

天然醌类化合物抗肺癌机制研究进展

仲海荣, 邹纯朴, 胥孜杭*

(上海中医药大学基础医学院, 经方理论应用研究中心, 上海 201203)

[摘要] 肺癌是常见恶性肿瘤,具有高发病率、高死亡率的特点,放化疗目前仍是其主要治疗方式,但是放化疗带来的副作用不容忽视,亟需寻找毒性低,作用强并且对癌细胞具有靶向性的抗癌化合物,于是数量众多的天然产物来源化合物的抗癌作用受到越来越多的关注。他们结构多样,种类丰富但比天然植物成分简单,作用明确,这利于研究并且在应用时,富集的成分比天然植物的药理作用和临床疗效更强。醌类化合物属于天然生物活性分子,广泛存在于100多种高等和高等植物的各个部位中,包括萘醌、菲醌、苯醌和蒽醌,大多数具有抗肿瘤作用,它在许多癌症中都有应用和研究,其中在肺癌中的研究已经有很多,作用机制涉及多种途径,发挥促进凋亡、抑制增殖,诱导自噬,抑制血管生成和细胞侵袭迁移等多种作用,有些药物在与其他药物联用时还具有增强抗肿瘤作用的效果。随着研究的增多,许多合成的结构类似的醌类衍生物也增加了抗肺癌醌类化合物的多样可选性,醌类化合物在肺癌中具有广泛的应用前景。在查阅大量文献的基础上,现对目前醌类化合物抗肺癌的分子机制研究进行综述,总结不同作用的常见研究靶点,分析醌类化合物药理作用与抗肺癌作用之间的关系,提出可深入研究方向的思考,为后续其他醌类化合物的研究和开发作参考。

[关键词] 天然醌类化合物; 抗肺癌; 机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)14-0032-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182134

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180822.1553.015.html>

[网络出版时间] 2018-08-23 14:20

Anti-lung Cancer Mechanism of Natural Quinonoids

ZHONG Hai-rong, ZOU Chun-pu, XU Zi-hang*

(School of Basic Medicine, Application and Research Center of Classical Prescription,
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Lung cancer is a common malignancy with a high morbidity and high mortality. Although chemoradiotherapy is still the main therapy, the side effects caused by radiotherapy and chemotherapy cannot be ignored. There is an urgent need to find a targeted anti-cancer compound with a low toxicity and strong effect. Therefore, a large number of natural product-derived compounds have received increasing attention for their anti-cancer effect. They are diverse in structure, rich in variety but simpler in composition than natural plants, with a clear efficacy. This facilitates research, and the enriched ingredients have stronger pharmacological effect and clinical efficacy than natural plants. Quinonoids are natural bioactive molecules that widely exist in more than 100 species of higher and lower plants, including naphthoquinones, phenanthrenequinones, benzoquinones and pyrenes. Most of them have anti-tumor effect. They are applied and studied in many cancers, especially lung cancer; and the mechanism of action involves multiple pathways, which play a role in promoting apoptosis, inhibiting proliferation, inducing autophagy, inhibiting angiogenesis and cell invasion and migration. When they

[收稿日期] 20180321(021)

[基金项目] 上海市扬帆人才计划项目(18YF1423500);经方理论应用研究中心项目(A1-Z183020110)

[第一作者] 仲海荣,硕士,从事中药有效成分治疗非小细胞肺癌的研究,E-mail:hazhr11@163.com

[通信作者] *胥孜杭,师资博士后,从事中药有效成分治疗非小细胞肺癌的研究,E-mail:xuzihang19881021@126.com

are used in combination with other drugs, there is also an anti-tumor effect. With the development of researches, many synthetic quinonoid derivatives with similar structures also increase the diversity of anti-cancer steroids, and quinonoids have broad application prospects in lung cancer. On the basis of a large amount of literature, this article reviews current studies on the molecular mechanisms of antitumor activity of quinonoids, summarizes the common research targets with different effect, and analyzes the relationship between the pharmacological effects and anti-lung cancer effects of quinonoids, and proposes the direction of further research, so as to provide the reference for the follow-up research and development of other quinonoids.

[Key words] natural quinonoids; lung cancer; mechanism

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率在所有癌症中都居于首位。肺癌起病较为隐匿,其中一大部分患者确诊时已是晚期,失去手术机会,化疗成为治疗的主要方式,可以缓解病情,但是带来的严重毒副作用,靶向药物的高耐药性以及肿瘤免疫耐受的微环境等问题都亟待解决^[1]。天然产物在抗癌疗法中发挥重要作用,他们较常规治疗药物具有更丰富的结构和生物活性,是抗癌药物研发的一个巨大来源,有超过 500 种来自陆地和海洋植物或微生物的化合物。新技术(植物、动物、海洋生物和微生物中天然产物的高通量筛选)加速了新天然产物的最近发现。长春新碱、伊立替康、依托泊苷和紫杉醇是衍生自用于癌症治疗的植物的化合物的实例。类似地,放线菌素 D,丝裂霉素 C,博来霉素,多柔比星和 L-天冬酰胺酶是源自微生物的药物^[2]。中药的抗癌活性在临床中得到大量验证,研发中药草本来源的具有抗癌活性的天然化合物逐渐受到重视。

醌类化合物是指分子内具有不饱和环二酮结构(醌式结构),即分子中含有对苯醌或邻苯醌结构,极少数含 2,6-萘醌^[3],或容易转变为这样结构的天然有机化合物,天然醌类化合物从结构上主要分为苯醌、萘醌、菲醌和蒽醌 4 类,其中蒽醌及其衍生物是尤为常见的重要天然活性成分。醌类化合物大多有酚羟基或者羟基,而一些酚性化合物如多元酚、鞣质等很容易氧化成醌类,如蒽醌常与鞣质等伴存。天然醌类化合物主要分布在 50 多科 100 多种高等植物(包括茜草科、蓼科、豆科、鼠李科、百合科等)。存在于植物的根、茎、枝、叶、果实及心材中。一些常用中药中都含有醌类成分,在低等植物如藻类、菌类、地衣类中也有发现。醌类化合物呈现出广泛的生物活性,如泻下、杀菌消炎、抗病毒、抑制肿瘤生长、扩张冠状动脉、减轻紫外线辐射损伤、提高机体免疫功能等^[3-4]。醌类属于天然生物活性分子,是抗肿瘤药物最大的类别之一^[5],其中在肺癌中的

研究已经有很多,其作用机制涉及多种途径,包括促进凋亡,抑制增殖,诱导自噬,抑制血管生成和细胞侵袭迁移等相关通路。但随着不断有新的醌类化合物在天然植物中被发现,许多醌类化合物的抗肿瘤作用及在肺癌中的作用仍未得到阐明。本文总结了常见醌类化合物植物资源分布,列举了常见抗肺癌醌类化合物,首次对醌类化合物在抗肺癌中的机制研究进行综述,归纳研究规律,为进一步研究和开发提供参考。

1 醌类化合物的资源分布

醌类化合物广泛分布于蓼科、等多种植物中,其中许多是常见中药材,来源广泛。见表 1。

2 研究现状

近年来,对醌类化合物抗肺癌作用机制的研究逐渐增多,其中有许多具体作用机制都得到了阐明。见表 2。相关的作用机制包括影响肺癌生长增殖,诱导肺癌细胞凋亡或坏死,诱导自噬,抗血管生成,抑制侵袭和转移,增强其他药物的抗肺癌作用等。

2.1 影响肺癌生长增殖,诱导肺癌细胞凋亡或坏死

醌类化合物影响的增殖相关通路主要有磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K/Akt)通路,癌蛋白(Ras)/有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,两面神激酶(JAK)/信号传导及转录激活因子(STAT)通路,这些通路在癌症进展中常常失调,从而促进肿瘤细胞的生长增殖。另外醌类化合物还能够调控肺癌进展过程中的细胞周期控制系统,包括细胞周期蛋白(cyclin),细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)和周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKI)。

蒽贝素在 A549 肺癌细胞中可以通过氧化应激诱导 MAPKs 信号传导发挥抗肺癌作用,早在蒽贝素处理 4 h 的时候,磷酸化 p38 和磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)水平已有升高,发生细胞凋亡^[6]。

大黄素是抗癌醌类化合物中研究较为广泛的一个药物,大黄素可通过诱导细胞周期阻滞和修饰

表 1 常见含醌类化合物植物资源分布^[3-4]

Table 1 Distribution of common quinonoids plant resources

类型	No.	中文名	拉丁名	药用部位	科	所含醌类化合物
蒽醌类	1	大黄	<i>Rheum palmatum</i>	根状茎及根	蓼	大黄素 (emodin), 大黄素甲醚 (physcion), 大黄酸 (rhein)
	2	何首乌	<i>Fallopia multiflora</i>	块根	蓼	大黄素 (emodin), 大黄素甲醚 (physcion), 大黄酸 (rhein)
	3	番泻叶	<i>Cassia senna</i>	叶	豆	大黄素 (emodin), 番泻苷 (sennoside) A, B, C, D
	4	芦荟	<i>Aloe vera</i>	叶汁经浓缩的干燥品	阿福花	芦荟大黄素 (aloe-emodin), 芦荟素 (aloin)
	5	黄精	<i>Polygonatum sibiricum</i>	根茎	百合	黄精醌
	6	虎杖	<i>Reynoutria japonica</i>	根茎和根	蓼	w-O-乙酰基迷人醇 (fallacinolw-O-acetate), 大黄素 (emodin)
	7	拳参	<i>Polygonum bistorta</i>	根茎	蓼	蒽醌
	8	雷公藤	<i>Tripterygium wilfordii</i>	根的木质部	卫矛	1,8-二羟基-4-羟甲基蒽醌
	9	巴戟天	<i>Morinda officinalis</i>	根	茜草	大黄素甲醚 (physcion), 甲基异茜草素 (rubiadin)
	10	茜草	<i>Rubia cordifolia</i>	根和根茎	茜草	茜草酸二甲醚 (munjistindiethylether)
	11	白花蛇舌草	<i>Arisaema erubescens</i>	全草	茜草	洋地黄蒽醌
	12	姜黄	<i>Curcuma longa</i>	根茎	姜	2-羟甲基蒽醌 (2-hydroxymethylhydrazine)
	13	大血藤	<i>Sargentodoxa cuneata</i>	藤茎	木通	大黄酚 (chrysofhanol)
萘醌类	1	紫草	<i>Lithospermum erythrorhizon</i>	根	紫草	Beta, beta-二甲基丙烯酰紫草素 (β, β -dimethylacrylshikonin), 去氧紫草素 (deoxyshikonin), 乙酰紫草素 (acetylshikonin), 左旋紫草素
	2	白花丹	<i>Plumbago zeylanica</i>	根和叶		白花丹醌 (plumbagin)
	3	红根草	<i>Salvia prionitis</i>		唇形	红根草邻醌 (saprorthoquinone), 红根草对醌 (sappiparaquinone), 沙尔威辛, 丹参酮 (tanshinone) I, II _A
	4	胡桃	<i>Juglans regia</i>	果实	胡桃	胡桃醌 (juglone)
	5	梓树	<i>Catalpa</i>	叶、果实、茎白皮和根白皮	紫葳	拉帕醇 (lapachol)
	6	苜蓿	<i>Medicago sativa</i>	根、茎、叶	豆	维生素 K ₁ (VitaminK ₁)
菲醌类	1	丹参	<i>S. miliorrhiza</i>	根	唇形	去甲丹参醌, 隐丹参醌 (cryptotanshinone), 丹参酮 (tanshinone) II _A
	2	石斛	<i>Dendrobium nobile</i>	茎	兰	金叉石斛菲醌 (denbinobin)
	3	红秦艽	<i>S. aerea</i>	根	唇形	przewaquinoneA-F
	4	红根草	<i>S. prionitis</i>	全草	唇形	去氢丹参新酮
	5	三叶鼠尾草	<i>S. trijuga</i>	根	唇形	trijuganoneA, B, 丹参酮 (tanshinone) I, II _A
	6	迷迭香	<i>Rosmarinus officinalis</i>	全草	唇形	隐丹参醌 (cryptotanshinone), horminone, 落羽松二酮
	7	天门冬	<i>Asparagus cochinchinensis</i>	块根	天门冬	dioscoreanone
苯醌类	1	刺五加	<i>Acanthopanax senticosus</i>	根和根茎或茎	五加	2,6-二甲氧基苯醌 (2,6-dimethoxybenzoquinone)
	2	酸藤子	<i>Embelia laeta</i>	根、茎和果实	紫金牛	信筒子醌 (embelin)
	3	越南紫金牛	<i>A. oxyphylla</i>		紫金牛	信筒子醌 (embelin), 2-羟基-6-十三烷基苯醌 (rapanone)
	4	朱砂根	<i>A. crenata</i>	根	报春花	2-羟基-6-十三烷基苯醌 (rapanone)
	5	风眼草	<i>Ailanthus altissima</i>	果实	苦木	2,6-二甲氧基对苯醌
	6	降香	<i>Dalbergia odorifera</i>	植物树干和根的干燥心材	蝶形花	环裂豆醌 (claussequinone)

表 2 部分抗肺癌醌类化合物

Table 2 Some anti-lung cancer quinonoids

No.	中文名	英文名	类型	植物来源
1	葱贝素	embelin	苯醌	酸藤子、越南紫金牛等
2	大黄素	emodin	蒽醌	大黄、何首乌、番泻叶等
3	白花丹醌	plumbagin	萘醌	白花丹
4	Beta,beta-二甲基丙烯酸酞紫草素	β,β -dimethylacrylshikonin	萘醌	紫草
5	大黄酚	chrysophanol	蒽醌	大黄、大血藤等
6	丹参酮 II _A	tanshinone II _A	菲醌	丹参、三叶鼠尾草等
7	大黄酸	rhein	蒽醌	大黄、何首乌等
8	胡桃醌	juglone	萘醌	胡桃、青龙衣等
9	芦荟素	aloin	蒽醌	芦荟
10	芦荟大黄素	aloe-emodin	蒽醌	芦荟
11	沙尔威辛	salvicine	萘醌	红根草
12	乙酰紫草素	acetylshikonin	萘醌	紫草
13	隐丹参酮	cryptotanshinone	菲醌	丹参、迷迭香等
14	SYUNZ-16(左旋紫草素衍生物)	alkannin	萘醌	紫草
15	-	dioscoreanone	菲醌	天冬
16	金叉石斛菲醌	denbinobin	菲醌	石斛
17	紫丹参甲素	przewaquinone A	菲醌	红秦艽

外源性凋亡通路,引起 A549 细胞生长抑制和凋亡,在用大黄素处理的 A549 细胞中可以观察到单链 DNA 断裂和 DNA 断裂等凋亡特征。另外大黄素同样也可以抑制 Anip973 细胞在 G₀/G₁ 期的增殖,降低 S 期细胞比例,激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 蛋白的活化以抑制肿瘤生长,并具有浓度和时间依赖性^[7]。大黄素同时可上调凋亡蛋白 Fas 配体 (FasL) 基因表达,下调原癌基因 (C-Myc) 表达^[8]。SU 等^[9] 则发现用大黄素处理 A549 和 H1299 人非小细胞肺癌细胞系,内质网 (ER) 应激和核基因 (TRIB3)/核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路被激活。使用 4-苯基丁酸酯 (4-PBA) 抑制 ER 应激后,大黄素诱导的细胞凋亡效应降低,而用 siRNA 沉默 TRIB3 后,大黄素诱导的 ER 应激介导的细胞凋亡效应则减弱。活性氧物质 (ROS) 引起的氧化损伤在大黄素引起的线粒体凋亡中有重要作用,大黄素通过诱导 ROS 激活丝氨酸蛋白酶/p53/B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (ATM/p53/Bax) 依赖性通路, p53 蛋白增加, Bax 表达上调,从而导致 A549 细胞发生线粒体依赖性凋亡^[10]。在另一个研究中亦有相似的发现,大黄素介导的氧化损伤可作为细胞死亡级联的早期和上游变化以拮抗细胞保护性细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 Akt 信号传导,

触发线粒体功能障碍,调节 Bcl-2 和 Bax,释放线粒体细胞色素 C (CytC),活化半胱氨酸蛋白酶,并随之导致凋亡^[11]。大黄素可以通过细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 和腺苷 5'-单磷酸依赖的蛋白激酶 α (AMPK α) 介导过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的产生,接着减少特异性 β_1 糖蛋白 (Sp1),并反过来诱导胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (IGFBP1) 基因表达,这表明信号级联反应,正反馈环和转录因子之间的协同相互作用可以促成大黄素抑制非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞生长的作用^[12]。还有研究表明大黄素可能通过下调切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 和 DNA 修复蛋白 RAD51 同源物 1 (Rad51) 来抑制非小细胞肺癌细胞 (NSCLC) 中的细胞增殖,并且有剂量依赖性,这两种蛋白的下调与 MKK1/2/ERK1/2 通路的失活相关^[13-14]。大黄素可以剂量依赖性地抑制维甲酸 X 受体 α (RXR α) 的同源和异源二聚体反式激活的转录效应,表明大黄素的抗癌活性也可能与 RXR α 信号转导通路的参与有关^[15]。

用白花丹醌 (plumbagin) 处理细胞可以增加细胞内 ROS 的水平,上调 Bax, Bcl-2 同源拮抗剂/杀手 (Bak) 和 CytC 的表达,下调 Bcl-2 的表达,并抑制 NK- κ B 的活化,增加 Caspase-9 和 Caspase-3 的

活化^[16]。

Beta, beta-二甲基丙烯酰紫草素 (DMAS) 在 A549 细胞中诱导细胞持续的 p38 磷酸化, 以剂量和时间依赖性方式抑制细胞生长。DMAS 还可以下调细胞凋亡抑制蛋白-2 (cIAP-2) 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 表达, 并且上调 Bax 和 Bak 在细胞中的表达, 剂量依赖性地诱导细胞凋亡, 导致细胞中线粒体膜电位丧失和 CytC 释放, 并激活 Caspase-9, Caspase-8, Caspase-3, 随后裂解聚腺苷二磷酸核糖基聚合酶 (PARP)^[17]。

大黄酚可以诱导细胞坏死而不是凋亡, 它可以促进 A549 细胞 ROS 和 Ca^{2+} 释放, 降低线粒体膜电位 ($\Delta\Psi_m$) 和三磷酸腺苷的水平, 触发 DNA 损伤, 刺激 CytC 的释放, 但不激活凋亡相关蛋白, 包括 Caspase-3, Caspase-8, 凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1) 和凋亡诱导因子 (AIF)^[18]。

Aurora 激酶 A (AURKA) 是一种致癌基因, 编码丝氨酸-苏氨酸激酶, 调节哺乳动物细胞的有丝分裂过程。丹参酮可以通过上调 miR-32 和其他相关 miRNA 的表达抑制 AURKA 来抑制 NSCLC^[19]。丹参酮 II_A 可抑制 A549 细胞的生长, 诱导 JNK 信号传导的活化并触发由 CytC 的释放介导的 Caspase 级联凋亡^[20]。

通过抑制细胞周期蛋白 D₃, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (Cdk4) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 6 (Cdk6), 大黄酸可以诱导 G₀/G₁ 期阻滞。流式细胞术分析表明, 大黄酸增加了生长停滞和 DNA 损伤诱导基因 153 (GADD153) 和 78 kDa 葡萄糖调节蛋白 (GRP78) 的表达水平, 这两种内质网应激的标志蛋白都促进了 ROS 和 Ca^{2+} 的产生, 诱导了线粒体膜电位的损失 [$\Delta\psi(m)$], 促进了 CytC 从线粒体释放, 促进 Caspase-3 活化并导致细胞凋亡, 同时升高了 p53, p21 和 Bax 的水平, 但降低了 Bcl-2 的水平。表明大黄酸可以通过 Ca^{2+} 依赖性线粒体途径诱导 A549 细胞凋亡^[21]。

胡桃醌可对 A549 细胞产生毒性, 其结构上的 R 部分邻位上的吸电子取代基对于获得更好的活性似乎是必需的^[22]。

芦荟素可能通过 ROS 激活的 MAPK 信号通路诱导 A549 细胞凋亡, 同时增加 p53 磷酸化^[23]。

芦荟大黄素可显著诱导细胞凋亡, 使得核磷酸从细胞核释放到胞浆, 细胞质中胞核蛋白大小和片段数量增加, 活化的 Caspase-3 增加, PARP 剪切增多。还可以增强 ROS 产生, 同时激活 MAPKs, 使

PI3K/Akt 通路失活, 抑制癌细胞增殖^[24-25]。可见芦荟大黄素诱导的失巢凋亡 (anoikis), 与促分裂原活化蛋白 (MAP) 激酶成员的蛋白表达有关^[26]。芦荟大黄素在人肺癌细胞中产生的活性氧可以诱导 DNA 损伤, 使 DNA 修复酶如 8-羟基鸟嘌呤核苷酸酶 (hMTH1), 8-羟基鸟嘌呤糖苷酶 1 (hOGG1) 和 DNA 损伤修复基因脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 (APE) mRNA 的表达减少^[27]。在肺癌细胞 H460 中, 芦荟大黄素通过对细胞骨架的作用诱导失巢凋亡和细胞形态的改变, 可促进蛋白激酶 C (PKC) 的表达, 并且调节 PKC 介导的细胞骨架相关蛋白如 RAS, RHO, p38, 热休克蛋白 27 (HSP27), 局部黏着斑激酶 (FAK), α -辅肌动蛋白和微管蛋白^[28]。这个过程中伴随着内质网应激和线粒体损害, 内质网伴侣分子 HSP70, 150 kDa 氧调节蛋白和蛋白质二硫键异构酶表达增加, ATP 合酶受到抑制, 从而 ATP 水平呈时间依赖性下降^[29]。

沙尔威辛 (salvicine) 可诱导肺癌 A549 细胞中的 DNA 双链断裂, 端粒 DNA 损伤和端粒侵蚀。沙尔威辛可以导致端粒结合蛋白 2 (TRF2) 破坏, 但不依赖于其转录或蛋白酶体介导的降解。因为 TRF2 一方面保护端粒 DNA 和基因组 DNA, 另一方面人炭疽毒素受体 (ATR) 和 TRF2 之间通过在癌症发展过程中感应 DNA 损伤信号传导相互调节, ATR 对端粒侵蚀至关重要, 激活的 ATR 增加沙尔威辛触发的 TRF2 破坏, 而 TRF2 减少又可以增强 ATR 功能^[30]。沙尔威辛仅在高浓度和短期暴露的条件下抑制 A549 细胞中的端粒酶活性。沙尔威辛比其他药物更严重地抑制端粒酶活性。另外在接触 4 h 后, 沙尔威辛不影响 A549 细胞中人端粒酶逆转录酶 (hTERT), 端粒酶相关蛋白 (hTP1) 和人端粒酶 (hTR) mRNA 的表达^[31]。

隐丹参酮在体内可抑制肿瘤形成, 其对肺癌的影响包括生长抑制、细胞周期阻滞和凋亡因子增加^[32]。

隐丹参酮可增加 CD4⁺T 细胞的细胞毒性, 但不能影响 CD8⁺T 细胞的细胞毒性。同时, 隐丹参酮诱导 CD4⁺T 细胞中的 p-JAK2 和 p-STAT4 蛋白表达。可见隐丹参酮通过激活 JAK2/STAT4 途径增加 CD4⁺T 细胞毒性, 抑制 H446 细胞的肿瘤生长^[33]。

SYUNZ-16 能抑制 Akt 的磷酸化, 同时诱导凋亡, 增加膜联蛋白 V (Annexin V) 阳性细胞, 活化的 Caspase-3 和 PARP 片段。此外, SYUNZ-16 以剂量依赖性和时间依赖性方式部分减弱叉头框蛋白 O1

(FKHR)和叉头框蛋白 O3 (FKHRL1)的磷酸化水平,并且导致外源 FKHR 的核积聚增加,并且上调 Bcl-2 样蛋白 11 (Bim)和肿瘤坏死因子受体 1 型相关 DEATH 结构域蛋白 (TRADD)在癌细胞中的 mRNA 表达^[34]。

Dioscoreanone (DN)减缓细胞分裂,并将细胞周期阻滞在 G₂/M 期,导致亚 G₁ 细胞群(凋亡细胞)的剂量和时间依赖性增加,并且随着时间的推移,DN 增加了 A549 细胞中 Bax/Bcl-2,表明其通过线粒体途径诱导细胞凋亡^[35]。

金叉石斛菲醌处理的 A549 细胞显示典型的细胞凋亡特征,包括形态变化和 DNA 片段化。金叉石斛菲醌处理 A549 细胞可引起细胞凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)活性和 ROS 产生增加,引起 JNK 激活,诱导 c-Jun 磷酸化,形成 AP-1 特异性 DNA-蛋白质复合物,使 Bim 表达增加,最终导致 A549 细胞凋亡。在凋亡过程中,金叉石斛菲醌可诱导线粒体膜电位丧失和线粒体凋亡蛋白(包括 Cytoc,第二线粒体衍生的半胱天冬酶激活剂 (Smac)和凋亡诱导因子 (AIF)的释放。此外,金叉石斛菲醌以时间依赖性方式诱导 Akt 失活,用野生型和组成型活化的 Akt 转染 A549 细胞显著抑制金叉石斛菲醌诱导的 Bad 活化和细胞凋亡^[36-37]。

紫丹参参素对肺癌 A-427 细胞系显示出强烈的细胞毒效应^[38]。见表 3。

2.2 诱导自噬 醌类化合物也可以通过作用于 ATG5, LC3 等自噬相关靶点诱导肺癌细胞凋亡,抑制肿瘤生长。

大黄素在 A549 肺癌细胞中可以通过阻断 p53 聚集上调 LC3 的表达,提高自噬水平,使 ATG5 与 p53 聚集体的共聚集发生解离,恢复 p53 功能^[39]。

白花丹醌可以阻滞细胞于 G₂/M 期,并增加 A549 细胞内活性氧的水平。白花丹醌诱导的凋亡与自噬之间存在串扰,白花丹醌通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 途径剂量依赖性地诱导自噬,自噬的抑制或诱导则会增强白花丹醌诱导的细胞凋亡^[40]。

隐丹参酮以浓度和时间依赖性方式诱导细胞内 ROS 的形成,促进 LC3 的表达,诱导自噬,而其自噬会被 N-乙酰半胱氨酸 (NAC), JNK siRNA 和 SP600125 抑制。隐丹参酮 (10 mg·kg⁻¹)在 A549 异种移植裸鼠中显著抑制肿瘤生长,这种作用通过 NAC (50 mg·kg⁻¹)共同处理会完全逆转。总的来说,隐丹参酮可通过激活 JNK 信号通路,增加细胞内 ROS 产生来诱导自噬^[41]。见表 4。

2.3 抗血管生成,抑制肺癌迁移和侵袭 肺癌血管生成增多,促进其迁移和侵袭也是肺癌进展的重要过程,也有一些醌类化合物被发现有抑制血管生成从而阻止肺癌进展的作用。

大黄素通过在 A549 细胞中抑制 P2Y 受体介导的 Ca²⁺增加和 NF-κB 信号传导来抑制 ATP 诱导的增殖、迁移及 EMT^[42]。CXC 趋化因子受体 4 型/基质细胞衍生因子 1 (CXCR4/CXCL12)轴参与促进肿瘤侵袭和转移。大黄素是 CXCR4 表达的新型阻断剂,因此具有治疗转移性癌症的巨大潜力^[43]。

白花丹醌可能通过靶向 IL-6/STAT3 信号通路显著抑制 L9981 和 NL9980 细胞的增殖和侵袭^[44]。另外最近已有研究证明,骨桥蛋白 (OPN)通过黏着斑激酶 (FAK)/Akt/Rho 相关激酶 (ROCK)途径有效抑制肌动蛋白素活性,从而诱导人类非小细胞肺癌细胞的侵袭。而白花丹醌能够有效抑制 OPN 诱导的 ROCK1 表达以及 LIM 激酶 1/2 (LIMK1/2)和肌动蛋白素的磷酸化,并使 OPN 诱导的 FAK 和 Akt 的磷酸化减少,因此白花丹醌能够强烈抑制 OPN 诱导的 A549 细胞和 H1299 细胞的运动和侵袭,在白花丹醌处理的细胞中,OPN 细胞前沿处的板状伪足形成显著降低。在小鼠体内,白花丹醌可有效抑制 OPN 促进的转移性肺定植^[45]。

分子对接分析揭示丹参酮 II_A 可以稳定地对接血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR2)蛋白的激酶域,以其独特的模式与 Cys917 形成 H 键,并与 Val848 形成 π-π 堆积相互作用。表明丹参酮 II_A 可以通过靶向 VEGF/VEGFR2 的蛋白激酶结构域来抑制血管生成^[46]。

三种萘醌衍生物(紫草素、乙酰基紫草素和异丁酰基紫草素)均显著抑制 VEGF 处理的人脐血管内皮细胞 (HUVEC)的迁移,其中紫草素对血管内皮生长因子 (VEGF)生成具有更特异的抑制作用。3 种衍生物可有效下调尿激酶型纤溶酶原激活物 (uPA)的表达,但不抑制其受体 uPAR。紫草素可显著抑制小鼠 LLC 肿瘤生长,而其衍生物的作用相对温和,可见紫草素及其衍生物通过抑制血管生成因子和增殖表现出抗血管生成和抗肿瘤发生作用^[47]。

体内异种移植模型显示金叉石斛菲醌能够抑制肺腺癌微血管形成,此外,结晶紫和毛细血管管形成试验表明,金叉石斛菲醌选择性抑制胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)诱导的人脐血管内皮细胞的管形成,而不影响表皮生长因子的作用。胰岛素样生长

表 3 醌类化合物通过抑制肺癌增殖,诱导凋亡或坏死发挥抗癌效应

Table 3 Anti-cancer effect of quinonoids by inhibiting lung cancer proliferation and inducing apoptosis or necrosis

醌类化合物	细胞株或模型	检测靶点	作用	参考文献
葱贝素	A549 细胞	p38, JNK, ERK1/2	诱导凋亡	[6]
大黄素	A549 细胞	FASL, C-myc	诱导细胞生长抑制和凋亡	[8]
	A549 细胞, H1299 细胞	TRIB3, NF- κ B	诱导凋亡	[9]
	A549 细胞, H1975 细胞	AMPK α , ERK1/2, PPAR γ , IGF1BP1, Sp1	抑制细胞生长	[12]
	A549 细胞, SK-MES-1 细胞	ERCC1, Rad51	抑制细胞增殖	[13]
	A549 细胞	p53, Bax, CytC, Caspase-3	诱导凋亡	[10]
	Anip973 细胞	Caspase-3	诱导凋亡, 阻滞细胞周期	[7]
	H460 细胞	RXR	抑制增殖, 诱导凋亡	[15]
	H1650 细胞, A549 细胞, H520 细胞, H1703 细胞	ERCC1, Rad51, MKK1/2, ERK1/2	诱导细胞毒性	[14]
	A549 细胞	Bcl-2, Bax, ERK, Akt, CytC	诱导凋亡	[11]
白花丹醌	A549, H292 和 H460 细胞	NK- κ B, Caspase-9, Caspase-3, Bcl-2, Bax, Bak, CytC, I κ B	抑制增殖, 诱导凋亡	[16]
Beta, beta-二甲基丙 烯酰紫草素	A549 细胞	p38, Caspase-9, Caspase-8, Caspase-3, PARP, CytC	抑制增殖, 诱导凋亡	[17]
大黄酚	A549 细胞	CytC	抑制增殖, 诱导坏死	[18]
丹参酮 II _A	H1299 细胞, A549 细胞, SPCA-1 细胞, HCC827 细胞, BEAS-2B 细胞	miR-32, AURKA	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞周期	[19]
	A549 细胞	JNK, Caspase-9, Caspase-3, Bax, CytC	诱导凋亡	[20]
大黄酸	A549 细胞	cyclinD ₃ , Cdk4, Cdk6, p53, p21 和 Bax, Caspase-3, cytoC	诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡	[21]
胡桃醌	NCI-H322 and A549	-	诱导细胞毒性	[22]
芦荟素	A549 细胞	p53, cJun/p38, Bcl-2	抑制增殖, 诱导凋亡	[23]
芦荟大黄素	H520, H226, SK-MES-1, H1299	Caspase-3, PARP, Caspase-8 和 Caspase-9, MAPKs 以及 PI3K/Akt	抑制癌细胞增殖, 诱导细胞周期停滞和细胞凋亡	[24]
	H460 细胞	nucleophosmin	诱导凋亡	[25]
	H460 细胞	Caspase, MAPK, anoikis, α -actinin	诱导失巢凋亡	[26]
	H460 细胞	hMTH1, hOGG1, APE	产生活性氧来诱导 DNA 损伤以诱导细胞凋亡	[27]
	H460 细胞	PKC, RHO, p38, HSP27, FAK	诱导细胞死亡	[28]
	H460 细胞	HSP60, HSP70	诱导细胞死亡	[29]
沙尔威辛	A549 细胞	TRF2, γ -H2AX, ATM, ATR, p-p53, Hif1 α	引发 DNA 双链断裂和端粒侵蚀	[30]
	A549 细胞	hTERT, hTTP1, hTR	抑制端粒酶活性	[31]
隐丹参酮	A549 细胞	-	抑制细胞生长和肿瘤形成	[32]
	H446, CD4 ⁺ T 细胞	p-JAK2, p-STAT4	抑制肺肿瘤的细胞生长	[33]
SYUNZ-16 (紫草素 衍生物)	GLC-82 细胞	Caspase-3, PARP, p-GSK3 α/β , p-Akt, p-FKHRL1, TRADD, Bim	抑制增殖, 诱导凋亡	[34]
dioscoreanone	A549 细胞	Bax/Bcl-2, Caspase-3	诱导凋亡	[35]
金叉石斛菲醌	A549 细胞	ASK1, JNK, AP-1, c-Jun, Bim	诱导凋亡	[36]
	A549 细胞	Cyto-c, Smac, AIF, Bad, Bcl-xl, Akt	诱导凋亡	[37]
紫丹参甲素	A-427 细胞	-	诱导细胞毒性	[38]

表 4 醌类化合物诱导肺癌自噬

Table 4 Effect of quinonoids in inducing lung cancer autophagy

醌类化合物	细胞株或模型	检测靶点	作用	参考文献
大黄素	A549 细胞	ATG5, p53, LC3	诱导自噬	[39]
白花丹醌	A549 细胞 H23 细胞	PI3K, Akt, mTOR, p38, LC3I, LC3 II, Beclin1	诱导凋亡和自噬, 阻滞细胞周期	[40]
隐丹参酮	A549 细胞, A549 异种移植裸鼠	LC3-I, p-JNK, LC3-II	诱导细胞自噬, 抑制肿瘤生长	[41]

因子-1 受体 (IGF-1R) 的活性增强与肿瘤血管生成和生长密切相关。金叉石斛菲醌以浓度依赖性方式抑制 HUVECs 的 IGF-1 诱导的迁移与它能够有效

抑制 IGF-1 诱导的 IGF-1R 及其下游信号靶点 (包括细胞外信号调节激酶, Akt, mTOR, p70S6K, 4EBP 和 cyclinD₁) 的活化有关^[48]。见表 5。

表 5 醌类化合物抗血管生成, 抑制肿瘤迁移和侵袭

Table 5 Effect of quinonoids in inhibiting angiogenesis, tumor migration and invasion

醌类化合物	细胞株或模型	检测靶点	作用	参考文献
葱贝素	A549 细胞	P2Y receptors, NF- κ B	抑制 ATP 诱导的增殖, 迁移, EMT	[42]
	A549 细胞	CXCR4, CXCL12, HER2, NF- κ B	抑制细胞迁移和侵袭	[43]
白花丹醌	L9981 和 NL9980 细胞	IL-6, STAT3	抑制细胞增殖和侵袭	[44]
	A549 细胞和 H1299 细胞	FAK, Akt, ROCK1, LIMK1/2, cofilin	抑制细胞迁移和侵袭	[45]
丹参酮 II _A	A549 细胞	VEGF, VEGFR2	抑制增殖, 诱导凋亡, 阻滞细胞周期, 抑制血管生成	[46]
乙酰紫草素	A549 细胞, 小鼠 LLC 肿瘤模型, HUVECS	uPA	抗血管生成, 抗肿瘤发生	[47]
金叉石斛菲醌	A549 细胞	IGF-1R, ERK, Akt, mTOR, p70S6K, 4EBP and cyclinD ₁	抑制血管生成	[48]

2.4 醌类化合物增强其他药物的抗肺癌作用 肺癌细胞对化疗药物产生多药耐药性 (MDR) 是化疗药物效果不理想的一个重要因素, 有很多研究表明中药单体能够多途径多层次地逆转肺癌 MDR, 也是天然来源单体药物高效、低毒、多靶点抗肺癌优势的体现^[49]。醌类化合物在这方面也有一定的研究, 有些醌类化合物可以减毒增效, 逆转肺癌多药耐药。

葱贝素可增强肿瘤坏死因子 (TNF) 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 诱导的 A549 细胞凋亡, 这种协同作用可能是由于调节了 TRAIL 受体介导的凋亡信号转导途径中的多种组分, 包括 TRAILR2, XIAP, 存活素 (survivin), Bcl-2 和细胞 Fas-相关性死亡结构域样白细胞介素-1 β 转换酶抑制蛋白 (c-FLIP)^[50]。葱贝素可以显著增强 TNF- α , 阿霉素, 紫杉醇诱导的凋亡效应^[51]。XIAP 的高表达在调节 H460 细胞的顺铂耐药性中起关键作用, 葱贝素 (XIAP 抑制剂) 或 siRNA 对 XIAP 活性的阻断可以增加 Caspase-3 的活化, 促进顺铂诱导的 H460 细胞死亡^[52]。

Twist, Snail, Slug 促进增殖, 迁移和侵袭并抑制细胞凋亡, 与 Dox 敏感的 H69 细胞相比, H69AR 可诱导 Twist, Snail, Slug 的表达, 而 Dox 与大黄素联用

可有效抑制他们的表达。表明大黄素可以有效地逆转 H69AR 对 Dox 的抗性, 这种效应与抑制 EMT, 细胞增殖, 凋亡, 迁移和侵袭相平行^[53]。Rad51 在同源重组中发挥重要作用, 在化疗或放射线耐受的癌症中 Rad51 高表达。大黄素可通过降低 Rad51 的表达和 ERK1/2 的磷酸化来增强抗肿瘤抗生素丝裂霉素 C (MMC) 介导的细胞毒作用。相反, Rad51 的过表达可以保护肺癌细胞免受大黄素和 MMC 诱导的协同细胞毒作用^[54]。

丹参酮 II_A 通过激活富含脯氨酸的受体样激活转录因子 4 (PERK-ATF4) 途径增加死亡受体 5 (DR5) 和 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 的表达, 还可以下调 STAT3 的磷酸化和 survivin 的表达, 丹参酮 II_A 和 TRAIL 的联合治疗能够降低 TRAIL 抗性, 在 TRAIL 抵抗的细胞系中抑制增殖, 促进凋亡^[55]。丹参酮 II_A 联合环磷酰胺 (CTX) 可下调肺癌组织中 Bel-2 的表达, 上调 Bax 表达, 抑制新生血管形成的肿瘤组织, 并增强免疫功能, 具有显著的抗肿瘤活性^[56]。丹参酮 II_A 联合阿霉素可协同抑制 A549 细胞的迁移, 诱导细胞凋亡并阻滞细胞周期于 S 期和 G₂ 期。联合用药与单药治疗组相比可进一步下调

VEGF, VEGFR2, p-PI3K, p-Akt, Bcl-2 和 Caspase-3 表达。分子对接算法表明,与阿霉素相比,丹参酮 II_A 可以通过氢键和芳香相互作用对接到所有被测蛋白质的活性位点^[57]。

大黄酸赖氨酸盐 (RHL) 和紫杉醇联合处理 NSCLC 细胞系,可显著抑制其增殖。RHL 通过减少 ERK 活性并增加切割的聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 和 Caspase-3 的水平来增强紫杉醇诱导的细胞杀伤^[58]。

在顺铂耐药 A549 细胞中 Nrf2 及其靶基因谷氨酰半胱氨酸合成酶 (GCLC), 谷氨酰半胱氨酸连接酶 (GCLM), 血红素加氧酶-1 (HO-1), 人醌 NADH 脱氢酶 1 (NQO1), 多药耐药相关蛋白 1 (MRP1) 等内源性表达水平明显高于 A549 细胞。隐丹参酮和

顺铂的联合应用可以增强顺铂耐药 A549 细胞对顺铂的敏感性从而导致细胞死亡和凋亡,这种逆转作用可能被 Nrf2 敲除所消除。隐丹参酮还触发了 MAPKs, Akt 和 STAT3 通路等其他一些涉及化疗耐药的信号。隐丹参酮可能作为一种潜在的敏化剂与抗癌药物配合,通过抑制 Nrf2 途径来对抗化疗耐药肺癌^[59]。隐丹参酮还可以通过上调 DR5 来增强 TRAIL 诱导的细胞凋亡,能够将 TRAIL 抗性肺癌 A549 细胞转化为 TRAIL 敏感性细胞。DR5 敲除会抵消隐丹参酮对 TRAIL 应答的增强作用。隐丹参酮诱导的 DR5 上调是 p53 非依赖性的,但依赖于 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP) 的诱导。CHOP 的敲减消除了隐丹参酮诱导的 DR5 表达和 TRAIL 介导的细胞死亡的增强^[60]。见表 6。

表 6 醌类化合物增强其他药物的抗肺癌作用

Table 6 Effect of quinonoids in enhancing anti-lung cancer effect of other drugs

醌类化合物	细胞株或模型	检测靶点	作用	参考文献
葱贝素	A549 细胞	TRAILR2, XIAP, survivin, Bcl-2, c-FLIP	增强 TRAIL 诱导的凋亡	[50]
	H1299 细胞	I κ B α , NF- κ B, PARP	促进 TNF- α 引起的早期凋亡	[51]
	H460 细胞	XIAP, Caspase-3	促进顺铂诱导的凋亡	[52]
大黄素	多药耐药 H69AR 细胞	Twist, Snail, Slug, NF- κ B	逆转 H69AR 对多柔比星的抗性	[53]
	H1703 细胞, A549 细胞	Rad51, ERK1/2	增强抗肿瘤抗生素丝裂霉素 C (MMC) 介导的细胞毒作用	[54]
丹参酮 II A	A549, H596, H1299, Calu-1, H460 细胞	TRAIL, DR5, STAT3, PERK/ATF4, Survivin	增强 TRAIL 诱导的凋亡	[55]
	Lewis 肺癌小鼠	Bax, Bcl-2	联合环磷酸胺抑制新生血管形成, 增强免疫功能	[56]
	A549, PC9 和 HLF 细胞	Caspase-3, Bax, VEGF, VEGFR2, p-PI3K, p-Akt, Bcl-2, Caspase-3	提高阿霉素对非小细胞肺癌的敏感性	[57]
大黄酸	H460 和 A549 细胞	Bcl-2, NF- κ B, PARP, ERK, Caspase-3	增强紫杉醇抑制细胞增殖	[58]
隐丹参酮	A549 细胞	Nrf2, GCLC, GCLM, HO-1, NQO1, MRP1, MAPKs, Akt, STAT3	逆转顺铂耐药	[59]
	A549 细胞	CHOP, TRAIL2 (DR5)	增强 TRAIL 诱导的凋亡	[60]

3 讨论与展望

醌类化合物的抗肺癌效应是多途径的,涉及癌症进展的许多通路 (图 1),在促进肺癌细胞凋亡,抑制肿瘤增殖迁移,增强抗肿瘤药物的药效等方面都有所阐明,具有广泛的应用前景。

醌类化合物的抗肺癌作用与其抗炎抗菌抗氧化特性密切相关,肿瘤的炎症微环境是一个正气亏虚、邪气盛实的环境。炎症刺激对癌症有诱发和促进作

用,干预肿瘤炎症微环境则可以重塑免疫,增强肿瘤细胞杀伤,抑制肿瘤,比如阳和汤能够调控一系列的炎症因子 IL-10, TNF- α 等逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态,促进肿瘤细胞的凋亡^[61]。NF- κ B 通路的持续活化会引起抗凋亡基因 Bcl-2 的表达升高,上调增殖相关蛋白如 CDK1, CDK2 的表达,促进细胞周期以促进细胞增殖,同时还会引起 MMPs 的表达上调,降解细胞外基质,以利于癌症细胞的局部浸

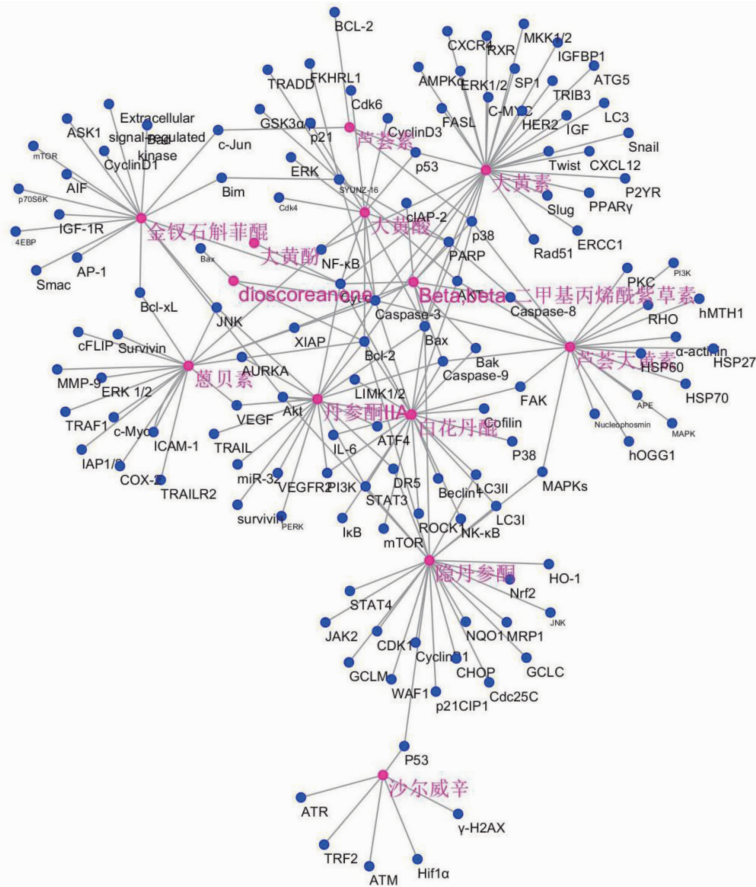


图 1 部分抗肺醌类化合物作用靶点网络

Fig.1 Some targeted network map of anti-pneumonitis quinonoids

润^[62-67]。NF- κ B 通路的活化还会上调血管生成相关因子如 VEGF 的表达,促进癌症的迁移与侵袭^[68-69]。NACHT, LRR 和 PYD 结构域蛋白 3 (NLRP3)炎症小体更能促进肿瘤的形成、侵袭、转移,而 NLRP3 激活的关键元素之一是 ROS 的产生^[70]。而 Nrf2 通路可以产生解毒和抗氧化作用^[71]。醌类化合物对这些通路的调节,可能是其抗肺癌作用的主要机制。已有研究中大黄素、大黄酸、茵陈素都能够抑制 NF- κ B 炎症通路的活性,而隐丹参酮可以通过激活 Nrf2 通路发挥抗癌作用。

这些醌类化合物来源的中药大部分有泻下、活血或者养阴的功效,可能也是其发挥抗炎作用,恢复氧化和抗氧化平衡的重要因素,尤其是茵陈类化合物在泻下药中分布较广,如大黄、芦荟、番泻叶、拳参等中都含有大量的茵陈类化合物。肺与大肠相表里,这些药物可能通过作用于肠发挥调节肺脏功能的作用。

不同醌类化合物虽然有相似的结构,同属于一个大类,但是作用各有不同,通过研究结构的差别与不同作用之间的关系是一个可以考虑的方向。这也

有助于发掘复方中某一类化合物的协同作用,或者辅助作用,以利于阐明中医理论中相使或相佐的实验机制依据。

醌类化合物在植物界分布比较广泛,除了研究报道比较多的类型,还有很多新型的醌类化合物在不断被发现,在抗非小细胞肺癌中的应用还属于未知,可以进行更全面的研究。癌症本属正虚邪实,醌类化合物在祛邪当中对致癌物的抑制作用,以及同时对免疫系统的调节比如 NK 细胞, T 细胞等免疫细胞的免疫调控作用等都有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
 [2] Orlikova B, Legrand N, Panning J, et al. Anti-inflammatory and anticancer drugs from nature [J]. Cancer Treat Res, 2014, 159(159):123-143.
 [3] 赵泰,吴寿金,秦永祺,等. 现代中草药成分化学 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:140-178.
 [4] 董建勇. 天然药物化学 [M]. 杭州:浙江大学出版社, 2011:129-149.

- [5] Asche C. Antitumour quinones [J]. Mini Rev Med Chem, 2005, 5(5) :449-467.
- [6] Avisetti D R, Suresh B K, Kalivendi S V. Activation of p38/JNK pathway is responsible for embelin induced apoptosis in lung cancer cells; transitional role of reactive oxygen species [J]. PLoS One, 2014, 9 (1) :e87050.
- [7] LI J N, LV F Z, XIAO J L. Effects of emodin on proliferation cycle and apoptotic gene of human lung adenocarcinoma cell line Anip 973 [J]. Chin J Integrat Chin West Med, 2006, 26(11) :1015-1017,1020.
- [8] LI W Y, Ng Y F, ZHANG H, et al. Emodin elicits cytotoxicity in human lung adenocarcinoma A549 cells through inducing apoptosis [J]. Inflammopharmacology, 2014, 22(2) :127-134.
- [9] SU J, YAN Y, QU J, et al. Emodin induces apoptosis of lung cancer cells through ER stress and the TRIB3/NF- κ B pathway [J]. Oncol Rep, 2017, 37 (3) : 1565-1572.
- [10] LAI J M, CHANG J T, WEN C L, et al. Emodin induces a reactive oxygen species-dependent and ATM-p53-Bax mediated cytotoxicity in lung cancer cells [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 623(1/3) :1-9.
- [11] SU Y T, CHANG H L, Shyue S K, et al. Emodin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through a reactive oxygen species-dependent mitochondrial signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(2) :229-241.
- [12] TANG Q, WU J, ZHENG F, et al. Emodin increases expression of insulin-like growth factor binding protein 1 through activation of MEK/ERK/AMPK and interaction of PPAR and Sp1 in lung cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 41(1) :339-357.
- [13] HE L, BI J J, GUO Q, et al. Effects of emodin extracted from Chinese herbs on proliferation of non-small cell lung cancer and underlying mechanisms [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(4) :1505-1510.
- [14] Ko J C, SU Y J, LIN S T, et al. Suppression of ERCC1 and Rad51 expression through ERK1/2 inactivation is essential in emodin-mediated cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(4) :655-664.
- [15] HE F L, WANG L, ZHANG X K, et al. Emodin induces apoptosis of cancer cells and inhibits retinoid X receptor transcriptional activity [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2008, 43(4) :350-355.
- [16] XU T P, SHEN H, LIU L X, et al. Plumbagin from Plumbago Zeylanica L induces apoptosis in human non-small cell lung cancer cell lines through NF- κ B inactivation [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14 (4) :2325-2331.
- [17] WANG H B, MA X Q. β , β -Dimethylacrylshikonin induces mitochondria-dependent apoptosis of human lung adenocarcinoma cells *in vitro* via p38 pathway activation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1) :131-138.
- [18] NI C H, YU C S, LU H F, et al. Chrysophanol-induced cell death (necrosis) in human lung cancer A549 cells is mediated through increasing reactive oxygen species and decreasing the level of mitochondrial membrane potential [J]. Environ Toxicol, 2014, 29 (7) : 740-749.
- [19] MA Z L, ZHANG B J, WANG D T, et al. Tanshinones suppress AURKA through up-regulation of miR-32 expression in non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(24) :20111-20120.
- [20] ZHANG J, WANG J, JIANG J Y, et al. Tanshinone II_A induces cytochrome c-mediated Caspase cascade apoptosis in A549 human lung cancer cells via the JNK pathway [J]. Int J Oncol, 2014, 45(2) :683-690.
- [21] Hsia T C, YANG J S, CHEN G W, et al. The roles of endoplasmic reticulum stress and Ca²⁺ on rhin-induced apoptosis in A-549 human lung cancer cells [J]. Anticancer Res, 2009, 29(1) :309-318.
- [22] ZHANG X B, ZOU C L, DUAN Y X, et al. Activity guided isolation and modification of juglone from *Juglans regia* as potent cytotoxic agent against lung cancer cell lines [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15 (1) :1-8.
- [23] WAN L, ZHANG L, FAN K, et al. Aloin promotes A549 cell apoptosis via the reactive oxygen species - mitogen activated protein kinase signaling pathway and p53 phosphorylation [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (5) :5759-5768.
- [24] WU Y Y, ZHANG J H, GAO J H, et al. Aloe-emodin (AE) nanoparticles suppresses proliferation and induces apoptosis in human lung squamous carcinoma via ROS generation *in vitro* and *in vivo* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(3) :601-607.
- [25] LI H Z, WU C H, CHANG S P. Release of nucleophosmin from the nucleus; involvement in aloe-emodin-induced human lung nonsmall carcinoma cell apoptosis [J]. Int J Cancer, 2004, 113(6) :971-976.
- [26] Lee H Z, YANG W H, Hour M J, et al. Photodynamic activity of aloe-emodin induces resensitization of lung cancer cells to anoikis [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 648(1/3) :50-58.
- [27] Lee H Z, Lin C J, YANG W H, et al. Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells [J]. Cancer Lett, 2006, 239(1) :55-63.

- [28] CHANG W T, YOU B J, YANG W H, et al. Protein kinase C delta-mediated cytoskeleton remodeling is involved in aloe-emodin-induced photokilling of human lung cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9): 3707-3713.
- [29] LAI M Y, HOU M J, Wingcheung L H, et al. Chaperones are the target in aloe-emodin-induced human lung nonsmall carcinoma H460 cell apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 573(1/3):1-10.
- [30] ZHANG Y W, ZHANG Z X, MIAO Z H, et al. The telomeric protein TRF2 is critical for the protection of A549 cells from both telomere erosion and DNA double-strand breaks driven by salvicine [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 73(3):824-832.
- [31] LIU W J, ZHANG Y W, SHEN Y, et al. Telomerase inhibition is a specific early event in salvicine-treated human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323(2):660-667.
- [32] CHEN L, WANG H J, XIE W, et al. Cryptotanshinone inhibits lung tumorigenesis and induces apoptosis in cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6):2447-2452.
- [33] MAN Y, YANG L, ZHANG D, et al. Cryptotanshinone inhibits lung tumor growth by increasing CD4⁺ T cell cytotoxicity through activation of the JAK2/STAT4 pathway [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5):4094-4098.
- [34] DENG R, TANG J, XIE B, et al. SYUNZ-16, a newly synthesized alkannin derivative, induces tumor cells apoptosis and suppresses tumor growth through inhibition of PKB/Akt kinase activity and blockade of Akt/FOXO signal pathway [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 220-229.
- [35] Hansakul P, Aree K, Tanuchit S, et al. Growth arrest and apoptosis via Caspase activation of dioscoreanone in human non-small-cell lung cancer A549 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1):413.
- [36] KUO C T, CHEN B C, YU C C, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 mediates denbinobin-induced apoptosis in human lung adenocarcinoma cells [J]. *J Biomed Sci*, 2009, 16(1):43.
- [37] KUO C T, Hsu M J, CHEN B C, et al. Denbinobin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells via Akt inactivation, Bad activation, and mitochondrial dysfunction [J]. *Toxicol Lett*, 2008, 177(1):48-58.
- [38] Mothana R A, Jansen R, Gruenert R, et al. Antimicrobial and cytotoxic abietane diterpenoids from the roots of *Meriandera benghalensis* (Roxb.) Benth [J]. *Pharmazie*, 2009, 64(9):613-615.
- [39] Haque E, Kamil M, Irfan S, et al. Blocking mutation independent p53 aggregation by emodin modulates autophagic cell death pathway in lung cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96: 90-95.
- [40] LI Y C, HE S M, HE Z X, et al. Plumbagin induces apoptotic and autophagic cell death through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2): 239-259.
- [41] HAO W, ZHANG X, ZHAO W, et al. Cryptotanshinone induces pro-death autophagy through JNK signaling mediated by reactive oxygen species generation in lung cancer cells [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(5):593-600.
- [42] WANG X, LI L, GUAN R, et al. Emodin inhibits ATP-induced proliferation and migration by suppressing P2Y receptors in human lung adenocarcinoma cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4):1337-1351.
- [43] Ok S, Kim S M, Kim C, et al. Emodin inhibits invasion and migration of prostate and lung cancer cells by downregulating the expression of chemokine receptor CXCR4 [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(5):768-778.
- [44] YU T, XU Y Y, ZHANG Y Y, et al. Plumbagin suppresses the human large cell lung cancer cell lines by inhibiting IL-6/STAT3 signaling *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 55:290-296.
- [45] KANG C G, Im E, LI H J, et al. Plumbagin reduces osteopontin-induced invasion through inhibiting the Rho-associated kinase signaling pathway in A549 cells and suppresses osteopontin-induced lung metastasis in BalB/c mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(9): 1914-1918.
- [46] XIE J, LIU J, LIU H, et al. The antitumor effect of tanshinone II A on antiproliferation and decreasing VEGF/VEGFR2 expression on the human non-small cell lung cancer A549 cell line [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2015, 5(6):554-563.
- [47] LI H J, LI H J, Magesh V, et al. Shikonin, acetylshikonin, and isobutyrylshikonin inhibit VEGF-induced angiogenesis and suppress tumor growth in lewis lung carcinoma-bearing mice [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008, 128(11):1681-1688.
- [48] Tsai A C, PAN S L, LAI C Y, et al. The inhibition of angiogenesis and tumor growth by denbinobin is associated with the blocking of insulin-like growth factor-1 receptor signaling [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 22(7):625-633.
- [49] 李元滨, 林丽珠. 中药多靶点逆转肺癌多药耐药机制研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(8): 232-236.
- [50] JIANG L, HAO J L, JIN M L, et al. Effect of Embelin

- on TRAIL receptor 2 mAb-induced apoptosis of TRAIL-resistant A549 non-small cell lung cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(10):6115-6120.
- [51] Ahn K S, Sethi G, Aggarwal B B. Embelin, an inhibitor of X chromosome-linked inhibitor-of-apoptosis protein, blocks nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) signaling pathway leading to suppression of NF-kappaB-regulated antiapoptotic and metastatic gene products [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 71(1):209-219.
- [52] CHENG Y J, JIANG H S, Hsu S L, et al. XIAP-mediated protection of H460 lung cancer cells against cisplatin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1/3):75-84.
- [53] YUAN Y, LIAO Q, XUE M, et al. Emodin: one main ingredient of Shufeng Jiedu capsule reverses chemoresistance of lung cancer cells through inhibition of EMT [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3):1063-1072.
- [54] SU Y J, Tsai M S, KUO Y H, et al. Role of Rad51 down-regulation and extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 inactivation in emodin and mitomycin C-induced synergistic cytotoxicity in human non-small-cell lung cancer cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(4):633-643.
- [55] Kim E O, KANG S E, Im C R, et al. Tanshinone II_A induces TRAIL sensitization of human lung cancer cells through selective ER stress induction [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5):2205-2221.
- [56] LI Q, HU K, TANG S, et al. Anti-tumor activity of tanshinone II_A in combined with cyclophosphamide against Lewis mice with lung cancer [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(11):1062-1065.
- [57] XIE J, LIU J H, LIU H, et al. Tanshinone II_A combined with adriamycin inhibited malignant biological behaviors of NSCLC A549 cell line in a synergistic way [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):899.
- [58] ZHEN Y Z, GANG H U, ZHAO Y F, et al. Synergy of Taxol and rhein lysinate associated with the downregulation of ERK activation in lung carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2):525-528.
- [59] XIA C, BAI X, HOU X, et al. Cryptotanshinone reverses cisplatin resistance of human lung carcinoma A549 cells through down-regulating Nrf2 pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2):816-824.
- [60] Tse A K, Chow K Y, Cao H H, et al. The herbal compound cryptotanshinone restores sensitivity in cancer cells that are resistant to the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(41):29923-29933.
- [61] 田同德,杨峰,岳立云,等. 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子, Treg, MDSCs 水平的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(22):160-164.
- [62] Zaynagetdinov R, Stathopoulos G T, Sherrill T P, et al. Epithelial nuclear factor- κ B signaling promotes lung carcinogenesis via recruitment of regulatory T lymphocytes [J]. *Oncogene*, 2012, 31(26):3164-3176.
- [63] Davies A M, Jr L P, Mack P C, et al. Incorporating bortezomib into the treatment of lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15):4647-4651.
- [64] YANG L, ZHOU Y, LI Y, et al. Mutations of p53 and KRAS activate NF- κ B to promote chemoresistance and tumorigenesis via dysregulation of cell cycle and suppression of apoptosis in lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(2):520-526.
- [65] ZHANG L, RUAN J, YAN L, et al. Xanthatin induces cell cycle arrest at G2/M checkpoint and apoptosis via disrupting NF- κ B pathway in A549 non-small-cell lung cancer cells [J]. *Molecules*, 2012, 17(4):3736-3750.
- [66] Hyunkyung L, Jong-Shu K, Euikyung K. Fucoidan from seaweed fucus vesiculosus inhibits migration and invasion of human lung cancer cell via PI3K-Akt-mTOR pathways [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50624.
- [67] ZENG Q, LI S, ZHOU Y, et al. Interleukin-32 contributes to invasion and metastasis of primary lung adenocarcinoma via NF-kappaB induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression [J]. *Cytokine*, 2014, 65(1):24-32.
- [68] CHENG X, GU J, ZHANG M, et al. Astragaloside IV inhibits migration and invasion in human lung cancer A549 cells via regulating PKC- α -ERK1/2-NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1):304-313.
- [69] GAO P, GAO Y J, LIANG H L. Effect of NF- κ B inhibitor PDTC on VEGF and endostatin expression of mice with Lewis lung cancer [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(3):220-224.
- [70] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3):210-215.
- [71] Agnieszka L, Milena D, Elzbieta P, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17):3221-3247.

[责任编辑 张丰丰]