

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.15.001

中药调控 Nrf2 通路发挥肿瘤放疗增敏作用的研究进展*

王松^{1,2}, 王婷^{1,2}, 蒋刚^{1,2△}

(1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省肿瘤医院药理学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨中药成分通过调控 Nrf2 通路实现肿瘤放疗增敏作用的研究进展。方法 以“Nrf2”“放疗增敏”“Radiosensitivity”“中药”“Traditional Chinese Medicine(TCM)”等为关键词检索 PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献,检索时间为2012年1月至2019年4月。对中药通过调控 Nrf2 通路实现肿瘤放疗增敏进行综述。结果与结论 鸦胆子苦醇、异甘草素、高山金莲花素、染料木黄酮、表没食子儿茶素没食子酸酯5种中药成分可通过调控 Nrf2 通路实现肿瘤放疗增敏,但目前的研究局限于细胞层面,缺乏以动物整体为对象的研究。

关键词: Nrf2; 活性氧; 放疗治疗增敏; 中药; 肿瘤

中图分类号: R932; R285.5; R273

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)15-0001-05

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Regulating Nrf2 Pathway to Enhance Sensitization Effect of Tumor Radiotherapy

WANG Song^{1,2}, WANG Ting^{1,2}, JIANG Gang^{1,2}

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610054; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the research progress of traditional Chinese medicine(TCM) regulating Nrf2 pathway to enhance sensitization effect of tumor radiotherapy. **Methods** With "Nrf2" "radiosensitivity" "Traditional Chinese Medicine(TCM)" as the keywords, the relevant literature in the database of PubMed, CNKI, Wangfang and so on from January 2012 to April 2019 were retrieved. The TCM to enhance radiosensitivity of tumors by regulating Nrf2 pathway was reviewed. **Results and Conclusion** These five components in TCM, i. e., "brusatol" "isoliquiritigenin" "alpinumisoflavone" "genistein" and "epigallocatechin-3-gallate", can enhance the radiosensitivity of tumors by regulating Nrf2 pathway. However, the current research is limited to the cellular level, and there is a lack of studies on the whole animal.

Key words: Nrf2; reactive oxygen species; radiosensitivity; traditional Chinese medicine; tumor

Keap1 - Nrf2 - ARE 是细胞存活的重要防御机制之一,其主要功能是通过诱导多种基因的转录来激活细胞的抗氧化反应,从而抵抗细胞内外的各种损伤,如氧化应激、炎症反应和外来异物的损害^[1]。研究发现,Nrf2 的激活不仅能提高正常细胞的生存能力,还有助于肿瘤细胞对放化疗的抵抗。肿瘤细胞中 Nrf2 的累积可帮助其抵抗化学治疗(简称化疗)和放射治疗(简称放疗)所产生的氧化应激损伤,导致癌症治疗效率下降,甚至导致治疗失败^[2]。据报道,肿瘤细胞通过异常激活 Nrf2 信号通路实现放疗抵抗^[3-5]。目前尚无关于 Nrf2 抑制剂在临床使用或正在进行临床试验的相关报道,不过已发现一些中药成分可通过调控 Nrf2 达到放疗增敏的效果。本研究中讨论了肿瘤细胞放疗抵抗发生机制及 Nrf2 与放疗增敏的关系,同时总结了中药有效成分通过调控 Nrf2 通路达到放疗增敏效果的最新研究。

1 肿瘤细胞放疗抵抗的发生机制

放疗抵抗机制的形成通常由多个因素综合导致。肿

瘤干细胞内活性氧(ROS)清除剂的上调使得细胞内 ROS 浓度降低,导致细胞的 DNA 损伤修复能力增强,降低放射敏感性^[6]。在放疗抵抗的相关研究中,发现肿瘤细胞内大量出现抗氧化酶过度表达的现象,阻断这些抗氧化防御机制可有效增强放射敏感性,促进肿瘤细胞凋亡^[7]。因此,细胞中用于维持其氧化还原平衡的天然抗氧化系统与放疗抵抗密切相关。

2 Nrf2 在肿瘤放疗增敏中的作用

2.1 Nrf2 信号通路概述

Nrf2 属 CNC(Cap“n”Collar)家族的核转录因子,在保护细胞免受氧化应激和电离损伤中起重要作用^[8]。一个完整的 Nrf2 通路由 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)、Nrf2 及 ARE 3 个部分构成。

Nrf2 由 7 个结构域组成(详见图 1),依次命名为 Neh1 至 Neh7。Nrf2 通过 ARE 可调控 200 多种基因的表达,其中大部分基因都用于编码解毒、抗氧化等^[9]。Keap1 属 BTB - Kelch 蛋白家族,包括 5 个主要功能域,

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金[81703922];中华医学会临床药学会吴阶平医学基金[320.6750.19090-28]。

第一作者:王松,男,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)958899784@qq.com。

△通信作者:蒋刚,男,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)jiang379@139.com。

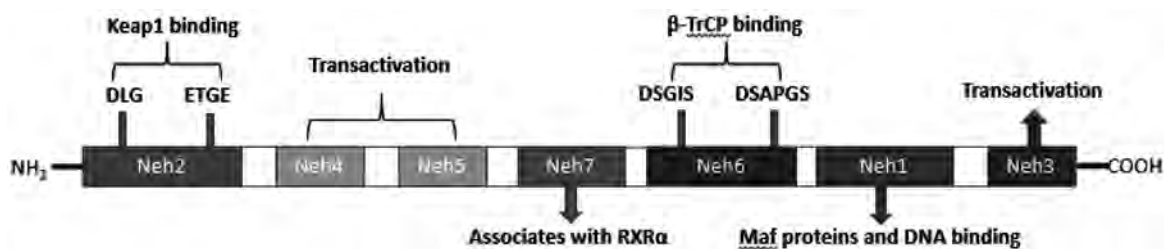


图1 Nrf2 功能结构域示意图

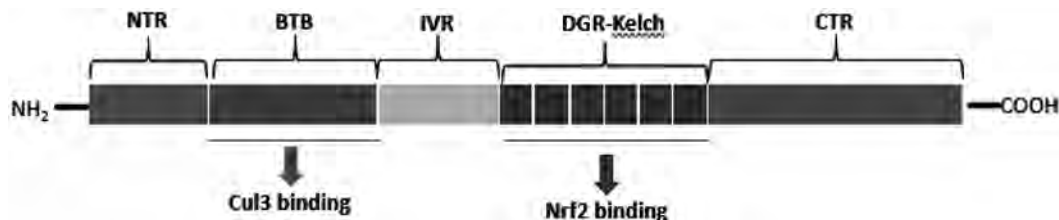


图2 Keap1 功能结构域示意图

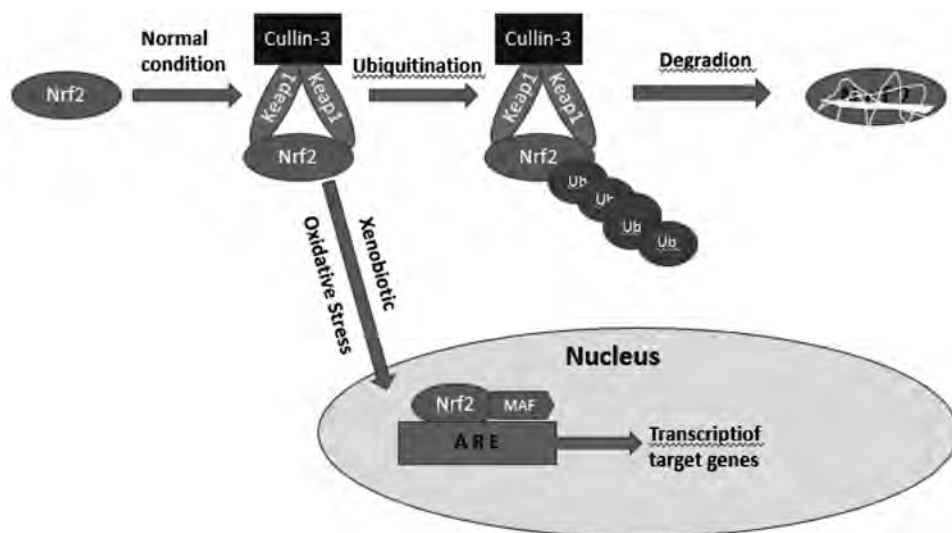


图3 Nrf2 信号通路调控机制图

详见图2。Keap1 是 Nrf2 主要的细胞内调节因子,在稳态条件下,Nrf2 与细胞质中的 Keap1 偶联以进行泛素化,随后通过蛋白酶体降解,以此维持在较低水平。当受到异生物质或氧化应激物刺激时,这种偶联作用消失,Nrf2 在几种蛋白激酶磷酸化作用下,发生核转移,进入细胞核内,随后与 Maf 蛋白结合,再与 ARE 结合,激活其下游靶基因中 II 相解毒酶和抗氧化酶的表达^[10-11]。详见图3。

2.2 肿瘤细胞中 Nrf2 与放疗增敏的关系

肿瘤细胞中 Nrf2 的异常激活导致其下游抗氧化酶表达增加,使其抵抗氧化应激的能力相较于正常细胞大幅增加,ROS 的清除能力增强;同时,Nrf2 还可使 DNA 的损伤修复能力增强。这 2 种都是肿瘤细胞产生放疗抗性的主要机制,故调控肿瘤细胞中异常激活的 Nrf2 及其下游基因的表达可达到放疗增敏的效果。

参与肿瘤细胞中 Nrf2 活化的途径至少有 4 种:1)体

细胞内 Nrf2,Keap1,Cul3 基因的突变,在肿瘤细胞中引起异常的 Nrf2 活化;2)Keap1 基因的表观沉默导致 Keap1 的下调和 Nrf2 上调;3)与 Keap1 相互作用蛋白的积累,如 p62/Sqstm1 和 p21 可阻断 Nrf2 和 Keap1 的结合,从而导致 Nrf2 积累;4)通过富马酸盐等代谢物对半胱氨酸的修饰,影响 Keap1 活性并导致 Nrf2 积累^[12]。Nrf2 异常激活后,再通过 ARE 上调相关抗氧化酶的表达,从而肿瘤细胞内 ROS 的清除增加,减轻放疗对肿瘤细胞的杀伤。且抑制肿瘤细胞中过表达的 Nrf2 及其所介导的抗氧化防御系统,可达到放疗增敏的效果,使肿瘤细胞经放疗后凋亡增加^[13]。

Nrf2 与 8-氧鸟嘌呤 DNA 糖基化酶(OGG1)基因和 53PB1 近端启动子中的 ARE 结合,从而增加 DNA 修复蛋白的表达,使肿瘤细胞中 DNA 的损伤修复增强^[14]。在 MCF-7 和 A549 肿瘤细胞中也发现,抑制 Nrf2 会导致 DNA 的修复能力明显降低,且其修复能力并不依赖于 ROS^[15]。

表1 可通过调节 Nrf2 信号通路实现放疗增敏的中药有效成分

中药有效成分	调节机制	作用效果	参考文献
鸦胆子苦醇(brusatol)	抑制 Nrf2 的表达,从而促进细胞内 ROS 的产生,达到放疗增敏的效果	A549 细胞放疗增敏	[17]
异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)	通过增强 Keap1 的表达水平,从而抑制 Nrf2 的抗氧化途径,最终通过干扰氧化还原状态诱导氧化应激	增加 HepG2 细胞的放疗敏感性	[18-19]
高山金莲花素(alpinumisoflavone, AIF)	通过抑制 Nrf2 及其下游因子 NQO-1 和 HO-1 的表达,从而增加辐射诱导的 ESCC 细胞中 ROS 的产生	增加 ESCC 细胞的放疗敏感性	[20]
染料木黄酮(genistein)	通过降低 Keap1 启动子区域的甲基化,导致 Keap1 表达增加,从而抑制 Nrf2 的表达,导致 ROS 的上调	A549 细胞放疗增敏	[21]
表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG)	通过增加 Nrf2 的核转移,以及肿瘤细胞内线粒体自噬	CRC 细胞放疗增敏	[22]

3 中药经 Nrf2 调控在肿瘤放疗增敏中的作用

在肿瘤治疗中,中药与化疗、放疗或靶向治疗相结合可提高疗效,减少相关不良反应及并发症的发生,改善患者的生活质量,延长生存时间^[16]。可通过调控 Nrf2 通路实现放疗增敏的几种中药有效成分及其作用机制分别见表1和图4。

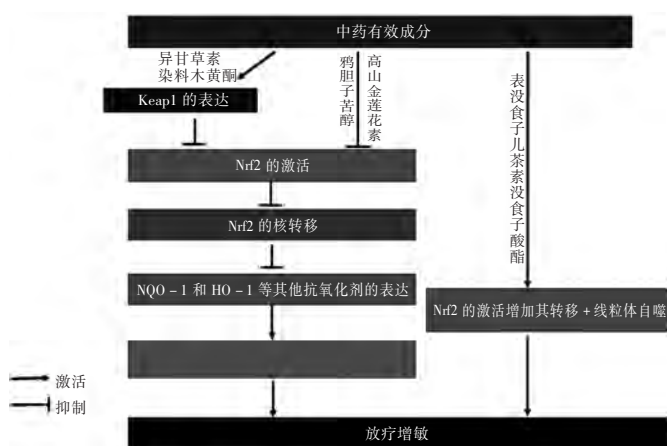


图4 中药有效成分调控 Nrf2 实现放疗增敏作用机制简图

鸦胆子苦醇:鸦胆子苦醇是鸦胆子中的苦木内酯类化合物,药理活性广泛,包括抗肿瘤、抗疟疾、抗炎、抗病毒和杀虫活性^[23]。SUN 等^[17]的研究结果表明,鸦胆子苦醇在增加 A549 细胞放疗敏感的试验中,用 80 nmol 鸦胆子苦醇处理 4 h + 6 Gy 照射联合处理组,细胞中 ROS 水平比对照组增加 1.8 倍,DNA 损伤加重,Nrf2 的蛋白表达水平比照射组显著降低($P < 0.05$),细胞增殖速率明显减缓($P < 0.01$)。可见,鸦胆子苦醇可使暴露于辐射后 A549 细胞中 Nrf2 的积累减少,从而使细胞中 ROS 水平升高,DNA 损伤增强,达到放疗增敏的效果。

异甘草素 (ISL):是甘草的提取物,其在体内外均可显著上调 Nrf2 及其下游基因的表达,且随着 ISL 使用剂量的增多,Nrf2 蛋白表达增多^[24-25],表明 ISL 对 Nrf2 具有诱导作用。但 SUN 等^[18]发现,ISL 可通过干扰氧化还原状态,从而提高 HepG2 细胞的放射敏感性;其中涉及 Nrf2 的下调,使 HepG2 细胞内 ROS 增加,引起其氧化应激对细胞的损伤增加,从而导致放疗增敏。LIU 等^[9]发现,经过 10 $\mu\text{g/mL}$ ISL 处理 6 h 后的 HepG2 细

胞选择性地增强了 Keap1 的转录和表达,使 Keap1 有效诱导 Nrf2 的泛素化降解,抑制 Nrf2 向细胞核的转移,导致 Nrf2 下游基因表达降低,Nrf2 依赖性抗氧化系统被抑制,细胞内 ROS 增加;且经过 10 $\mu\text{g/mL}$ ISL 6 h + 4 Gy 照射联合处理可显著增加 HepG2 细胞凋亡及其克隆形成率($P < 0.05$)。可见,ISL 通过增加 Keap1 表达抑制 Nrf2 抗氧化途径,最终通过对氧化还原状态的干扰诱导氧化应激,从而使 HepG2 细胞在体内外的放射敏感性均增强,表明 ISL 具有放疗增敏效果。

高山金莲花素 (AIF):也称为猫尾草异黄酮,是一种从毛茛鱼藤中提取的黄酮类化合物,具有多种药理作用,包括抗动脉粥样硬化、抗菌等^[26]。猫尾草主要分布于我国的广西、贵州、云南。ZHANG 等^[20]研究了 AIF 在食管鳞状细胞癌放疗中的作用,发现 5 μm AIF 24 h + 6 Gy 照射联合处理后可显著抑制食管鳞状癌细胞中 Nrf2 及其下游基因 HO-1 和 NQO-1 的表达,诱导细胞内 ROS 增多,使 DNA 损伤加重,细胞凋亡增加($P < 0.01$);在敲除 Nrf2 基因后发现,用 AIF + 照射处理后并未显著增加癌细胞中的 ROS,与 Nrf2 未敲除细胞中 ROS 的水平相似,且敲除 Nrf2 后的 AIF 失去了放疗增敏作用。动物实验结果显示,AIF 20 mg/kg + 2 Gy 照射联合处理后,体内形成的肿瘤质量显著小于对照组($P < 0.01$)。可见,AIF 通过抑制 Nrf2 及其下游基因 NQO-1 和 HO-1 的表达,从而增加辐射诱导的 ESCC 细胞中 ROS 的产生,达到放疗增敏的效果。

染料木黄酮:是一种具有多种生物活性的天然异黄酮,主要存在于豆科植物中,药理作用主要有抗炎、抗血管生成和抗癌活性^[27]。LIU 等^[21]研究发现,染料木黄酮可选择性地对非小细胞肺癌 (NSCLC) A549 细胞显示放射增敏作用,但其对正常肺成纤维细胞 MRC-5 无作用。研究发现,10 μm 染料木黄酮经 48 h + 4 Gy 照射后降低了 A549 细胞 Keap1 启动子区域的甲基化水平,导致其 mRNA 表达增加,有效抑制 Nrf2 向细胞核的转移,进而抑制 Nrf2 依赖性抗氧化酶的表达,使得细胞内 ROS 上调,对细胞的损伤加重,细胞中 NQO1 蛋白的表达被显著抑制($P < 0.01$)。两者联合处理后,A549 细胞存活分

数、生长速度均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。可见,染料木黄酮可通过抑制 Keap1 启动子区域的甲基化,进一步抑制 Nrf2 及其下游基因的表达,从而导致其对 NSCLC 的 A549 细胞实现放疗增敏作用。

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG):是绿茶中的主要多酚物质,属黄烷醇类,具有强抗氧化性和抗癌性,在癌症的预防、发生和发展过程都有治疗作用^[28]。ENKHBAT 等^[22]报道指出,EGCG 通过 Nrf2 信号通路使结肠癌细胞达到放疗增敏的效果。12.5 μmol EGCG 经 24 h + 2 Gy 照射联合治疗后,结肠癌细胞 HCT116 的克隆形成率显著降低 ($P < 0.05$),联合处理后细胞自噬及凋亡相关的 mRNA 和蛋白(LC-3 及 caspase-9 mRNA)表达水平增加,由于 Nrf2-Keap1-P62 通路所促进的细胞自噬是维持细胞稳定状态的一个基本降解机制。细胞自噬中的线粒体自噬在肿瘤微环境中,通过清除肿瘤细胞中功能失调的线粒体可发挥抗肿瘤作用。可见,EGCG 和放疗联合治疗可诱发肿瘤细胞中的线粒体自噬,从而导致肿瘤细胞的凋亡。

其他潜在增敏药物:克罗昔元是从牛角瓜中提取出来的,可抑制 Nrf2 及其驱动的抗氧化剂分子 NQO-1 的表达,使 A549 细胞实现放疗增敏^[29]。栗子叶提取物或可通过抑制 Nrf2 增加乳腺癌 CSCs 对抗癌药紫杉醇的敏感性,实验发现其可显著降低 MCF-7 来源的 CSC 中 Nrf2 的核转移和抗氧化酶蛋白的表达^[30]。常春藤皂苷元是从常春藤叶中提取的三萜类化合物,可抑制 Nrf2-ARE 途径,并激活头颈癌细胞中的 P53,从而增强 ROS 产生,并促进谷胱甘肽耗竭,诱导耐药头颈癌细胞的凋亡^[31]。铃兰毒苷是类洋地黄化合物,最新研究发现,其对 Nrf2/ARE 有抑制作用,且其抑制机理不是通过转录介导的,而是通过蛋白水解调节的^[32]。汉黄芩素来自于药用植物黄芩,黄芩广泛用于治疗各种疾病,包括炎症、过敏反应、肿瘤、腹泻等,能减少 Nrf2 的核转移,提高细胞内 ROS 水平,进而杀死肿瘤细胞^[33],其主要通过减少 Nrf2 mRNA 转录下调 Nrf2 表达^[34]。

4 小结

中药是肿瘤辅助治疗的重要组成部分,已进行的基础和临床研究表明,中药在抑制肿瘤进展,提高放疗、化疗、靶向治疗的敏感性方面具有优势。Nrf2 在肿瘤的预防及进展中的双重作用决定了其特殊性,中药成分可通过诱导 Nrf2 及其靶向基因的表达在协调机体抵抗氧化应激所带来的损伤,但在肿瘤细胞中由于 Nrf2 的过表达,抵抗氧化应激的增强导致放疗抵抗。中药成分亦可通过调控 Nrf2 实现放疗增敏,且同一中药有效成分对 Nrf2 通路的调控在不同实验中也存在差异。异甘草素、

高山金莲花素、染料木黄酮通过抑制 Nrf2 表达可实现放疗增敏作用,但也可作为 Nrf2 激活剂,有助于细胞抵抗氧化应激。因此,目前仍需进一步研究同一中药成分在不同细胞中对 Nrf2 的调控存在差异的原因,以及由于 Nrf2 双重作用的存在,中药成分通过 Nrf2 达到放疗增敏时对机体整体的综合作用。

参考文献:

- [1] HANNA M, LEINONEN EKPP, MERJA HEINÄNIEMI AL. Role of the Keap1 - Nrf2 Pathway in Cancer[J]. *Advances in Cancer Research*, 2014, 122:281 - 307.
- [2] KITAMURA H, MOTOHASHI H. NRF2 addiction in cancer cells[J]. *Cancer Science*, 2018, 109(4):900 - 911.
- [3] JUNG B, YOO H, SHIN S, et al. Dysregulation of NRF2 in Cancer: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities[J]. *Biomolecules & Therapeutics*, 2018, 26(1):57 - 68.
- [4] LEINONEN HM, KANSANEN E, PÖLÖNEN P, et al. Dysregulation of the Keap1 - Nrf2 pathway in cancer: Figure 1[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2015, 43(4):645 - 649.
- [5] LU MC, JI JA, JIANG ZY, et al. The Keap1 - Nrf2 - ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2016, 36(5):924 - 963.
- [6] SKVORTSOVA I, DEBBAGE P, KUMAR V, et al. Radiation resistance: Cancer stem cells (CSCs) and their enigmatic pro-survival signaling[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2015, 35:39 - 44.
- [7] MOSS RW. Do Antioxidants Interfere With Radiation Therapy for Cancer?[J]. *Integrative Cancer Therapies*, 2016, 6(3):281 - 292.
- [8] KRAJKA - KUŹNIAK V, PALUSZCZAK J, SZAEFER H, et al. The activation of the Nrf2/ARE pathway in HepG2 hepatoma cells by phytochemicals and subsequent modulation of phase II and antioxidant enzyme expression[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2015, 71(2):227 - 238.
- [9] LIU Y, GAO Y, YANG J, et al. Nrf2/ARE pathway inhibits inflammatory infiltration by macrophage in rats with autoimmune myositis[J]. *Molecular Immunology*, 2019, 105:165 - 172.
- [10] CANNING P, SORRELL FJ, BULLOCK AN. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 88:101 - 107.
- [11] ZHU J, WANG H, CHEN F, et al. An overview of chemical inhibitors of the Nrf2 - ARE signaling pathway and their potential applications in cancer therapy[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 99:544 - 556.
- [12] TAGUCHI K, YAMAMOTO M. The KEAP1 - NRF2 System in Cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2017, 7:85.
- [13] ZHANG G, WANG W, YAO C, et al. Salinomycin overcomes radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting Nrf2 level and promoting ROS generation[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 91:147 - 154.

- [14] SEKHAR KR, FREEMAN ML. Nrf2 promotes survival following exposure to ionizing radiation[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 88: 268 – 274.
- [15] JAYAKUMAR S, PAL D, SANDUR SK. Nrf2 facilitates repair of radiation induced DNA damage through homologous recombination repair pathway in a ROS independent manner in cancer cells[J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2015, 779: 33 – 45.
- [16] WANG Z, QI F, CUI Y, et al. An update on Chinese herbal medicines as adjuvant treatment of anticancer therapeutics[J]. *Bio Science Trends*, 2018, 12(3): 220 – 239.
- [17] SUN X, WANG Q, WANG Y, et al. Brusatol Enhances the Radiosensitivity of A549 Cells by Promoting ROS Production and Enhancing DNA Damage[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(7): 997.
- [18] SUN C, ZHANG H, MA X, et al. Isoliquiritigenin Enhances Radiosensitivity of HepG2 Cells via Disturbance of Redox Status[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2013, 65(3): 433 – 444.
- [19] SUN C, WANG ZH, LIU XX. Disturbance of redox status enhances radiosensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer RES*, 2015: 1368 – 1381.
- [20] ZHANG B, FAN X, WANG Z, et al. Alpinumisoflavone radiosensitizes esophageal squamous cell carcinoma through inducing apoptosis and cell cycle arrest[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 95: 199 – 206.
- [21] LIU X, SUN C, LIU B, et al. Genistein mediates the selective radiosensitizing effect in NSCLC A549 cells via inhibiting methylation of the keap1 gene promoter region[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27267 – 27279.
- [22] ENKHBAT T, NISHI M, YOSHIKAWA K, et al. Epigallocatechin-3-gallate Enhances Radiation Sensitivity in Colorectal Cancer Cells Through Nrf2 Activation and Autophagy[J]. *Anticancer Research*, 2018, 38(11): 6247 – 6252.
- [23] TANG W, XIE J, XU S, et al. Novel Nitric Oxide – Releasing Derivatives of Brusatol as Anti – Inflammatory Agents: Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Nitric Oxide Release Studies[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(18): 7600 – 7612.
- [24] GONG H, ZHANG B, YAN M, et al. A protective mechanism of licorice(*Glycyrrhiza uralensis*): Isoliquiritigenin stimulates detoxification system via Nrf2 activation[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 162: 134 – 139.
- [25] CAO LJ, MIAO Y, MA YX, et al. Isoliquiritigenin protects against triptolide – induced hepatotoxicity in mice through Nrf2 activation[J]. *Pharmazie*, 2016, 71(4): 394 – 397.
- [26] CONG W, ZHOU C, YIN J. Alpinumisoflavone inhibits osteoclast differentiation and exerts anti – osteoporotic effect in ovariectomized mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 93: 344 – 351.
- [27] RAHMAN MAZUMDER MA, HONGSPRABHAS P. Genistein as antioxidant and antibrowning agents in in vivo and in vitro: A review[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 82: 379 – 392.
- [28] 刘飞, 熊政委, 李春华, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯分子修饰及抗癌研究进展[J]. *食品科学*, 2015, 36(23): 321 – 328.
- [29] SUN M, PAN D, CHEN Y, et al. Coroglaucigenin enhances the radiosensitivity of human lung cancer cells through Nrf2/ROS pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32807 – 32820.
- [30] WOO Y, OH J, KIM J. Suppression of Nrf2 Activity by Chestnut Leaf Extract Increases Chemosensitivity of Breast Cancer Stem Cells to Paclitaxel[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): 760.
- [31] KIM EH, BAEK S, SHIN D, et al. Hederagenin Induces Apoptosis in Cisplatin – Resistant Head and Neck Cancer Cells by Inhibiting the Nrf2 – ARE Antioxidant Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5498908.
- [32] LEE J, KANG J, NAM LB, et al. Suppression of NRF2/ARE by convallatoxin sensitises A549 cells to 5 – FU – mediated apoptosis[J]. *Free Radical Research*, 2018, 52(11 – 12): 1416 – 1423.
- [33] QIAN C, WANG Y, ZHONG Y, et al. Wogonin – enhanced reactive oxygen species – induced apoptosis and potentiated cytotoxic effects of chemotherapeutic agents by suppression Nrf2 – mediated signaling in HepG2 cells[J]. *Free Radical Research*, 2014, 48(5): 607 – 621.
- [34] XU X, ZHANG Y, LI W, et al. Wogonin reverses multi – drug resistance of human myelogenous leukemia K562/A02 cells via downregulation of MRP1 expression by inhibiting Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 92(2): 220 – 234.

(收稿日期: 2020 – 01 – 07)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿！ 欢迎订阅！

邮发代号: 78 – 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统