-tumor effect of shikonin include phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), PI3K/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR), mitogen-activated protein kinase (MAPK), pyruvate kinase M2/signal transducer and activator of transcription protein 3 (PKM2/STAT3), and Kelch-like epichlorohydrin-related protein 1/nuclear factor E₂-related factor 2 (Keap1/Nrf2). The anti-tumor effects are mainly achieved through the regulation of the PI3K/Akt signaling pathway. Based on the relevant literature on the anti-tumor effect and mechanism of shikonin in China and abroad, the present study reviewed the research progress in the past three years to provide useful references for the further study of the anti-tumor effect of shikonin and the research and development of new antineoplastic drugs.

[**Keywords**] shikonin; anti-tumor; mechanism; signaling pathways; research progress

据统计,2020年全球发生约1 930万新癌症病例,2040年全球癌症负担预计为2 840万例,比2020年增加47%^[1]。癌症已成为影响人们生命健康的重大疾病之一,是全球共同关注的公共卫生问题。目前癌症治疗手段仍以放疗、化疗为主。放化疗虽能适当延长患者生存时间,但其不良反应大,常常伴随着严重的不良反应,影响患者术后生活质量。传统中药中的有效活性成分在抗肿瘤中有着低毒高效的独特优势。紫草素属于萘茜类萘醌,紫色片状结晶或结晶性粉末,分子式为C₁₆H₁₆O₅,相对分子质量为288.3,熔点为147~149 °C,不溶于水,溶于醇、有机溶剂和植物油。近年来,随着对紫草素相关研究的不断深入,其抗肿瘤活性已被诸多学者报道。研究表明,紫草素能够抑制多种肿瘤细胞的增殖,对乳腺癌^[2-3]、肺癌^[4]、卵巢癌^[5]、宫颈癌^[6-7]、表皮癌^[8]、肝癌^[9]、子宫内膜癌^[10]、结肠癌^[11]、鼻咽癌^[12]等都表现出良好的抗癌效果。紫草素主要通过抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,阻滞肿瘤细胞周期,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,诱导肿瘤细胞自噬及调节促凋亡相关蛋白的表达等发挥抗肿瘤活性,其中包括多途径、多靶点、多条信号通路参与。随着紫草素抗肿瘤作用机制不断深入研究,网络药理学等新兴技术手段也被用于紫草素抗肿瘤作用的靶点预测,这些无不说明紫草素在抗肿瘤方面具有巨大的应用潜力。本文对紫草素近3年抗肿瘤作用及机制的相关文献进行归纳总结,为其进一

步的开发利用提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞能够无限增殖并破坏正常的细胞组织,严重扰乱正常生命活动和秩序,故抑制其增殖是目前临床治疗肿瘤的手段之一。研究表明,紫草素能够抑制多种肿瘤细胞增殖,并且呈剂量-时间依赖性,抑制肿瘤细胞增殖是紫草素抗肿瘤的机制之一。紫草素能够下调人乳腺癌MDA-MB-231细胞中B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和蛋白激酶B(Akt)蛋白的表达,上调受体相互作用蛋白激酶1(RIP1)的表达,诱导坏死性凋亡过程发生,从而抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖^[2-3]。紫草素干预肺癌A549细胞后,可升高RIP1蛋白、相互作用蛋白激酶3(RIP3)蛋白、磷酸化混合系激酶区域样蛋白/混合系激酶区域样蛋白(p-MLKL/MLKL),从而抑制癌细胞增殖^[4]。冯伟等^[5]研究表明,紫草素通过上调卵巢癌SKOV3和A2780细胞中RIP1和RIP3蛋白的表达,促进活性氧(ROS)产生以及激活坏死性凋亡进程,从而抑制卵巢癌细胞增殖。对于宫颈癌Caski细胞,紫草素可通过调控人第10号染色体缺失的磷酸酶-张力蛋白(PTEN)/Akt通路,下调人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7蛋白表达,抑制宫颈癌Caski细胞增殖^[6-7]。王洁等^[8]研究显示紫草素能够下调增殖细胞核抗原(PCNA)和细胞周期蛋白B₁(CyclinB₁)mRNA表达水平,抑制皮肤鳞状细胞癌A431细胞增殖,其分子

机制与抑制PI3K/Akt信号通路有关。

综上,紫草素主要通过调控Akt相关信号通路,进而调控增殖相关蛋白,从而实现了对肿瘤细胞增殖的抑制作用。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是机体为维护内环境稳态,由基因控制的细胞自主发生的有序的死亡,是机体清理衰老细胞自发进行的一个过程。线粒体途径、死亡受体和内质网途径是传统3大凋亡途径。研究表明,紫草素可通过上调促凋亡相关蛋白的表达和下调抑制凋亡相关蛋白的表达诱导肿瘤细胞凋亡,诱导肿瘤细胞凋亡也是紫草素发挥抗肿瘤作用的途径之一。PI3K/Akt信号通路与肿瘤的发生发展密切相关,可调控肿瘤细胞增殖、分化、凋亡等。在人肝癌SMMC-7721细胞中,紫草素通过上调抑癌基因p53的表达,并抑制Akt、PI3K蛋白的磷酸化,诱导SMMC-7721细胞凋亡,体内实验也证实了紫草素对荷瘤小鼠的肿瘤生长有明显的抑制作用^[9]。此外,紫草素还可通过抑制该通路,调控凋亡相关蛋白的表达,诱导人子宫内膜癌RL95-2细胞^[10]、结肠癌HCT116细胞^[11]、鼻咽癌CNE-2细胞^[12]、卵巢癌HO-8910细胞^[13]发生凋亡。刘晓莉等^[14]研究发现紫草素能够促进细胞色素C的释放,上调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)、切割型胱天蛋白酶(cleaved Caspase)-9及cleaved Caspase-3的表达,下调抑制凋亡蛋白Bcl-2的表达,从而激活细胞线粒体凋亡途径,诱导肺癌A549细胞凋亡,并且紫草素在体内能够降低荷瘤鼠移植瘤的质量,显著增高抑瘤率。紫草素可诱导人结肠癌细胞系HCT116和SW480细胞凋亡,紫草素干预细胞后,显著下调细胞周期蛋白D(CyclinD)、c-核蛋白类基因(c-Myc)、Bcl-2和B细胞淋巴瘤-xL(Bcl-xL)蛋白表达水平,显著上调ROS水平和胱天蛋白酶(Caspase)-3、Caspase-9蛋白表达水平,表明紫草素诱导的结肠癌细胞凋亡由线粒体介导,并受Bcl-2蛋白家族调节^[15]。紫草素还能通过促进线粒体膜去极化,上调Bax的表达,下调Bcl-2的表达,使细胞色素C从线粒体移位到胞浆中,促进抗辐射的人结肠癌细胞SNU-C5RR细胞产生凋亡^[16]。ROS在紫草素诱导的细胞凋亡中发挥重要作用。一方面,紫草素可通过ROS介导的内、外源性凋亡途径诱导原发性积液淋巴瘤细胞凋亡^[17];另一方面,紫草素通过增加ROS生成,上调RIPK1/RIPK3/MLKL表达,在体内外诱导鼻咽癌5-8F细胞死亡^[18]。相关研究证实,紫

草素通过调控黏着斑激酶(FAK)、磷酸化c-Jun氨基末端激酶(p-JNK)与磷酸化信号转导与转录激活因子3(p-STAT3)的表达,从而促进子宫内膜癌Ishikawa细胞凋亡^[19];沃奇军等^[20]研究表明,紫草素通过失活抑制凋亡信号,活化Caspase-3,促进促凋亡分子死亡因子受体(Fas L)、Bcl-2细胞死亡调节子抗体(Bim)的表达,进而促进肾透明细胞癌786-O细胞凋亡,并降低其抗失巢凋亡能力。LEE等^[21]研究表明,紫草素不仅能够通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径诱导人黑色素瘤A375SM细胞凋亡,而且能够减少小鼠体内移植瘤模型A375SM的肿瘤体积。在胆管癌细胞株的研究中,紫草素可通过上调Caspase-3和Caspase-8的表达来促进胆管癌QBC939细胞凋亡^[22]。MA等^[23]表明,紫草素诱导人脑胶质瘤Hs683细胞凋亡是通过内质网应激,增加Bax/拟南芥类受体激酶(Bak)诱导的线粒体外膜通透性来实现的。紫草素还可通过抑制细胞糖酵解来诱导肿瘤细胞凋亡,丙酮酸激酶同工酶M2(PKM2)是糖酵解过程中的主要限速酶之一,近年来研究发现其参与多种肿瘤的发生发展^[24]。紫草素可通过抑制PKM2介导的有氧糖酵解,对食管癌(KYSE150、Eca109)细胞,肝癌细胞株(LM3, SMMC-7721、Huh-7、HepG2)具有明显的促凋亡作用^[25-26]。紫草素能够通过上调cleaved Caspase-8、切割型多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(cleaved PARP)及cleaved Caspase-3的表达,抑制白血病细胞PK酶的活性及有氧糖酵解代谢的代偿能力促进急性淋巴细胞白血病细胞凋亡^[27]。宋厦等^[28]研究结果表明,紫草素能够通过上调Caspase-3、Caspase-9的表达,促进膀胱癌T24细胞凋亡。同时,紫草素也可通过促进Caspase-3、Caspase-9、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9凋亡相关蛋白的表达诱导MCF-7细胞凋亡^[29]。相关研究表明,紫草素能够诱导下咽癌Fadu细胞凋亡及坏死性凋亡,凋亡机制与下调抑制凋亡蛋白Bcl-2和上调促凋亡蛋白Bax的表达有关,坏死性凋亡与上调RIP1、RIP3蛋白有关^[30]。

综上所述,紫草素可诱导多种肿瘤细胞的凋亡,主要通过调控Caspase家族(Caspase-3、Caspase-8和Caspase-9等)、Bcl-2家族(Bcl-2、Bax等)和ROS介导的内源性线粒体途径实现,其机制与调控PI3K/Akt,MAPK,FAK/p-JNK/p-STAT3信号通路,进而调控凋亡相关基因与蛋白的表达有关,且PKM2可能是紫草素发挥抗肿瘤作用的一个直接作用靶点。

3 阻滞细胞周期

细胞周期是细胞生命活动的基本过程,所有体细胞均通过细胞周期相关进程介导的有丝分裂过程来进行增殖。靶向研究肿瘤细胞周期,使肿瘤细胞周期阻滞,从而阻断肿瘤细胞增殖,是目前治疗肿瘤的一个研究热点。相关研究表明,紫草素可使多西他赛耐药前列腺癌(PC3、DU145、LNCaP和22Rv1)细胞周期阻滞于G₂/M或S期,通过上调p21、p27,下调周期蛋白CyclinA、CyclinB、CyclinD₁、细胞周期依赖性蛋白激酶1(CDK1)、CDK2、磷酸化细胞周期依赖性蛋白激酶2(p-CDK2)实现^[31]。同时,紫草素通过抑制肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(TRAP1)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路活化,诱导人食管癌TE-1细胞发生G₀/G₁期阻滞^[32]。窦晓静等^[33]研究发现,紫草素可诱导细胞阻滞在G₀/G₁期,其分子机制与紫草素上调人胃癌BGC-823细胞PTEN蛋白表达和下调CyclinD₁蛋白表达相关。LIU等^[34]研究表明,紫草素通过上调周期蛋白p21的表达,下调CyclinB₁的表达使人黑色素瘤A375细胞周期阻滞于G₂/M期,其机制与激活ROS介导的内质网应激和p38途径有关。

综上,紫草素对肿瘤细胞周期的阻滞作用多为其阻滞在G₂/M、G₀/G₁期或S期,其机制主要与调控TRAP1/Akt/mTOR信号通路以及细胞周期相关基因和蛋白的表达有关。

4 抑制肿瘤细胞迁移与侵袭

迁移与侵袭是肿瘤细胞的特征之一,目前临床上许多肿瘤患者预后不良均与肿瘤细胞的迁移性与侵袭性密切相关,故寻找能够有效抑制肿瘤细胞迁移和侵袭的治疗药物对于临床治疗肿瘤具有重要意义。紫草素可抑制肿瘤细胞迁移与侵袭,且对多种肿瘤细胞均能呈剂量依赖性抑制其迁移与侵袭。信号转导与转录激活因子3(STAT3)是一种与肿瘤凋亡、迁移侵袭等密切相关的信号分子,基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9属于MMP家族,对肿瘤的迁移与侵袭至关重要。上皮间质转化(EMT)是恶性肿瘤细胞获得侵袭和迁移能力的一个关键,消除EMT是目前抑制肿瘤侵袭转移的思路之一^[35]。研究表明,紫草素可抑制肺癌NCI-H358、A549、H446、H1299、H292细胞的侵袭与迁移,其机制与下调果糖-2,6-二磷酸酶2(PFKFB2)、白细胞抗原54(CD54)、EMT、p-STAT3的表达及抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路和白细胞介素-6(IL-6)/STAT3

信号通路及抑制肺癌细胞的Warburg效应有关^[36-40]。此外,紫草素可下调STAT3/MMP-2信号通路,抑制胃癌MGC803细胞的迁移^[41]。对于胆管癌RBE细胞,紫草素可下调PKM2、STAT3、p-STAT3、E-钙黏蛋白(E-cadherin)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)蛋白表达水平,通过调节PKM2/STAT3抑制RBE细胞转移^[42]。同时,紫草素还能下调MMP-9和表皮生长因子受体(EGFR)的表达,从而抑制胆管癌QBC939细胞侵袭^[22]。在有关鼻咽癌细胞的研究中,ZHANG等^[43]发现紫草素能够下调MMP-3、MMP-9的表达,上调金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)的表达,失活PI3K/Akt信号通路抑制鼻咽癌(HONE1和SUNE-1)细胞的生长和侵袭。LI等^[44]表明,紫草素可通过上调E-cadherin水平,下调N-cadherin、波形蛋白(vimentin)水平,调节miR-106b/smad7/转化生长因子-β(TGF-β)信号通路,抑制肝癌Huh7和HepG2细胞的进展和内皮细胞转移,加速细胞死亡。随后,LIU等^[45]表明,紫草素可能通过PKM2/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/过氧化物酶增殖活化受体辅激活因子-1α(PGC1α)信号通路触发线粒体功能障碍,抑制肝癌HCCLM3细胞迁移和侵袭。史记等^[46]表明,紫草素与紫杉醇联合可显著抑制U87脑胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭,显著抑制磷酸化细胞外调节激酶(p-ERK)蛋白的表达。Let-7c是一种抑瘤因子,越来越多研究表明其在不同的肿瘤组织中过表达能够抑制肿瘤的增殖、侵袭^[47-48]。紫草素能够通过上调Let-7c的表达抑制宫颈癌C-33A细胞的侵袭和迁移^[49]。CHEN等^[50]表明,紫草素通过上调E-cadherin,下调N-cadherin、vimentin和Snail的表达,逆转三阴性乳腺癌(MDA-MB-231,4T1)细胞EMT过程,进而逆转细胞转移,其机制与糖原合成酶激酶3β(GSK-3β)调节的β-连环蛋白(β-catenin)信号通路有关。

综上,紫草素抑制肿瘤细胞侵袭与迁移的机制主要与下调MMP-2、MMP-3、MMP-9、N-cadherin、vimentin和Snail等蛋白,上调E-cadherin、Let-7c等蛋白的表达,抑制肿瘤细胞EMT过程和Warburg效应,以及调控PI3K/Akt/mTOR、IL-6/PKM2/STAT3、AMPK/PGC1-α、miR-106b/Smad7/TGF-β、GSK-3β/β-catenin信号通路有关。

5 诱导肿瘤细胞自噬

细胞自噬是细胞在自噬相关基因的调控下,利用溶酶体清除自身受损的细胞器及大分子物质的过程,是维持细胞内环境稳定的重要过程。肿瘤细

胞可通过自噬影响化疗敏感性。目前,Atg已发现多种类型,是一类参与细胞自噬调控的基因统称,参与细胞自噬的启动、自噬体产生和降解等过程^[51]。紫草素可通过激活自噬相关的E₁连接酶7(Atg7)信号通路,诱导人结肠癌SNU-407细胞自噬^[52]。自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1)、自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链3(LC3)、p62都是参与细胞自噬过程的重要蛋白,Beclin-1参与自噬体膜的伸展,可激活自噬的发生;p62是自噬过程中的重要调控因子,可以通过与泛素化蛋白结合进行自噬性降解;而LC3则是判断自噬是否激活的关键,LC3 II、LC3 I是其2种亚型,LC3 II/LC3 I水平与自噬活性成正相关^[53-55]。PI3K/Akt信号通路在细胞凋亡中主要发挥抗凋亡作用,同时该通路还能够磷酸化下游核转录因子- κ B(NF- κ B)和mTOR,进而调控细胞凋亡和自噬进程^[56]。紫草素能够显著升高LC3 II/LC3 I比例,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路活化,诱导人宫颈癌HeLa、人结肠癌SW480细胞发生自噬^[57-58]。紫草素作用肝癌HepG2细胞后,能够增加LC3 II/LC3 I,下调p62基因表达,诱导细胞自噬,其机制与失活PI3K/Akt/NF- κ B信号通路有关^[59]。邵鑫等^[60]研究发现紫草素可通过增加自噬相关基因LC3、Beclin-1的表达,下调p62 mRNA及其蛋白的表达水平,从而激活自噬途径,诱导人大肠癌细胞HCT116发生凋亡。紫草素在体内外均可诱导大肠癌SW620、HCT116细胞发生自噬性死亡,其介导大肠癌自噬的机制是通过靶向半乳糖凝集素1(Galectin-1)和JNK信号通路,上调自噬相关基因LC3,下调p62的表达实现的^[61],为大肠癌的治疗提供了新的靶点。紫草素也可通过影响细胞能量代谢功能,上调自噬相关蛋白微管相关蛋白1轻链3(LC3B)的表达,进而诱导睾丸癌I-10和TCAM-2细胞自噬^[62]。

综上,紫草素诱导肿瘤细胞自噬主要是通过调控PI3K/Akt相关信号通路以及Galectin-1和JNK信号通路,进而调控自噬相关基因与蛋白(Beclin-1、LC3、p62等)的表达实现。

6 协同增敏,逆转肿瘤耐药

目前临床上常采用化疗治疗肿瘤,但肿瘤极易产生化疗耐药,导致肿瘤对抗肿瘤药物细胞毒性敏感性丧失。肿瘤多药耐药(MDR)是指肿瘤细胞不仅仅对一种化疗药物产生耐药性,而且还对其他化学结构和作用机制不同的多种抗肿瘤药物产生交

叉耐药,这已成为目前临床治疗诸多癌症失败的一个关键原因^[63]。中药有效成分可降低化疗不良反应,逆转肿瘤耐药。ATP结合盒(ABC)膜转运蛋白家族包括7个亚型(ABCA~ABCG),ABC家族膜转运蛋白过度表达,是产生多药耐药的一个机制^[64]。紫草素可通过抑制与耐药相关的两个标志物乙醛脱氢酶3A1(ALDH3A1)和三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(ABCG2)的表达,增强卡氮紫杉醇在前列腺肿瘤干细胞(DU145、PC-3)中的细胞毒活性,并逆转卡氮紫杉醇耐药状态^[65]。张辉等^[66]研究表明,紫草素可通过抑制Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)、核因子E₂相关因子2(Nrf2)通路介导的自噬反应,增强膀胱上皮癌BIU-87细胞对顺铂的敏感性。DU等^[67]研究表明,紫草素可以通过阻滞细胞有丝分裂,下调Bcl-2 mRNA及蛋白的表达,上调抑肿瘤基因P53的表达,增强食管癌KYSE270、KYSE150细胞对紫杉醇诱导凋亡的敏感性来增强食管癌细胞对紫杉醇治疗的敏感性。肝细胞生长因子(HGF)可诱导肺癌HCC827细胞发生EMT,并下调E-cadherin的表达,上调vimentin的表达,紫草素可逆转此过程并抑制Akt蛋白通路的磷酸化,进而逆转HGF诱导的肺癌吉非替尼耐药^[68]。ZANG等^[69]研究表明,紫草素通过抑制NEAT1和Akt信号通路的表达,诱导紫杉醇耐药非小细胞肺癌A549细胞和移植瘤凋亡。刘亚楠等^[70]发现紫草素能够降低CyclinD₁、多药耐药相关蛋白MRP1的表达,提高子宫内膜癌细胞HEC-1B顺铂敏感性,其分子机制与调控HNF1A-AS1/微小RNA-20b-5p(miR-20b-5p)信号轴有关。孙艳华等^[71]研究结果表明,紫草素可增强人大肠癌HT29细胞奥沙利铂化疗敏感性,其机制与紫草素阻滞细胞周期进程、调节凋亡相关蛋白(上调Bax、激活型Caspase-3,下调Bcl-2)表达,促进HT29细胞凋亡有关。此外,紫草素不仅具有化学增敏作用,而且还具备放射增敏性,樊涛等^[72]表明,紫草素能够提高人卵巢癌SKOV-3细胞放射敏感性,其作用机制与抑制PI3K/Akt信号通路激活以及缓解X射线引起的G₂/M期阻滞有关。

综上,紫草素主要通过抑制PI3K/Akt信号通路和调控多药耐药相关蛋白以及凋亡相关蛋白的表达,逆转肿瘤细胞EMT过程,进而逆转肿瘤细胞多药耐药。

现将紫草素抗肿瘤作用的相关机制总结如下,见表1。

表1 紫草素的抗肿瘤作用及其作用机制

Table 1 Antitumor effect and mechanism of shikonin

药理作用	动物/细胞模型	作用机制
抑制细胞增殖	MDA-MB-231 细胞	下调 Bcl-2、PI3K、Akt 蛋白表达, 上调 RIP1 蛋白表达 ^[2-3]
	A549 细胞	上调 RIP1、RIP3 的表达, 增加 p-MLKL/MLKL ^[4]
	SKOV3、A2780 细胞	上调 RIP1 和 RIP3 蛋白的表达, 促进 ROS 产生以及激活坏死性凋亡进程 ^[5]
	Caski 细胞	调控 PTEN/Akt 通路, 下调 HPV E6/E7 蛋白表达 ^[6-7]
	SMMC-7721、荷瘤小鼠	上调基因 p53 的表达, 抑制 Akt、PI3K 蛋白的磷酸化 ^[9]
	RL95-2、HO-8910、HCT116、CNE-2 细胞	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 调控凋亡相关蛋白 ^[10-13]
诱导细胞凋亡	A549 细胞、移植瘤裸鼠	促进细胞色素 C 的释放, 上调 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、Bax 的表达, 下调 Bcl-2 的表达 ^[14]
	HCT116 和 SW480 细胞	线粒体途径介导, Bcl-2 家族蛋白调控以及 ROS 的升高 ^[15]
	5-8F 细胞、小鼠移植瘤模型	增加 ROS, 上调 RIPK1/RIPK3/MLKL 表达 ^[18]
	Ishikawa 细胞	上调 p-JNK, 下调 FAK、p-STAT3 的表达 ^[19]
	786-O 细胞	抑制 FAK、Akt、Src、GSK3b 磷酸化激活, 促进 Caspase-3、Fas L、Bim 表达 ^[20]
	A375SM/小鼠体内移植瘤模型	MAPK 途径 ^[21]
	QBC939 细胞	上调 Caspase-3、Caspase-8 的表达 ^[22]
	Hs683 细胞	增加 Bax/Bak 诱导的线粒体外膜通透性 ^[23]
	KYSE150 细胞/患者源性异种移植(PDX)小鼠模型	抑制 PKM2 介导的有氧糖酵解, 下调 PKM2/STAT3 信号通路 ^[25]
	LM3、SMMC-7721、Huh-7、HepG2 细胞/肝癌移植瘤裸鼠	抑制 PKM2, 抑制肝癌细胞糖酵解 ^[26]
	Reh 细胞	激活 Caspase 级联反应, 上调 cleaved Caspase-8、cleaved PARP 及 cleaved Caspase-3 的表达, 抑制白血病细胞 PK 酶的活性及有氧糖酵解代谢的代偿能力 ^[27]
	T24 细胞	上调 Caspase-3、Caspase-9 的表达 ^[28]
	MCF-7 细胞	促进 Caspase-3、cleaved Caspase-3、Caspase-9 和 cleaved Caspase-9 蛋白表达 ^[29]
	Fadu 细胞	上调 Bax、RIP1、RIP3 蛋白表达, 下调 Bcl-2 蛋白表达 ^[30]
阻滞细胞周期	PC3、DU145、LNCaP 和 22Rv1 细胞	细胞周期阻滞于 G ₂ M 或 S 期, 上调 p21、p27, 下调 CyclinA、CyclinB、CyclinD ₁ 、CDK1、CDK2、pCDK2 的表达 ^[31]
	TE-1 细胞	抑制 TRAP ₁ /Akt/mTOR 信号通路活化, G ₀ /G ₁ 期阻滞 ^[32]
	BGC-823 细胞	G ₀ /G ₁ 期阻滞, 下调 PTEN、CyclinD ₁ 的表达 ^[33]
	A375 细胞	G ₂ /M 期阻滞, 上调 p21, 下调 CyclinB ₁ 的表达
抑制肿瘤细胞迁移与侵袭	NCI-H358、A549、H446、H1299、H292 细胞	下调 PFKFB2、CD54 蛋白表达, 抑制 EMT 和 p-STAT3 的表达, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 和 IL-6/STAT3 信号通路及抑制肺癌细胞的 Warburg 效应 ^[36-40]
	MGC803 细胞	抑制 STAT3/MMP-2 信号通路信号通路 ^[41]
	RBE 细胞	下调 E-cadherin 和 N-cadherin 蛋白的表达, 抑制 PKM2/STAT3 ^[42]
	QBC939 细胞	下调 MMP-9 和 EGFR 的表达 ^[22]
	HONE1 和 SUNE-1 细胞	上调 TIMP-1 的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路 ^[43]
	Huh7 和 HepG2 细胞	上调 E-cadherin, 下调 N-cadherin、vimentin 的表达, 调节
	HCCLM3 细胞	miR-106b/smad7/TGF-β 信号通路 ^[44] , 调节 PKM2/AMPK/PGC1α 信号通路 ^[45]
	U87 细胞	抑制 p-ERK 的表达 ^[46]

续表 1

药理作用	动物/细胞模型	作用机制
诱导肿瘤细胞自噬	C-33A 细胞	上调 Let-7c 的表达 ^[49]
	MDA-MB-231、4T1 细胞	上调 E-cadherin, 下调 N-cadherin、vimentin 和 Snail 水平, 逆转细胞 EMT, 调节 β -catenin 信号通路 ^[50]
	SNU-407 细胞	激活 Atg7 信号通路 ^[52]
	HeLa、SW480 细胞	升高 LC3 II/LC3 I, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 ^[57-58]
	HepG2 细胞	增加 LC3 II/LC3 I, 下调 p62 基因表达, 失活 PI3K/Akt/核 NF- κ B 信号通路 ^[59]
	HCT116 细胞	上调 LC3、Beclin-1 的表达, 下调 p62 mRNA 及其蛋白的表达水平 ^[60]
	SW620 细胞	上调 LC3, 下调 p62 的表达, 靶向 Galectin-1 和 JNK 信号通路 ^[61]
协同增敏, 逆转肿瘤耐药	I-10 和 TCAM-2 细胞	上调 LC3B 的表达 ^[62]
	DU145、PC-3	抑制 ABCG2 和 ALDH3A1 ^[65]
	BIU-87 细胞	抑制 Keap1、Nrf2 通路介导的自噬反应 ^[66]
	KYSE270、KYSE150 细胞	下调 Bcl-2 蛋白, 上调 P53 蛋白 ^[67]
	HCC827 细胞	逆转 EMT 和抑制 Akt 蛋白通路的磷酸化水平 ^[68]
	A549 细胞/移植瘤裸鼠	抑制 NEAT1 和 Akt 信号通路 ^[69]
	HEC-1B 细胞	降低 MRP1 的表达, 调控 HNF1A-AS1/miR-20b-5p 信号轴 ^[70]
	HT29 细胞	阻滞细胞周期进程、调节凋亡相关蛋白表达 ^[71]
	SKOV-3 细胞	抑制 PI3K/Akt 信号通路, 缓解 X 射线引起的 G ₂ /M 期阻滞 ^[72]

7 总结与展望

近年来, 研究发现紫草素对肺癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞都具有较好的抑制作用, 表现出广谱的抗肿瘤活性。紫草素通过参与抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞迁移与侵袭、阻滞细胞周期、介导肿瘤细胞凋亡及诱导肿瘤细胞自噬等过程, 多环节、多途径发挥抗肿瘤作用。综上, 紫草素的作用机制主要有 ① 通过参与 RIP1/RIP3/MLKL、PI3K/Akt 及 PTEN/Akt 等信号通道, 增加促凋亡蛋白表达, 同时降低抑凋亡蛋白的表达水平来抑制肿瘤细胞的增殖生长; ② 通过 PI3K/Akt、PI3K/Akt/mTOR、PI3K/PKB、MAPK、PKM2/STAT3 等信号通路及内源性线粒体途径诱导肿瘤细胞发生细胞凋亡; ③ 通过调控 PI3K/Akt/mTOR、STAT3/MMP2、STAT3、PKM2/AMPK/PGC1 α 、 β -catenin 等信号通路, 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭; ④ 通过抑制 TRAP1/Akt/mTOR 信号通路的激活以及调控细胞周期相关蛋白表达阻滞细胞周期; ⑤ 同抗肿瘤药物联合使用, 增加肿瘤细胞的敏感性, 同时逆转肿瘤耐药。

PI3K/Akt、AMPK、STAT3、Akt、mTOR 等信号

传导通路是发挥抗肿瘤作用的重要作用机制, 这些信号通路以不同的组合方式参与到多种肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭与凋亡过程, 协同多途径最终达到抗肿瘤的效果。提示紫草素抗肿瘤作用分子机制之间具有关联性, 相互作用影响肿瘤细胞的发展。PI3K/Akt 信号通路是紫草素发挥抗肿瘤作用的一个关键信号通路, 紫草素发挥抗肿瘤作用的各个方面均有该信号通路的参与。故续研究可由此深入, 运用大数据分析、网络药理学等手段来预测有关其抗肿瘤作用的潜在靶点, 从整体上阐明肿瘤-有效靶点-信号通路三者之间的联系, 使之成为一个完整的脉络网。

虽然紫草素在抗肿瘤方面研究的数量较多, 作用效果也比较明显, 但对紫草素的抗肿瘤研究大多停留在分子水平, 后续研究可利用基因组学、蛋白组学、代谢组学等新技术更加准确的认识紫草素发挥抗癌功能的具体靶点及信号途径。其次, 抗肿瘤研究大部分还停留在肿瘤细胞系的体外实验, 异种移植动物模型相对较少, 因此还需要更多动物实验数据来支持其有效性。同时, 临床研究也是不可缺少的重要环节, 将其用于临床肿瘤患者的治疗, 进

一步验证紫草素对人体各种肿瘤预防和治疗的有效性和安全性。

紫草素结构中的萘茜母核对正常细胞也有杀伤作用,表现出较强的毒性作用,并且紫草素水溶性差、生物利用度低的问题也阻碍了其制剂开发和临床应用的发展。为了更好的利用其抗肿瘤活性,研究学者可对其母核进行官能团改造或结构修饰,筛选出高效低毒的药物,使之能够更好的服务于人类。另外,有研究将紫草素与银纳米颗粒联合使用作用于肺癌细胞,其抗癌效果更明显^[73],为紫草素充分发挥药理活性提供了解决方案。今后可致力于开发高效、低不良反应、稳定性高、具有靶向作用特性的紫草素新型制剂,充分发挥其抗肿瘤活性,使之成为开发抗肿瘤及协同抗肿瘤的候选药物。

[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.
- [2] 高文雅,张盟,陶仕英,等. 基于网络药理学研究紫草抗乳腺癌的作用机制并对紫草素在MDA-MB-231细胞中进行验证[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37 (15):2030-2034.
- [3] 闫伟平,谢法红,郭瑞杰,等. 紫草素诱导三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231坏死性凋亡的作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(3):249-254.
- [4] 黄静山,张洪岩,鲁继斌. 紫草素诱导非小细胞肺癌A549细胞程序性坏死的实验研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(6):488-492.
- [5] 冯伟,马建文,饶梅冬. 紫草素诱导卵巢癌SKOV3和A2780细胞坏死性凋亡的作用及其机制研究[J]. *中国药业*, 2019, 28(1):19-23.
- [6] 闫懋莎,杨燕芬,龚菊,等. 紫草素通过下调HPV E6/E7蛋白表达抑制宫颈癌Caski细胞增殖[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(4):1819-1823.
- [7] 蒋汉霞,刘志杰. 紫草素调控PTEN/Akt通路抑制宫颈癌细胞增殖、侵袭研究[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(7):822-826, 942.
- [8] 王洁,何振兴,赵菊花,等. 紫草素对皮肤鳞状细胞癌细胞生长及PI3K/Akt信号通路的影响[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2019, 54(3):414-418.
- [9] 王瑜,何施燕,朱若婷,等. 紫草素对肝癌细胞SMMC-7721凋亡的影响及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(4):415-418.
- [10] 刘长青,陈勇,谢冰帆,等. 紫草素调控PI3K/Akt/mTOR信号通路影响人子宫内膜癌细胞RL95-2增殖、凋亡的实验研究[J]. *中国生育健康杂志*, 2019, 30(6):571-575, 601.
- [11] 雷喜锋,刘韬,董山潮,等. 紫草素体外对人结肠癌生长抑制的作用[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(7):19-24.
- [12] 王元英,黎宝仁,符湘茹,等. 紫草素对鼻咽癌CNE-2细胞增殖和侵袭的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(16):2459-2462.
- [13] 袁建华,杨亚运,王蕊. 紫草素通过调控PI3K/Akt信号通路对卵巢癌HO-8910细胞周期及凋亡的影响[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019(2):189-194.
- [14] 刘晓莉,姚草原,熊戮. 紫草素对人非小细胞肺癌A549细胞增殖与凋亡的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(19):2052-2056.
- [15] 孙艳华,李明,徐建立,等. 紫草素通过激活活性氧自由基诱导大肠癌细胞的凋亡[J]. *世界中医药*, 2021, 16(15):2316-2321.
- [16] SHILNIKOVA K, PIAO J, KANG A, et al. Natural compound shikonin induces apoptosis and attenuates epithelial to mesenchymal transition in radiation-resistant human colon cancer cells [J]. *Biomol Ther*, 2021, doi:10.4062/biomolther.2021.088.
- [17] ALAM M M, KARIYA R, BOONNATE P, et al. Induction of apoptosis by Shikonin through ROS-mediated intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in primary effusion lymphoma [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14 (3):101006.
- [18] LIU T C, SUN X, CAO Z W. Shikonin-induced necroptosis in nasopharyngeal carcinoma cells via ROS overproduction and upregulation of RIPK1/RIPK3/MLKL expression [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12:2605-2614.
- [19] 董莹莹,李威. 紫草素对子宫内膜癌Shikawa细胞生物学行为的影响及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(1):39-41.
- [20] 沃奇军,项飞,张大宏. 紫草素对肾透明细胞癌抗凋亡作用与机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(2):116-120.
- [21] LEE J H, HAN S H, KIM M, et al. Shikonin inhibits proliferation of melanoma cells by MAPK pathway-mediated induction of apoptosis [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1):BSR20203834.
- [22] LIU C, XUAN L Q, LI K, et al. Shikonin Inhibits Cholangiocarcinoma Cell Line QBC939 by Regulating Apoptosis, Proliferation, and Invasion [J]. *Cell Transplant*, 2021, doi:10.1177/0963689720979162.
- [23] MA X, YU M, HAO C, et al. Shikonin induces tumor

- apoptosis in glioma cells via endoplasmic reticulum stress, and Bax/Bak mediated mitochondrial outer membrane permeability [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, doi:10.1016/j.jep.2020.113059.
- [24] 黎阳成,朱雪莲,贺志军. 子宫内腺癌患者HE4、CA125水平变化及其临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(4):474-477, 481.
- [25] ZHANG Q Q, LIU Q, ZHENG S T, et al. Shikonin inhibits tumor growth of ESCC by suppressing PKM2 mediated aerobic glycolysis and STAT3 phosphorylation [J]. *J Cancer*, 2021, 12(16):4830-4840.
- [26] LIU T, LI S N, WU L W, et al. Experimental study of hepatocellular carcinoma treatment by shikonin through regulating PKM2 [J]. *J Hepatocell Carcino*, 2020, doi:10.2147/JHC.S237614.
- [27] 马秀娟,朱婷,范洋. 紫草素调节有氧糖酵解代谢诱导急性淋巴细胞白血病细胞凋亡[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(10):1620-1624.
- [28] 宋厦,高旋,韩秋玥,等. 紫草素对人膀胱癌T24细胞增殖、凋亡、迁移与侵袭的影响[J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(2):182-184, 188.
- [29] 安兴晨,董天睿,王晶,等. 紫草素诱导人乳腺癌MCF-7细胞凋亡及其机制探讨[J]. *中国医刊*, 2019, 54(11):1223-1226.
- [30] 崔忆旋,赵报,李佳会,等. 紫草素通过上调RIP1、RIP3蛋白诱导下咽癌细胞发生坏死性凋亡[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(11):1527-1530.
- [31] MARKOWITSCH S D, JUETTER K M, SCHUPP P, et al. Shikonin reduces growth of docetaxel-resistant prostate cancer cells mainly through necroptosis [J]. *Cancers*, 2021, 13(4):882.
- [32] 赵莉,黄景荣,龚承先,等. 紫草素对人食管癌TE-1细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响及其可能的机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(8):889-894.
- [33] 窦晓静,殷嘉,宋惠菁,等. 紫草素对人胃癌细胞增殖和细胞周期的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20):3272-3275.
- [34] LIU Y, KANG X, NIU G, et al. Shikonin induces apoptosis and prosurvival autophagy in human melanoma A375 cells via ROS-mediated ER stress and p38 pathways [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):626-635.
- [35] AIELLO N M, KANG Y. Context-dependent EMT programs in cancer metastasis [J]. *J Exp Med*. 2019, 216(5):1016-1026.
- [36] 李世玲,漆毅,袁晓安,等. 紫草素对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(16):2152-2154.
- [37] SHA L Y, LV Z Q, LIU Y J, et al. Shikonin inhibits the Warburg effect, cell proliferation, invasion and migration by downregulating PFKFB2 expression in lung cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2):1-10.
- [38] PAN T, ZHANG F, LI F K, et al. Shikonin blocks human lung adenocarcinoma cell migration and invasion in the inflammatory microenvironment via the IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(3):1049-1063.
- [39] 何刚,黄曦文,伍春莲. 紫草素通过CD54和整合素抑制人肺癌H292细胞转移[J]. *西华师范大学学报:自然科学版*, 2020, 41(3):235-241.
- [40] 张小方,赵影,李琦. 紫草素抑制非小细胞肺癌A549侵袭和迁移能力[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(2):197-201.
- [41] 徐洋,李硕,阴佳明,等. 紫草素通过抑制STAT3-MMP2信号通路抑制胃癌MGC803细胞的迁移能力[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(17):1718-1722.
- [42] 邓秋媛,刘志坤,乔静. 紫草素调控PKM2/STAT3信号通路抑制RBE细胞转移的研究[J]. *毒理学杂志*, 2020, 34(5):385-388.
- [43] ZHANG J J, ZHOU J C, XIAO S F. Shikonin inhibits growth, invasion and glycolysis of nasopharyngeal carcinoma cells through inactivating the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signal pathway [J]. *Anti-Cancer Drug* 2020, 31(9):932-941.
- [44] LI X J, ZENG X P. Shikonin suppresses progression and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma (HCC) cells by modulating miR-106b/SMAD7/TGF- β signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(2):467-476.
- [45] LIU B, JIN J B, ZHANG Z Y, et al. Shikonin exerts antitumor activity by causing mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma through PKM2-AMPK-PGC1 α signaling pathway [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4):397-405.
- [46] 史记,张焯,孙佩欣,等. 紫杉醇联合紫草素对U87脑胶质瘤细胞的作用及机制初探[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(5):691-698.
- [47] YUAN X, WU J, GUO X, et al. Autophagy in Acute Pancreatitis: Organelle Interaction and microRNA Regulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi:10.1155/2021/8811935.
- [48] MULHOLLAND E J, GREEN W P, BUCKLEY N E, et al. Exploring the potential of microRNA Let-7c as a therapeutic for prostate cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, doi:10.1016/j.omtn.2019.09.031.

- [49] 文蓉, 李树玺. 紫草素影响 Let-7c 的表达调控宫颈癌细胞 C-33A 生物学特性的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23): 2822-2826, 2831.
- [50] CHEN Y, CHEN Z Y, CHEN L, et al. Shikonin inhibits triple-negative breast cancer-cell metastasis by reversing the epithelial-to-mesenchymal transition via glycogen synthase kinase 3 β -regulated suppression of β -catenin signaling[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.bcp.2019.05.001.
- [51] IVAN D. Proteasomal and Autophagic Degradation Systems[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044908.
- [52] 孙艳华, 李明, 徐建立, 等. 紫草素通过激活自噬相关的 E1 连接酶 7 信号通路诱导结肠癌细胞自噬[J]. 安徽医药, 2020, 24(12): 2336-2342, 2545.
- [53] XUAN F, JIAN J. Epigallocatechin gallate exerts protective effects against myocardial ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway-mediated inhibition of apoptosis and the restoration of the autophagic flux[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 328-336.
- [54] MENG Q, DU X, WANG H, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(9): 1138-1146.
- [55] LU N, LI X, TAN R, et al. HIF-1 α /Beclin1-mediated autophagy is involved in neuroprotection induced by hypoxic preconditioning[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(2): 238-250.
- [56] DU X, LIU B, LUAN X, et al. miR-30 decreases multidrug resistance in human gastric cancer cells by modulating cell autophagy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 599-605.
- [57] 王书惠, 尹秀艳, 刘海英, 等. 紫草素通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡和自噬[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1189-1194.
- [58] 王军, 杨雅娟, 刘海涛, 等. 紫草素抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡和自噬的作用研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 338-343.
- [59] 马艳华, 黄芬, 王文尖. 紫草素对 HepG2 细胞增殖、凋亡和 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路蛋白表达的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(4): 471-475.
- [60] 邵鑫, 蒋先虹, 王瑞, 等. 紫草素对人结肠癌细胞 HCT116 自噬和凋亡的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(1): 51-55.
- [61] ZHANG N, PENG F, WANG Y J, et al. Shikonin induces colorectal carcinoma cells apoptosis and autophagy by targeting galectin-1/JNK signaling axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(1): 147-161.
- [62] 姚越, 张冲, 韩兵, 等. 紫草素通过抑制人睾丸癌 1-10 和精原细胞瘤 TCAM-2 糖酵解诱导细胞死亡[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(9): 1288-1294.
- [63] DALLAVALLE S, DOBRICIC V, LAZZARATO L, et al. Improvement of conventional anti-cancer drugs as new tools against multidrug resistant tumors [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 50(16): 100682.
- [64] 王孝锦, 徐湛翔. 抗肿瘤药物多药耐药机制的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(3): 164-167.
- [65] WANG L, STADLBAUER B, LYU C, et al. Shikonin enhances the antitumor effect of cabazitaxel in prostate cancer stem cells and reverses cabazitaxel resistance by inhibiting ABCG2 and ALDH3A1 [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(11): 3784-3800.
- [66] 张辉, 张爽, 刘扬帆, 等. 基于 Keap1/Nrf2 通路介导的自噬探讨紫草素对膀胱上皮癌 BUC 细胞化疗敏感性的影响[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3642-3648.
- [67] DU W Z, HAO X H, YUAN Z L, et al. Shikonin potentiates paclitaxel antitumor efficacy in esophageal cancer cells via the apoptotic pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3195-3201.
- [68] 路京, 陈子龙, 闵朕, 等. 紫草素逆转由肝细胞生长因子诱导的肺癌吉非替尼耐药[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(1): 62-67.
- [69] ZANG F R, RAO Y Q, ZHU X H, et al. Shikonin suppresses NEAT1 and Akt signaling in treating paclitaxel-resistant non-small cell of lung cancer [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 28-28.
- [70] 刘亚楠, 王炳先, 路臣桂, 等. 紫草素对子宫内膜癌细胞增殖、凋亡和顺铂耐药性的影响[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2219-2224.
- [71] 孙艳华, 徐建立, 李明, 等. 紫草素对人大肠癌 HT29 细胞化疗增敏作用研究[J]. 中医学报, 2021, 36(2): 361-365.
- [72] 樊涛, 郭彦伟, 任金山, 等. 紫草素对卵巢癌细胞株 SKOV3 放疗敏感性的影响及相关机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(4): 641-645.
- [73] FAYEZ H, EL-MOTALEB M A, SELIM A A. Synergistic cytotoxicity of shikonin - silver nanoparticles as an opportunity for lung cancer [J]. *J Labelled Compd Rad*, 2020, 63(1): 25-32.

[责任编辑 张丰丰]