

# 绿原酸抗肿瘤作用及机制研究进展

杨晓丽<sup>1</sup>, 张君利<sup>1</sup>, 王京峰<sup>1</sup>, 李雪芹<sup>1</sup>, 吕剑涛<sup>1,2\*</sup>

(1. 滨州医学院烟台附属医院, 山东烟台 264100; 2. 山东中医药大学, 济南 250101)

**[摘要]** 绿原酸是植物经光合作用合成的一种苯丙素类似物,在多种中药材中的含量高,是其主要的药理活性成分,其药理作用广泛,在食品、医药和化工等领域均有应用,其分子结构中含有酯键、不饱和双键等多种不稳定结构,容易被氧化、见光、受热都容易使其活性丧失,在酸性环境中比较稳定。有抗癌、降血脂、抗氧化、降血糖、抗紫外光与辐射、抗菌、免疫调节等作用,随着科技的进步、研究的深入,其抗肿瘤活性逐渐被重视。绿原酸具有抗肿瘤作用,其对肺癌、肝癌、乳腺癌、鼻咽癌、结肠癌、宫颈癌、胃癌、口腔癌、白血病、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌等发病率较高的肿瘤均表现出较好的防治效果。绿原酸的抗肿瘤作用机制可能与其阻滞细胞生长周期、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、抑制转移、抑制端粒酶活性、调节免疫、逆转肿瘤细胞多药耐药等作用有关。本文以“绿原酸”“抗肿瘤”“Chlorogenic acid”“antitumor”等为关键词,组合搜索1999年1月至2018年1月PubMed,维普,中国知网,万方等数据库中相关的文献,共搜索到110余篇相关文献,其中真正有效的文献51篇,本课题组对其有效文献中涉及的抗肿瘤作用及机制进行综述,希望能为绿原酸的抗肿瘤活性深入研究提供参考。

**[关键词]** 绿原酸; 抗肿瘤作用; 机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R279;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)19-0229-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181820

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180702.0915.002.html>

**[网络出版时间]** 2018-07-02 11:23

## Research Progress in Anti-tumor and Mechanism of Chlorogenic Acid

YANG Xiao-li<sup>1</sup>, ZHANG Jun-li<sup>1</sup>, WANG Jing-feng<sup>1</sup>, LI Xue-qin<sup>1</sup>, LYU Jian-tao<sup>1,2\*</sup>

(1. Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, China;

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250101, China)

**[Abstract]** Chlorogenic acid is a kind of styrene acrylic analogues synthesized through photosynthesis, with high content in many kinds of Chinese medicinal materials as the main pharmacological active ingredient. Due to its extensive pharmacological effect, it is widely used in areas such as food, medicine and chemical industry. The molecular structure contains ester bond and unsaturated double bond, and other unstable structures, easy to oxidation, and it will lose its activity under light and heating conditions, but it is stable in acidic environment. It has anticancer, hypolipidemic, antioxidant, hypoglycemic, ultraviolet and radiation resistant, antibacterial, immune regulation and other functions. With the progress of science and technology and the deepening of the research, more focus has been put on anti-tumor activity. Chlorogenic acid has anti-tumor effect, showing better prevention and treatment effect on lung cancer, liver cancer, breast cancer, nasopharyngeal carcinoma, colon cancer, cervical cancer, stomach cancer, oral cancer, leukemia, retinoblastoma, melanoma, skin cancer and other tumors with higher incidence. The mechanism of chlorogenic acid may be related to blocking cell growth cycle, inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell apoptosis and inhibiting tumor angiogenesis, inhibiting

**[收稿日期]** 20180207(011)

**[基金项目]** 山东省中医药科技发展计划项目(2017-236)

**[第一作者]** 杨晓丽,主管药师,从事中药药理学研究,Tel:0535-4770378,E-mail:byytfyxl@163.com

**[通信作者]** \*吕剑涛,博士,主任药师,从事中药药理学研究,Tel:0535-4770376,E-mail:215975928@qq.com

metastasis, inhibiting telomerase activity, immune regulation, reversing multi-drug resistance of tumor cells, and so on. By taking chlorogenic acid, antitumor, etc as keywords, we searched related papers in Pubmed, VIP, CNKI and other databases between January 1999 and January 2018, and more than 110 related documents were obtained, but only 51 of them were effective. We reviewed the anti-tumor function and mechanism in effective papers, hoping to provide the reference for the deep research of anti-tumor activity of Chlorogenic acid.

[Key words] chlorogenic acid; anti-tumor; mechanism

癌症一直是危害人类健康和生命的主要疾病,死亡率居高不下,寻找新的有效抗肿瘤药物一直受到众多学者的重视。中药是中华民族文明和智慧结晶,是传统医学的瑰宝,具有多靶点、多途径协同作用的特点,不良反应小,机体耐受性好,在癌症的治疗中具有独特的优势,在中药中寻找抗癌先导化合物是新药开发过程中比较高效的途径之一<sup>[1-2]</sup>。绿原酸(chlorogenic acid, CGA)是一种苯并素类似物,也叫咖啡鞣酸,在忍冬科忍冬属和菊科蒿属植物(杜仲、金银花、茵陈等)中含量比较高,也可通过奎尼酸与咖啡酸缩合成酯的途径合成,其药理作用广泛,有抗癌、降血脂、抗氧化、降血糖、抗紫外光与辐射、抗菌、免疫调节等作用<sup>[3-5]</sup>。近年来绿原酸的抗肿瘤活性不断的受到众多学者的重视,其对肺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌等均有良好的防治效果,可以通过阻滞细胞生长周期、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡等多种作用机制阻止肿瘤的发生发展,现在已经成为研究热点之一<sup>[6-9]</sup>。癌症一直是危害人类生命的第二大疾病,防治肿瘤新化合物的发现已经成为目前医药领域亟待解决的首要问题之一,随着科技的进步,绿原酸的抗肿瘤活性已逐渐被人们认识,本文通过总结前人的研究,以期为绿原酸的抗肿瘤活性深入研究提供参考<sup>[10]</sup>。

## 1 绿原酸抗肿瘤作用

绿原酸对肺癌、肝癌、乳腺癌、鼻咽癌、结肠癌、宫颈癌、胃癌、口腔癌、白血病、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌等发病率较高的肿瘤均表现出较好的防治效果。

**1.1 抗肺癌作用** 绿原酸对人 A549 肺癌有一定的抑制作用,对小鼠 Lewis 肺癌有显著的抑制作用,田伟等<sup>[11]</sup>采用四氮唑法检测了绿原酸对肺癌细胞增殖影响,并用流式细胞术观察细胞凋亡率,结果发现其可以抑制 A549 的增殖和转移并促进其凋亡。

**1.2 抗肝癌作用** 肝癌是我国发病率和死亡率最高的癌症,占全球肝癌死亡数的半数以上,目前首选的治疗方式为手术治疗,其次为化学药物治疗、放射治疗、生物治疗等方式,但这些方式治疗后效果差,

副作用严重。不同浓度绿原酸分别作用于肝癌 HepG2 细胞并进行细胞计数,采用蛋白免疫印迹法(Western blot)测定丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号通路磷酸化等方法,观察其抑制 HepG2 细胞增殖作用。结果显示绿原酸可显著抑制肝癌 HepG2 细胞增殖,抑制 MAPK/ERK 信号通路,促进 HepG2 细胞内细胞活性氧(ROS)<sup>[12]</sup>。

**1.3 抗乳腺癌作用** 乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,其发病率高而死亡率较低。绿原酸可通过非竞争性机制抑制 DNA 甲基化,从而显著抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,使细胞停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,对小鼠移植性 EMT-6 乳腺癌也有明显的抑制作用<sup>[13-15]</sup>。

**1.4 抗鼻咽癌作用** 鼻咽癌是常见头颈部肿瘤,严重威胁着人类的健康,因其解剖学位置特殊,确诊时已为中晚期,很难通过手术根除,目前手术只作为辅助治疗,主要治疗手段为放疗或放化综合治疗。姚素艳等<sup>[16]</sup>研究发现,绿原酸可以活化抑癌基因并抑制细胞周期蛋白表达,抑制体外培养人鼻咽癌细胞株 CNE-1 的增殖。

**1.5 抗结肠癌作用** 将处于对数生长期的 CT26 结肠癌细胞接种到小鼠腋窝皮下,采用绿原酸进行干预,从抑瘤率和病理切片观察,具有显著地抑制作用,从抑瘤率看其作用具有浓度依赖性,但从瘤体体积看其量效关系并不明显<sup>[17]</sup>。绿原酸可呈剂量依赖性的抑制体外 HCT116 和 HT29 结肠癌细胞的生长,抑制其向 S 期转变<sup>[18]</sup>。

**1.6 抗白血病作用** 目前治疗白血病主要采用化学治疗的方法,虽然酪氨酸激酶抑制剂的应用使白血病的治疗取得了一定的进展,但是其耐药性、耐受性以及严重的不良反应使白血病的治疗前景仍不乐观、导致治疗的失败。绿原酸可抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路下调多药耐药相关蛋白(MRP1)和 P-糖蛋白(P-gp)基因表达,从而抑制人白血病 K562/ADM 细胞的生长并逆转其多药耐药(MDR)。绿原酸可显著抑制人急性早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞的增殖,抑制细胞周期

$G_0/G_1$  期的转化,并呈剂量依赖性的诱导 HL-60 细胞的凋亡。通过研究绿原酸对人白血病 U937 细胞 ROS,线粒体和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 家族的影响,发现其有较强的细胞毒性并可诱导细胞凋亡<sup>[19-20]</sup>。

**1.7 抗视网膜母细胞瘤作用** 视网膜母细胞瘤多发于内核层(双极细胞层),大多为儿童患病,发病率为两万分之一左右,是原发性肿瘤,但早期就容易发生颅内和其他部位转移,危害性极大,有的甚至危害儿童的生命。目前临床上主要通过摘除眼球、激光治疗、放射治疗和冷冻治疗的方法进行治疗。由于其早期就可发生转移,因此需要采用化疗药物对手术治疗进行补充。常用的化疗药物包括长春新碱、依托泊苷、卡铂、环磷酰胺等,然而化疗药物均具有严重的不良反应,神经毒性、消化系统毒性、骨髓抑制、血液毒性、脱发等,并容易产生耐药性。细胞分裂周期中  $G_1/S$ 、 $G_2/M$  是其中的 2 个最重要的阶段,处于分子水平的活跃期,容易受外界化合物的作用。绿原酸可显著的下调细胞周期蛋白表达,抑制人视网膜母细胞瘤 HXO-RB44 细胞株的  $G_1/S$  期转化,从而抑制细胞增殖<sup>[21]</sup>。

## 2 绿原酸抗肿瘤机制

**2.1 阻滞细胞生长周期** 细胞周期包括细胞间期和细胞分裂期(M),细胞间期包括  $G_1$ 、S、 $G_2$ 。主要调控因子有细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK),细胞周期蛋白(cyclin),细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,其中 CDK 是调控的核心,cyclins 和 CKIs 分别对 CDK 形成正向、负向调控。如果此调控因子的表达水平变化,会使细胞周期的发展发生变化,使细胞周期阻滞于  $G_1/S$  期和  $G_2/M$  期<sup>[22]</sup>。采用不同浓度的绿原酸处理人乳腺癌 MCF-7 细胞,根据四甲基偶氮唑蓝(MTT)比色法检测其细胞生长抑制率,流式细胞术检测其凋亡率,细胞所处周期以及 cyclin  $D_1$  表达,发现绿原酸可以显著抑制 MCF-7 细胞增殖,下调 cyclin  $D_1$  蛋白表达,阻滞细胞于  $G_0/G_1$  期<sup>[13,23]</sup>。

**2.2 抑制肿瘤细胞增殖** 增殖是细胞生物学的基本理论,恶性肿瘤之所以难以控制并极易复发,其中的主要原因是恶性肿瘤细胞能够无限的增殖即细胞增殖失控,因此,抑制肿瘤细胞增殖是抗肿瘤的重要作用机制之一。ERK 能够调节转录因子的活性,属于信号转导蛋白用于丝裂原信号的传递。MAPK/ERK 信号通路在肿瘤的侵袭和转移过程中调控基因表达,参与肿瘤细胞的增殖和分化;绿原酸可通过抑制 MAPK/ERK 信号通路的活化,抑制肝癌细胞株

HepG2 细胞的增殖<sup>[24-26]</sup>。

**2.3 诱导肿瘤细胞凋亡** 凋亡是细胞的一种程序性、主动性死亡方式,有多种因素参与到这个生理过程,对细胞的多个生理过程起调节作用,维护细胞正常生理功能,若这个功能异常则导致细胞向肿瘤细胞方向分化,肿瘤细胞由于缺乏这种程序性主动性的死亡方式,导致肿瘤细胞恶性发展。凋亡能够使细胞维持恒定的数目,在内环境的稳定有着重要的作用。凋亡与坏死不同,凋亡可形成凋亡小体被细胞吞噬,但不会引起炎症发生。目前比较明确的造成凋亡异常减少的原因有 3 方面:第一,促进凋亡的蛋白与抑制蛋白的比例失调,主要的相关蛋白有 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族相关因子等相关 X 蛋白。第二,Caspase 家族蛋白代谢异常,它是启动和执行凋亡的重要启动因子,最终导致细胞凋亡的异常。第三,信号传导异常,死亡受体介导的外部途径和线粒体介导的内部途径均可导致细胞凋亡异常。学者们在绿原酸诱导的肿瘤细胞凋亡中进行了大量研究,取得了很大的进展,尤其是绿原酸诱导的肿瘤细胞凋亡的机制研究中更加深入<sup>[27-28]</sup>。

绿原酸作用于指数生长期的人肝星形细胞 HSC-LX2 细胞株,检测细胞活力和细胞凋亡率,并检测 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax),Bcl-2 mRNA 的表达,发现绿原酸可以通过调控 Bax, Bcl-2 基因表达,从而诱导细胞凋亡,清除活化的细胞。绿原酸还可通过增加细胞内活性氧组分,降低表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TPK),氨肽酶 N(APN),基质金属蛋白酶-2(MMP-2)活性,诱导人肺癌 A549 细胞凋亡<sup>[29-34]</sup>。

**2.4 抑制肿瘤血管生成** 肿瘤新生血管生成是指以原有血管床为基础,在毛细血管及毛细血管后的微静脉生成新的毛细血管性血管。血管新生系统在正常的生理条件下一般处于休眠状态,仅在月经、创伤愈合等阶段,在蛋白酶、细胞基质及细胞因子作用下短暂的激活。新生血管在肿瘤疾病发生发展过程中,可为肿瘤提供营养物质和氧气,其持续活化,是肿瘤生长、浸润和转移的前提条件,随着肿瘤微血管密度的增加,肿瘤侵袭转移等恶性潜能也随着肿瘤新生血管密度的增加而明显增加。肿瘤疾病的新生血管是肿瘤疾病进展和恶性转移的重要标志,因此抑制肿瘤血管生也是抗肿瘤进展的一条重要途径<sup>[35]</sup>。绿原酸可呈剂量依赖性的抑制斑马鱼的血管生成,增加血管内皮细胞凋亡。绿原酸作用于 A459 肺癌细胞,通过 Western blot 和 PCR,检测缺氧

诱导因子-1(Hif-1)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平,发现其可抑制 Hif-1 和 VEGF 的表达,通过 Western blot 检测绿原酸对小鼠模型血管生成的影响,结果发现其在抑制 Hif-1 $\alpha$ /Akt 信号通路中扮演着重要的角色<sup>[36-37]</sup>。

**2.5 抑制转移** 恶性肿瘤一般均会发生转移,肿瘤患者的死亡多是由其引起的。肿瘤细胞会释放出多种蛋白水解酶,破坏肿瘤周围的组织,形成新生血管和浸润转移。绿原酸通过下调  $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin) 基因的表达,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的转移<sup>[38-41]</sup>。

**2.6 抑制端粒酶活性** 端粒是细胞染色体末端存在的一种特殊的 DNA 编码序列,它可限制细胞的增殖。在人体的正常细胞中,随着有丝分裂的不断进行,端粒序列会逐渐缩短,缩短到一定程度的端粒会激发细胞衰亡。但是在肿瘤细胞内,端粒保持的原有的长度,并不会缩短,不诱导肿瘤细胞衰亡。端粒酶是目前监测的一种逆转录酶,它包含了 DNA 的 RNA 模板,这是其主要作用机制。端粒酶只有在高表达的正常细胞中才可以检测到它的活性,如干细胞、造血细胞、生殖细胞等,但它在肿瘤细胞中也存在高表达。端粒酶的功能障碍在癌症中起到了重要作用,现在已成为治疗癌症的重要靶点。绿原酸可以抑制端粒酶的活性,从而导致端粒的缩短<sup>[42]</sup>。

**2.7 免疫调节** 机体免疫功能分为体液免疫和细胞免疫,其中细胞免疫与癌症的发生发展有着不可分割的关系。在正常状态时,机体免疫系统可以识别肿瘤细胞并经过自身细胞免疫把它清除,阻止细胞进一步癌变。但是恶性肿瘤细胞可抑制机体的细胞免疫,在免疫抑制微环境中逃避机体的免疫监视,导致机体免疫系统无法将肿瘤细胞清除。恶性肿瘤患者血液中的 NK 细胞,CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup> 和 CD19<sup>+</sup> 显著减少,CD8<sup>+</sup> 显著增加,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著降低。绿原酸可诱导一氧化氮合酶,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)的表达,调节免疫系统正确识别肿瘤细胞,通过自身的细胞免疫作用把它们清除,从而达到阻止细胞进一步癌变的作用<sup>[43-48]</sup>。

**2.8 其他** 逆转肿瘤细胞多药耐药,肿瘤多药耐药(MDR)现在是临床治疗中肿瘤复发的重要原因,成为肿瘤治愈难以逾越的障碍。肿瘤多药耐药主要表现为肿瘤细胞对药物的敏感性下降的表现,其不仅是对先前用过的药物敏感性下降,对与之化学结构不相似和不同的药物也下降。研究多药耐药成为

现在肿瘤学研究的方向之一。绿原酸可以有效逆转人白血病阿霉素耐药株 K562/ADM 细胞多药耐药,其可能的分子机制为下调 PI3K/Akt 信号通路从而抑制多药耐药相关蛋白(MRP1)的表达<sup>[49-50]</sup>。核因子相关因子 2(Nrf2)是保护细胞和防御氧化应激的重要细胞因子,绿原酸可促进 Nrf2 的核易位,保护细胞不受致癌物诱变<sup>[51]</sup>。

### 3 结语

绿原酸的研究日趋深入,对其药理作用有着更加全面的认识,对其抗肿瘤作用的研究也逐渐深入,其在植物中的分布广泛,为新药的研制提供了重大的理论基础,对指导绿原酸的研究开发具有重要意义,其对肺癌、肝癌、乳腺癌、鼻咽癌、结肠癌、宫颈癌、胃癌、口腔癌、白血病、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌等发病率较高的肿瘤均表现出较好的防治效果。绿原酸的抗肿瘤作用机制可能与其阻滞细胞生长周期、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、抑制转移、抑制端粒酶活性、调节免疫、逆转肿瘤细胞多药耐药等作用有关(表 1)。然而绿原酸作为抗癌药物应用于临床还有一些问题需要解决,①植物中绿原酸的异构体较多,提取纯化的难度较大;②其分子中含有酯键、多元酚和不饱和双键等不稳定结构,受热和见光均可破坏其结构,水中溶解度低,稳定性差,保质期较短,限制了绿原酸的广泛应用;③水溶性差,口服绝对生物利用度低;④提取分离过程中容易混入大分子杂质,注射后存在过敏的可能性。

表 1 绿原酸抗肿瘤相关机制

Table 1 Anti-tumor mechanism of chlorogenic acid

作用机制	相关蛋白或 mRNA
阻滞细胞生长周期	CDK4, CDK6, cyclinB <sub>1</sub> , cyclinD <sub>3</sub> , CKIs
抑制肿瘤细胞增殖	cyclinD <sub>1</sub> , p-ERK
诱导肿瘤细胞凋亡	Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Bax, Bak, Bad, Caspase-9, EGFR-TPK, APN, MMP-2
抑制肿瘤血管生成	VEGF, Hif-1 $\alpha$ /Akt
抑制转移	$\beta$ -catenin
抑制端粒酶活性	TGF- $\alpha$
免疫调节	NK, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD19 <sup>+</sup> , TNF- $\alpha$ , MIP-2
其他	MRP1, Nrf2, PI3K/Akt

综上所述,绿原酸已经表现出了很好的抗肿瘤作用,但由于其提取纯化难度大、溶解性差、稳定性差、口服绝对生物利用度低等原因导致其研究存在一定困难,因此,绿原酸作为抗癌药物应用于临床任

重而道远,还需要对其做更深入的研究,根据其结构及性质,研究出易于吸收、生物利用度高、活性更高的制剂,以期早日为临床抗癌治疗应用<sup>[52-54]</sup>。

[参考文献]

[1] 焦延娜, 韩淑燕. 抗癌中药单体对肿瘤细胞自噬的调控[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 206-214.

[2] 刘磊磊, 陈娟, 师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(6): 1203-1212.

[3] 魏明, 杨晓梅, 刘佳红, 等. 绿原酸的药理作用研究进展[J]. 陕西中医, 2016, 37(4): 511-512.

[4] 龚盛昭, 张凯, 孙永, 等. 绿原酸对酪氨酸酶活性影响及动力学研究[J]. 日用化学工业, 2015, 45(3): 157-160.

[5] WANG S, TAN X, YANG B, et al. The role of protein argininemethyltransferase 1 in gliomagenesis[J]. BMB Rep, 2012, 45(8): 470-475.

[6] 李维, 刘旭, 张国倩, 等. 动物水平的绿原酸通过 Notch1 信号通路调控非小细胞肺癌凋亡及机制研究[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(8): 555-561.

[7] 赖玲林, 肖苑, 彭小芳, 等. 杜仲叶绿原酸提取物联合西红花苷对肝癌细胞胆固醇代谢的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(8): 17-20.

[8] 吴小丽, 王竞, 任杰, 等. 基于 NMR 的绿原酸抗乳腺癌代谢标记物的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(6): 444-449, 460.

[9] Brogini-Tenzer A, Vuong V, Pruschy M. Metabolism of tumors under treatment: mapping of metabolites with quantitative bioluminescence [J]. Radiother Oncol, 2011, 99: 398-403.

[10] 白明贵. 茵陈蒿汤加减治疗晚期癌症肝转移性黄疸临床研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(15): 131-132.

[11] 田伟, 豆亚伟, 王宏涛, 等. 绿原酸诱导肺癌细胞凋亡及其机制研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(6): 854-857.

[12] 闫媛, 李杰, 侯妮, 等. 绿原酸抑制 HepG2 细胞增殖的体外研究[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(6): 515-518.

[13] 刘馨, 陈晓群, 李佳, 等. 绿原酸对 MCF-7 细胞增殖的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2010, 50(47): 12-14.

[14] 叶晓林, 刘艳, 邱果, 等. 绿原酸对小鼠 EMT-6 乳腺癌抑制作用研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 51-52.

[15] Lee W J. Inhibition of DNA methylation by caffeic acid and chlorogenic acid, two common catechol-containing coffee polyphenols[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(2): 269-277.

[16] 姚素艳, 李全胜, 郑德宇. 绿原酸对体外培养的人鼻咽癌细胞株 CNE-1 的作用[J]. 西安交通大学学报:

医学版, 2014, 35(6): 837-842.

[17] 萧海容, 刘艳, 孙秋艳, 等. 绿原酸抗小鼠 CT26 结肠癌作用的研究[J]. 华西药理学杂志, 2012, 27(3): 269-271.

[18] HOU N, LIU N, HAN J, et al. Chlorogenic acid induces reactive oxygen species generation and inhibits the viability of human colon cancer cells [J]. Anti-Cancer Drugs, 2016, 5(1): 1-7.

[19] LIU Y J, ZHOU C Y, QIU C H, et al. Chlorogenic acid induced apoptosis and inhibition of proliferation in human acute promyelocytic leukemia HL60 cells [J]. Mol Med Rep, 2013, 20(3): 1106-1110.

[20] YANG J S, LIU C W, MA Y S, et al. Chlorogenic acid induces apoptotic cell death in U937 leukemia cells through caspase and mitochondria-dependent pathways [J]. In Vivo, 2012, 26(6): 971-978.

[21] 赵静滨, 何熹微, 姚素艳, 等. 绿原酸对视网膜母细胞瘤细胞株 HXO-RB44 的生长抑制作用[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2016, 37(5): 734-738.

[22] Ben S I, Laurent K, Giuliano S, et al. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells [J]. Cancer Res, 2010, 70(6): 2465-2475.

[23] Deka S J, Gorai S, Manna D, et al. Evidence of PKC binding and translocation to explain the anticancer mechanism of chlorogenic acid in breast cancer cells [J]. Curr Mol Med, 2017, 17(1): 79-89.

[24] REN T, WANG Y A, WANG C H, et al. Isolation and identification of human metabolites from a novel anti-tumor candidate drug 5-chlorogenic acid injection by HPLC-HRMS/MS<sup>n</sup> and HPLC-SPE-NMR [J]. Anal Bioanal Chem, 2017, 409(30): 7035-7048.

[25] YAN Y, LI J, HAN J, et al. Chlorogenic acid enhances the effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells through the inhibition of extracellular signal-regulated kinases [J]. Anti-Cancer Drugs, 2015, 26(5): 540-546.

[26] Lee M S, Lee S O, Kim K R, et al. Sphingosine kinase-1 involves the inhibitory action of HIF-1 by chlorogenic acid in hypoxic DU145 cells [J]. Int Mol Sci, 2017, 18(10): 325-338.

[27] 师瑞红, 陈文超, 刘芳. 大蒜素诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展 [J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(3): 274-277.

[28] 邱淑敏, 陈涛, 刘美玲, 等. 中药诱导肿瘤细胞凋亡机制研究进展 [J]. 动物医学进展, 2015, 36(1): 83-86.

[29] 王业秋, 张丽宏, 陈巧云, 等. 绿原酸对 TGF- $\beta_1$  刺激人肝星形细胞凋亡的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(11): 2629-2632.

- [30] Dimitrovi R, Cvijanovi O, Susni V, et al. Renoprotective mechanisms of chlorogenic acid in cisplatin-induced kidney injury[J]. *Toxicology*, 2014, 324(7): 98-107.
- [31] Bandyopadhyay G, Biswas T, Roy K C, et al. Chlorogenic acid inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase and triggers p38 mitogen-activated protein kinase-dependent apoptosis in chronic myelogenous leukemic cells[J]. *Blood*, 2004, 104(8): 2514-2524.
- [32] JIANG Y, Kusama K, Satoh K, et al. Induction of cytotoxicity by chlorogenic acid in human oral tumor cell lines[J]. *Phytomedicine*, 2000, 7(6): 483-491.
- [33] Rakshit S, Mandal L, Pal B C, et al. Involvement of ROS in chlorogenic acid-induced apoptosis of Ber-Abl + CML cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(11): 1662-1675.
- [34] Granado-Serrano A B, Martín M A, Izquierdo-Pulido M, et al. Molecular mechanisms of (-)-epicatechin and chlorogenic acid on the regulation of the apoptotic and survival/proliferation pathways in a human hepatoma cell line[J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(5): 2020-2027.
- [35] 刘丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 203-208.
- [36] Park J J, Hwang S J, Park J H, et al. Chlorogenic acid inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of the HIF-1 $\alpha$ /Akt pathway[J]. *Cell Oncol*, 2015, 23(6): 1-8.
- [37] ZHONG T, PIAO L H, Kim H J, et al. Chlorogenic acid-enriched extract of *Ilex kudingcha* C. J. tseng inhibits angiogenesis in zebrafish [J]. *J Med Food*, 2017, 20(12): 1160-1167.
- [38] XU R S, KANG Q M, REN J, et al. Antitumor molecular mechanism of chlorogenic acid on inducing genes GSK-3 $\beta$  and APC and inhibiting gene  $\beta$ -catenin[J]. *J Anal Methods Chem*, 2013, 5(10): 1-7.
- [39] 林茂, 王敏, 刘芳, 等. 绿原酸对 A $\beta_{25-35}$  诱导 PC<sub>12</sub> 细胞损伤的保护作用[J]. *遵义医学院学报*, 2017, 40(2): 161-165.
- [40] 程漩格, 王素军, 曾洁, 等. 异绿原酸 A 在大鼠体内的生物利用度和药物代谢动力学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(16): 79-82.
- [41] 王业秋, 陈巧云, 李建民, 等. 绿原酸对紫外线损伤的 HaCaT 细胞肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 6 表达的调节[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(1): 63-67.
- [42] JIANG Y, Satoh Y, Watanabe Y, et al. Inhibition of chlorogenic acid-induced cytotoxicity by CaCl<sub>2</sub> [J]. *Anticancer Res*, 2002, 21(5): 3349-3353.
- [43] 王浩, 矫喜梅, 杨晓丽, 等. 异甘草素制备分离和抗乳腺癌机制研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(23): 4731-4736.
- [44] Kim S H, Park S Y, Park Y L, et al. Chlorogenic acid suppresses lipopolysaccharide-induced nitric oxide and interleukin1 $\beta$  expression by inhibiting JAK2/STAT3 activation in RAW264.7 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9224-9232.
- [45] XUE N, ZHOU Q, JI M, et al. Chlorogenic acid inhibits glioblastoma growth through repolarizing macrophage from M2 to M1 phenotype[J]. *Sci Rep*, 2017, 13(3): 1-11.
- [46] ZHENG Z Y, SHI L, SHENG Y C, et al. Chlorogenic acid suppresses monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome: The potential contribution of NF $\kappa$ B, Egr1, Nrf2, MAPKs and PI3K signals[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 46(6): 80-89.
- [47] HUANG W Y, FU L, LI C Y, et al. Quercetin, hyperin, and chlorogenic acid improve endothelial function by antioxidant, antiinflammatory, and ACE inhibitory effects [J]. *J Food Sci*, 2017, 82(5): 1239-1246.
- [48] KANG T Y, YANG H R, ZHANG J, et al. The studies of chlorogenic acid antitumor mechanism by gene chip detection: the immune pathway gene expression[J]. *J Anal Methods Chem*, 2013, 10(5): 1-7.
- [49] 赵英迪, 刘克辛. 肿瘤多药耐药与自噬的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(1): 5-14.
- [50] 任秀敏, 贾秀红, 朱聪, 等. 绿原酸对人白血病阿霉素耐药株 K562/ADM 细胞多药耐药的影响及机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(25): 45-47.
- [51] FENG R, LU Y J, Linda L, et al. Inhibition of activator protein-1, NF- $\kappa$ B, and MAPKs and induction of Phase 2 detoxifying enzyme activity by chlorogenic acid [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(30): 27888-27895.
- [52] 邵平, 韩龙飞, 吕瑞玲, 等. 羟丙基- $\beta$ -环糊精绿原酸包合物及其增溶应用研究[J]. *核农学报*, 2014, 28(8): 1413-1420.
- [53] Stalmach A, Steiling H, Williamson G, et al. Bioavailability of chlorogenic acids following acute ingestion of coffee by humans with an ileostomy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(1): 98-105.
- [54] 程漩格, 王素军, 曾洁, 等. 大鼠在体单向肠灌注流模型研究异绿原酸 A 的肠吸收特性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(18): 108-112.

[责任编辑 张丰丰]