

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.14.034

紫草化学成分对肺、肝、结肠癌细胞作用的研究进展*

于 静¹, 曹书立², 焦国正^{3△}, 张 松¹

(1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院药学部, 湖北 黄石 435000; 2. 中国人民解放军陆军第948医院中医康复科, 新疆 乌苏 833000; 3. 泰山学院化学化工学院, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 探讨紫草化学成分对肺、肝、结肠癌细胞的作用及机制。方法 采用计算机检索近10年来中国期刊全文数据库、万方数据库, 以及 Web of Science, PubMed, Elsevier, Wiley, Springerlink, ACS, RSC 等数据库有关紫草化学成分抑制肺、肝、结肠癌细胞的研究, 并进行分析、总结、归纳。结果 紫草中紫草素、萜类、多糖等多种化学成分可通过调节细胞信号通路、作用于线粒体、调控蛋白酶、阻断细胞周期和抑制细胞迁移、调节蛋白表达、抑制细胞增殖与抗耐药性来抑制癌细胞的生长。结论 紫草多种化学成分在体外抑瘤试验中均显示出对肺、肝和结肠癌细胞生长的良好抑制效果, 但对机体肿瘤组织的抑制效果与机制需进一步研究。

关键词:紫草; 紫草素; 肺癌; 肝癌; 结肠癌; 细胞; 作用机制; 进展

中图分类号: R932; R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)14-0128-06

Research Progress of Chemical Constituents from *Arnebiae Radix* on Lung, Liver and Colon Cancer Cells

YU Jing¹, CAO Shuli², JIAO Guozheng³, ZHANG Song¹

(1. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital · Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Healthcare Group, Huangshi, Hubei, China 435000; 2. Department of Chinese Medicine Rehabilitation, The 948th Hospital of PLA, Wusu, Xinjiang, China 833000; 3. Chemistry and Chemical Engineering Institute, Taishan University, Tai'an, Shandong, China 271000)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of chemical constituents from *Arnebiae Radix* on lung, liver and colon cancer cells. **Methods** The researches of the inhibitory effect of chemical constituents from *Arnebiae Radix* on lung, liver and colon

*基金项目: 国家自然科学基金[81803835]; 泰山学院引进人才项目[Y-01-2016014]。

第一作者: 于静, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)310386396@qq.com。

△通信作者: 焦国正, 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药毒性, (电子信箱)hljjiao@126.com。

- [18] CHA JH, YANG WH, XIA W, et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic - reticulum - associated degradation of PDL1 [J]. Mol Cell, 2018, 71(4): 606 - 620.
- [19] DUAN W, CHEN K, JIANG Z, et al. Desmoplasia suppression by metformin - mediated AMPK activation inhibits pancreatic cancer progression [J]. Cancer Lett, 2017, 385: 225 - 233.
- [20] GANTOIS I, KHOUTORSKY A, POPIC J, et al. Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome [J]. Nature Medicine, 2017, 23(6): 674 - 677.
- [21] 郝 伟, 左东泽, 张俊秀, 等. 二甲双胍对肺纤维化大鼠肺组织肺泡上皮 - 间充质转化的抑制作用及机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(11): 2042 - 2049.
- [22] BRYNILDSEN JK, LEE BG, PERRON IJ, et al. Activation of AMPK by metformin improves withdrawal signs precipitated by nicotine withdrawal [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(16): 4282 - 4287.
- [23] PORTELA LV, GNOATTO J, BROCHIER AW, et al. Intracerebroventricular metformin decreases body weight but has pro - oxidant effects and decreases survival [J]. Neurochem Res, 2015, 40(3): 514 - 523.
- [24] SAISHO Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond

Glucose - lowering Effect [J]. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets, 2015, 15(3): 196 - 205.

- [25] HATTORI Y, SUZUKI K, HATTORI S, et al. Metformin inhibits cytokine - induced nuclear factor kappaB activation via AMP - activated protein kinase activation in vascular endothelial cells [J]. Hypertension, 2006, 47(6): 1183 - 1188.
- [26] LI SN, WANG X, ZENG QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high - sensitivity C - reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits [J]. Heart Vessels, 2009, 24(6): 446 - 453.
- [27] LU J, JI J, MENG H, et al. The protective effect and underlying mechanism of metformin on neointima formation in fructose-induced insulin resistant rats [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 58.
- [28] 刘 超, 高慧婕, 杨强强, 等. 二甲双胍对脂多糖致炎性反应小鼠的抗炎作用 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39(9): 1248 - 1251.
- [29] RUDDY RM, ADAMS KV, MORSHEAD CM. Age - and sex - dependent effects of metformin on neural precursor cells and cognitive recovery in a model of neonatal stroke [J]. Science Advances, 2019, 5(9): eaax1912.

(收稿日期: 2020 - 07 - 01; 修回日期: 2020 - 11 - 05)

cancer cells in the past 10 years were retrieved from the CNKI, Wanfang, Web of Science, PubMed, Elsevier, Wiley, Springerlink, ACS, RSC and other databases, and the search results were analyzed, reviewed, and summarized. **Results** Shikonin, terpenoids, polysaccharides and other chemical constituents from *Arnebiae Radix* could inhibit the growth of cancer cells by regulating cell signaling pathway, acting on mitochondria, regulating protease, blocking cell cycle and inhibiting cell migration, regulating protein expression, inhibiting cell proliferation and resistance. **Conclusion** Various chemical constituents from *Arnebiae Radix* have shown a good inhibitory effect on the growth of lung, liver and colon cancer cells *in vitro*, but its inhibitory effect and mechanism on body tumor tissue need to be further studied.

Key words: *Arnebiae Radix*; shikonin; lungs cancer; liver cancer; colon cancer; cells; mechanism of action; progress

自2018年以来,我国癌症的发病数和死亡数均已超过全世界总数的1/5,已成为威胁人民健康的重要致病因素,预防和抗击癌症已成为重要的国家战略^[1-4]。其中,肺癌、肝癌、结肠癌的发病率和死亡率在国内外均位居前列。目前,针对肿瘤的治疗方式有外科手术、化学药物治疗(简称化疗)、放射治疗(简称放疗)、生物治疗等,以前3种为主,各有利弊。因当前化疗药物的耐药性频发、毒副作用凸显等问题,迫使研究者开始探寻对肿瘤细胞杀伤力大,对正常细胞损伤小,无(或弱)耐药性的中草药疗法。具有抗肿瘤作用的天然产物及其活性成分已成为植物药的研究热点,许多药物通过筛选植物的天然产物而被发现具有抗肿瘤作用,如紫杉醇等。在众多天然药物的研究中,研究人员发现紫草中含有大量抑制肺、肝、结肠癌细胞的成分,这些成分具有显著的敏感性、杀伤力、弱耐药性等优点。为此,采用计算机检索近10年来中国期刊全文数据库、万方数据库,以及Web of Science, PubMed, Elsevier, Wiley, Springerlink, ACS, RSC等数据库,分析有关紫草中不同化学成分对肺、肝、结肠癌细胞的作用机制及特点,为紫草抗癌新药的研发及临床应用提供理论支持。

1 紫草总述及抗肿瘤化学成分分类

紫草为紫草科植物软紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst.、硬紫草 *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. 或黄花软紫草 *Arnebia guttata* Bunge 的干燥根^[5]。其味甘、咸,性寒,具有清热、凉血、活血、透疹解毒功效,在传统中医治疗中应用广泛,如斑疹、麻疹、疮疡、烧烫伤等^[6]。

紫草含有多种细胞毒活性成分,能有效抑制并杀灭肿瘤细胞。随着研究的深入,科研人员还发现其不同化学成分对多种肿瘤细胞株具有不同程度的细胞毒活性^[7-14],且可能存在协同作用。基于此,可对紫草中多类化合物(不包括结构修饰获得的衍生化蒽醌化合物)进行如下分类。1)蒽醌类紫草素及其对应异构体阿卡宁,能有效作用于肺癌^[15]、肝癌^[14]、结肠癌^[16]、乳腺癌^[17-19]、卵巢癌^[20]、宫颈癌^[21]、胰腺癌^[22]、白血病^[23]、皮肤癌^[24]、淋巴瘤^[25]、甲状腺癌^[26]、前列腺癌^[14]、头颈癌^[14]、胶质瘤^[27]、脂肪瘤^[14]、胃癌^[28]等的细胞株^[29]。2)紫草素的相关衍生物,如异丁酰紫草素、异戊酰紫草素,能作用于乳腺癌、宫颈癌、肺癌、肝癌等的细胞株^[30-31];乙酰紫草素,能有效作用于

肺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌等的细胞株^[32-37]; β 、 β' -二甲基丙烯酰紫草素,能有效抑制肝癌细胞株^[31]; β -羟基异戊酰紫草素,能有效作用于白血病^[38]、子宫癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌^[39-41]等的细胞株;异丁酰紫草素,能作用于肺癌^[37]、肝癌^[31]等的细胞株;去氧紫草素,能作用于结肠癌^[42]、肝癌^[31]、乳腺癌^[30]、宫颈癌^[30]、肺癌^[31]等的细胞株。3)多糖类,如紫草多糖,能直接抑制肝癌、胃癌、宫颈癌等的细胞株^[43-44]。4)萜类,如杂萜化合物,能有效作用于肝癌等的细胞株^[45]。

2 紫草化学成分对肺癌细胞的作用

2.1 调节细胞信号通路

WANG等^[15]发现,紫草素可阻断肺癌细胞A549 β 1表达,抑制细胞外信号调节激活酶ERK1/2,从而显著抑制肺癌细胞A549的增殖,且抑制强度与其剂量呈正相关;紫草素在低剂量(2 μ mol/L)时显著抑制肺癌细胞A549的转移与侵袭。张小方等^[46]发现,20~100 mmol/L浓度时,紫草素能作用于肺癌细胞A549的PI3K/Akt通路,减弱细胞活力,降低血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶14(MMP-14)、纤维连接蛋白(Fn)和波形蛋白(Vimentin)的表达,抑制上皮间质转化,进而抑制其转移和侵袭。JEYNG等^[47]发现,紫草素通过抑制蛋白激酶Akt,活化FOXO3a发生磷酸化,FOXO3a的核定位增强了靶基因Bim的表达,激活肺癌细胞信号通路FOXO3a/EGR1/SIRT1,诱导A549/NCI-H1437凋亡。CHEN等^[30]发现,紫草素及阿卡宁能靶向作用于肺癌细胞A549的丙酮酸盐激活酶甲羟戊酸-5-磷酸激酶-2(PMK-2),阻断其糖降解过程的信号通路,进而抑制癌细胞的增殖。HSIEH等^[48]发现,紫草素能通过抑制c-Met来阻断PI3K/Akt和ERK介导的上皮细胞-间充质转化(EMT)通路,从而阻止肺癌细胞HCC827的迁移与侵袭;通过作用EMT的转变和HGF来抑制肺癌细胞HCC827的增殖。LIU等^[49]研究发现,乙酰紫草素衍生物SK07可引起B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)构象转变,激活Bcl-2相关X蛋白(Bax),通过后转录调节升高神经生长因子诱导的基因B(Nur77)蛋白水平来诱导肺癌细胞NIH-H460的凋亡。

2.2 作用于线粒体诱导活性氧簇(ROS)产生

马建文等^[50]发现,紫草素作用于肺癌细胞A549时

可产生 ROS,以降低其线粒体中 Bcl-2 和 B 淋巴细胞瘤-xL(Bcl-xL)的表达水平,激活调控癌细胞凋亡的 caspase-3/8/9 通路,抑制肺癌细胞 A549 的增殖,且呈剂量依赖性;但其对正常肺细胞 MRC-5 的抑制作用较小。张海鹏等^[51]发现,紫草素能提高其 A549 细胞 ROS 水平,同时上调受体相互作用蛋白(RIP1 和 RIP3)的表达,导致癌细胞程序性坏死,且呈剂量依赖性。ZHENG 等^[52]发现,紫草素能诱导肺癌细胞 A549 和 H1299 中 ROS 产生,刺激 DNA-p53/p21^{waf} 的损伤;体内动物实验显示,当剂量为 10 mg/kg 时,紫草素能抑制肺癌细胞 A549/H1299 移植到雌性裸鼠内生成的癌变瘤。陈祥娜等^[43]发现,紫草多糖可通过作用于细胞膜的多种生化特性,直接抑制人肺腺癌细胞 SPC-A-1 的生长和增殖。

2.3 调控蛋白酶

LI 等^[53]发现,对吉非替尼耐药的肺癌细胞 H1650/R 和 H1975/R,在紫草素作用下能显著提高半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)和 Bax 的表达,降低 Bcl-2, p-PI3K, p-Akt 的表达,激活 caspase-3 关联蛋白酶和 Bax/Bcl-2 参与的凋亡路径,负向调节 PI3K/Akt 的信号通路来诱导肺癌细胞 H1650/R 和 H1975/R 的凋亡,且呈显著剂量/时间依赖性;进一步的动物实验发现,紫草素作用于 H1650/R 接种的肿瘤鼠后,模型鼠体内 p-Akt 和 Bcl-2 表达水平显著降低, caspase-3 和 Bax 表达水平显著升高,表明紫草素体内抗肿瘤效果也能通过调节 PI3K/Akt 的信号通路来实现。LI 等^[54]同样发现,紫草素能下调对吉非替尼有耐药性的肺癌细胞 H1975 的信号传导,增加 caspase-3/9 和 PARP 的活力,增加 ROS 的强度,抑制 EGFR 的磷酸化,导致表皮生长因子受体蛋白酶的降解,从而诱导肺癌细胞 H1975 的损伤和凋亡,且呈现剂量依赖性,但对正常肺纤维细胞 CCD-19Lu 的作用较弱。NIE 等^[55]研究发现,紫草素能作用于 C57BL/6J 小鼠的 IPF 细胞,阻断细胞周期 G1 和 G2/M,降低 α -SMA、Fn、胶原蛋白 I/III 的表达水平,阻断细胞迁移,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖。

3 紫草化学成分对肝癌细胞的作用

3.1 作用 ROS 和信号通路

GONG 等^[56]发现,紫草素在浓度低至 2.5 μ mol/L 时能通过细胞外信号通路激活酶调节受体蛋白和 ROS,显著诱导肝癌细胞 BEL7402 和 Huh7 的自噬,从而抑制癌细胞的增殖。MOON 等^[32]发现,紫草中的乙酰紫草素能诱导肝癌细胞 Hep3B 内的 Bip 和细胞蛋白泛素化水平升高,上调 Nur77 的输出,激活 C-Jun 氨基末端激酶(JNK),进而诱导内质网应激导致该类肝癌细胞凋亡,且呈剂量依赖性。GONG 等^[57]发现,紫草素能作用于肝

癌细胞的 ROS/Akt 和 RIP1/NF- κ B 信号通路,诱导肝癌细胞 HepG2, Huh7, BEL7402 的凋亡,但对正常细胞系 L02 和 HEK293T 无损伤。ZHOU 等^[58]研究发现,紫草素能在 TRAIL 的作用下,通过激活 caspase-3/8/9 来诱导胆管型肝癌细胞 RBE 的细胞凋亡,将 ROS 介导的 JNK 通路激活,增强对 RBE 细胞的增殖抑制和凋亡能力。

3.2 阻断细胞周期和抑制细胞迁移

WU 等^[31]发现, β , β -二甲基丙烯酰紫草素能下调 mRNA 和 Bcl-2 蛋白的表达,上调 Bax 的表达,阻断 G2 期,以此有效抑制肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖,这种抑制现象呈时间/剂量依赖性。WEI 等^[59]发现,紫草素能下调 NF- κ B 介导的 MMP-2/9 表达和 Vimentin 水平,抑制肝癌细胞 HepJ5 和 Mahlavu 的迁移能力,阻止肝癌细胞迁移;此外,研究还发现, β , β -二甲基丙烯酰紫草素能激活 caspase-3,显著抑制肝癌细胞 H22 的增殖。

3.3 调节蛋白表达

武向丽^[60]及张萍^[61]研究发现,紫草素对荷肝癌裸鼠的移植瘤具有良好的抑制作用,其机制是上调移植瘤的 caspase-3 和 Bax 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,增大 Bax/Bcl-2 比值,从而抑制移植肝癌细胞的增殖。JIN 等^[62]发现,紫草素能下调 mRNA, SIRT1, MDR1/P-gp 蛋白表达,抑制耐药肝癌细胞 R-HepG2 的活力,以此诱导多重耐药细胞 R-HepG2 的凋亡。

3.4 抑制细胞增殖与抗耐药性

WANG 等^[45]研究发现,软紫草中的化合物杂萜 5 对人类 4 种肝癌细胞 SMMC-7721, HepG2, QGY-7703, HepG2/ADM 有比顺铂更好的抑瘤效果;同时发现,杂萜 4 对阿霉素耐药细胞 HepG2/ADM 有比顺铂更强的抑制作用。曲晓兰等^[44]研究发现,紫草多糖可显著抑制人肝癌细胞 HepG2 的活性,且呈剂量依赖性。

4 紫草化学成分对结肠癌的作用

4.1 作用于细胞信号通路

赵景明等^[33]研究发现,乙酰紫草素能升高结肠癌细胞 HT29 促凋亡基因 Bax 和 Bak 的表达水平,降低抑凋亡基因 Bcl-2 的表达水平,显著抑制结肠癌细胞的侵袭和 NF- κ B P65 的蛋白表达,增强 pIkB- α 的蛋白表达,抑制 NF- κ B 的信号通路,从而发挥抗结肠癌作用,且呈剂量/时间依赖性。雷喜锋等^[63]研究发现,紫草素能降低人结肠癌细胞 HCT116 中 Bcl-2 的表达水平,升高 Bax 的表达水平,激活 PI3K/Akt 信号通路,进而降低 Bcl-2 mRNA 的表达水平,导致结肠癌细胞 HCT116 凋亡,抑制其增殖,且呈剂量依赖性。ZHU 等^[42]研究发现,软紫草中的去氧紫草素能升高结肠癌细胞 HT29 的 G0/G1 的凋亡细胞占比,下调结肠癌细胞 HT29 和 DLD-1 中

的 PI3K, p - PI3K, Akt, p - Akt308, mTOR 的蛋白表达, 抑制癌细胞的增殖; 去氧紫草素可抑制 BALB/c 裸鼠体内 DLD - 1 肿瘤细胞的生长, 同样降低裸鼠体内 PI3K, p - PI3K, Akt, p - Akt308, mTOR 的表达水平。

4.2 作用于细胞线粒体

HAN 等^[16]发现, 紫草素作用于结肠癌细胞 SNU - 407 后, 能增加线粒体膜的去极化作用, 转变凋亡蛋白水平, 降低 Bcl - 2 水平, 增强 caspase - 9/3 的表达; 通过凋亡体、碎裂 DNA 片段化等诱导细胞凋亡; 通过内质网应激激活凋亡通路 PERK/eIF2 α /CHOP, 增加线粒体 Ca²⁺ 的堆积, 从而诱导凋亡细胞死亡, 且呈剂量依赖性。CHEN 等^[39]发现, 羟基异戊酰紫草素在剂量为 0.001 ~ 1 μ mol/L 时能有效抑制结肠癌细胞 VMRC - MELG 和 COLO320DM 的增殖。WIENCH 等^[29]发现, 紫草素能靶向结肠癌细胞 SW680 线粒体, 增加 ROS 水平(呈剂量依赖性), 增加 Ca²⁺ 水平, 线粒体膜电势降低, 诱导线粒体路径的凋亡, 抑制其增殖, 且呈显著的时间依赖性。李雷等^[64]发现, 紫草素通过调节 RIP1 蛋白表达, 抑制结肠癌细胞 W480 的增殖, 诱导其凋亡, 且呈明显的剂量/时间依赖性。

4.3 阻断细胞迁移

薛德冬等^[34]研究发现, 乙酰紫草素能通过降低人结肠癌细胞 HCT116 的 Fn 水平, 进而抑制癌细胞的 EMT 进程, 从而诱导凋亡, 抑制结肠癌细胞增殖, 阻断肿瘤细胞的迁移, 有效防止结肠癌的转移、复发, 且呈剂量/时间依赖性。ZHANG^[65]等研究发现, 紫草素能作用于结肠癌细胞 SW480, 其通过 ERK1/2 - SIRT2 信号通路抑制结肠癌细胞 SW480 的增殖和迁移。

5 研究前景展望

国内外将紫草根作为全草入药研究其抗癌特性的文章较少, 作为复方临床使用的研究更少。因此, 未来可聚焦以下几点深入研究: 1) 对紫草根整体入药, 针对肺、肝和结肠癌的抗肿瘤特性有待深入研究。紫草本身含有多糖, 具有免疫调节作用, 含有的黄酮类化合物具有显著的抗氧化特性, 含有的蒽醌类、萜类、酚类, 也有不同层面的抑瘤效果。因此, 紫草整体入药抗肿瘤效果与机制是否会呈多成分、多靶点的协同抑瘤特征, 增强机体免疫力特点有待进一步深入探究。2) 紫草中的蒽醌类成分对肿瘤细胞有很强的抑制效果, 现有研究对正常组织细胞的体内毒性报道较少, 因此紫草素及其衍生物对体内正常关键组织细胞的毒活性有待深入研究; 此外, 紫草中某些生物碱^[66], 如吡咯里西啶及其相关衍生物, 作为整体用药时要进一步考察其潜在的器官组织毒性。3) 紫草多种化学成分的抗肿瘤效果与机制多集中于体外研究, 体内研究相对较少, 其对机体肿瘤组织的抑制

效果与机制有待深入探索。4) 单一化学成分抗肿瘤易引起耐药性, 但紫草分离的化学成分能对抗耐药性肿瘤细胞株, 这种非耐药机制有待深入研究。

紫草的多种化学成分在体外试验中均显示出对肺、肝和结肠癌细胞生长的良好抑制效果。因此, 紫草相关化合物(如紫草素)的抗肿瘤效应应具有广泛性; 其次, 相同紫草化学成分对不同肿瘤细胞具有多样性的抑瘤机制; 紫草化合物中的蒽醌类物质紫草素(及其衍生物)具有显著的抑瘤效果和抗耐药性特征; 再次, 紫草素及其衍生物对正常细胞干扰作用较弱。上述特点对研制肺癌、肝癌和结肠癌的新型抗肿瘤药物具有重要的理论价值和现实意义。

参考文献

- [1] CORTESORTES J, PEREZ - GARCIA JM, LLOMBART - CUS - SAC A, et al. Enhancing global access to cancer medicines[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(2): 105 - 124.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer Statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7 - 30.
- [3] 赖少清. 癌症的现状与困境、希望与出路——基于 2017 年、2018 年全球癌症发病与防控态势分析[J]. 医学与哲学, 2019, 40(12): 20 - 22.
- [4] FREDDIE B, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394 - 424.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 355.
- [6] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 148 - 149.
- [7] 詹志来, 胡 峻, 刘 谈, 等. 紫草化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4127 - 4135.
- [8] 杨武斌, 罗晓玲, 胡 娟, 等. 紫草抗肿瘤活性成分及作用机制研究现状[J]. 解放军药学报, 2017, 33(4): 359 - 362.
- [9] 于婉婷, 高 妍, 曾 鸣, 等. 新疆紫草抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 996 - 997.
- [10] ANDUJAR I, RIOS JL, GINER RM, et al. Pharmacological properties of shikonin a review of literature since 2002[J]. Planta Med, 2013, 79(18): 1685 - 1697.
- [11] JOELLE C, BOULOS, RAHAMA M, et al. Shikonin derivatives for cancer prevention and therapy[J]. Cancer Lett, 2019, 459: 248 - 267.
- [12] SKRZYPCZAK A, PRZYSTUPA N, ZGADZAJ A, et al. Antigenotoxic, anti - photogenotoxic and antioxidant activities of natural naphthoquinone shikonin and acetylshikonin and Arnebia euchroma callus extracts evaluated by the umu - test and EPR method[J]. Toxicol in vitro, 2015, 30(1): 364 - 372.
- [13] ZHANG X, CUI JH, MENG QQ, et al. Advance in anti - tumor mechanisms of shikonin, alkannin and their derivatives[J]. Mini Rev Med Chem, 2018, 18(2): 164 - 172.
- [14] WANG FF, YAO XS, ZHANG YW, et al. Synthesis, biological

- function and evaluation of Shikonin in cancer therapy[J]. *Fitoterapia*, 2019, 134: 329 – 339.
- [15] WANG HY, CHUN L, WAN SB, et al. Shikonin attenuates lung cancer cell adhesion to extracellular matrix and metastasis by inhibiting integrin β_1 expression and the ERK1/2 signaling pathway[J]. *Toxicol*, 2013, 308: 104 – 112.
- [16] HAN X, KANG KA, PIAO MJ, et al. Shikonin exerts cytotoxic effects in human colon cancers by inducing apoptotic cell death via the endoplasmic reticulum and mitochondria – mediated pathways[J]. *Biomol Ther*, 2019, 27(1): 41 – 47.
- [17] HAN WD, XIE JS, LI L, et al. Necrostatin – 1 reverts shikonin – induced necroptosis to apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2009, 14(5): 674 – 686.
- [18] CHEN Y, CHEN ZY, 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, 166: 33 – 45.
- [19] ZHANG Y, QIAN RQ, LI PP. Shikonin, an ingredient of lithospermum erythrorhizon, down – regulates the expression of steroid sulfatase genes in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2009, 284(1): 47 – 54.
- [20] HAO ZF, QIAN J, YANG JS. Shikonin induces apoptosis and inhibits migration of ovarian carcinoma cells by inhibiting the phosphorylation of Src and FAK[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 629 – 633.
- [21] LU D, QIAN J, LI W, et al. β – hydroxyisovaleryl – shikonin induces human cervical cancer cell apoptosis via PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(6): 3434 – 3442.
- [22] WANG YW, ZHOU YN, JIA G, et al. Shikonin suppresses tumor growth and synergizes with gemcitabine in a pancreatic cancer xenograft model: involvement of NF – κ B, signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(3): 322 – 333.
- [23] CHEN Y, WANG TT, DU J, et al. The critical role of PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in shikonin – induced apoptosis and proliferation inhibition of chronic myeloid leukemia[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3): 981 – 993.
- [24] TIAN R, LI Y, GAO M. Shikonin causes cell – cycle arrest and induces apoptosis by regulating the EGFR – NF – κ B signalling pathway in human epidermoid carcinoma A431 cells[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(2): 1 – 13.
- [25] NI F, HUANG XB, CHEN ZZ, et al. Shikonin exerts antitumor activity in Burkitt's lymphoma by inhibiting C – MYC and PI3K/AKT/mTOR pathway and acts synergistically with doxorubicin[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3317.
- [26] 唐旭霞, 叶再元. 紫草素诱导甲状腺髓样癌 TT 细胞自噬的实验研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(5): 418 – 422.
- [27] ZHANG FY, HU Y, QUE ZY, et al. Shikonin inhibits the migration and invasion of Human glioblastoma cells by targeting phosphorylated β – Catenin and phosphorylated PI3K/Akt: a potential mechanism for the anti – glioma efficacy of a traditional Chinese herbal medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 23823 – 23848.
- [28] 任亚俊, 张 勤, 欧阳德亮, 等. 紫草素对人胃癌细胞 SGC – 7901 侵袭和迁移能力影响[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4): 128 – 131.
- [29] WIENCH B, EICHHORM T, PAULSEN M, et al. Shikonin directly targets mitochondria and causes mitochondrial dysfunction in cancer cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 726025.
- [30] CHEN J, XIE J, JIANG Z, et al. Shikonin and its analogs inhibit cancer cell glycolysis by targeting tumor pyruvate kinase – M2[J]. *Oncogene*, 2011, 30(42): 4297 – 4306.
- [31] WU YY, WAN LH, ZHENG XW, et al. Inhibitory effects of β , β – Dimethylacryl shikonin on hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(5): 764 – 771.
- [32] MOON J, KOH SS, MALILAS W, et al. Acetylshikonin induces apoptosis of hepatitis B virus X protein – expressing human hepatocellular carcinoma cells via endoplasmic reticulum stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 735: 132 – 140.
- [33] 赵景明, 杨铁铮. 乙酰紫草素对结肠癌细胞增殖、凋亡、侵袭及 NF – κ B 通路的影响[J]. *中药材*, 2019, 42(9): 2168 – 2172.
- [34] 薛德冬, 李 锐. 乙酰紫草素对人结肠癌 HCT116 细胞增殖、凋亡及上皮间充质转化的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(2): 401 – 404.
- [35] XIONG WB, LUO G, ZHOU LM, et al. *In vitro* and *in vivo* anti-tumor effects of acetylshikonin isolated from *arnesia euchroma* (Royle) johnst (ruanzicao) cell suspension cultures[J]. *Chin Med*, 2009, 4: 14.
- [36] ZENG Y, LIU G, ZHOU LM. Inhibitory effect of acetylshikonin on human gastric carcinoma cell line SGC – 7901 *in vitro* and *in vivo*[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(15): 1816 – 1820.
- [37] LEE HJ, LEE HJ, MAGESH V, et al. Shikonin, acetylshikonin, and isobutyrylshikonin inhibit VEGF – induced angiogenesis and suppress tumor growth in lewis lung carcinoma – bearing mice[J]. *Yakugku Zasshi*, 2008, 128(11): 1681 – 1688.
- [38] MASUDA Y, NISHIDA A, HORI K, et al. β – Hydroxyisovaleryl – shikonin induces apoptosis in human leukemia cells by inhibiting the activity of a polo – like kinase 1 (PLK1) [J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 1012 – 1023.
- [39] CHEN X, YANG L, OPPENHEIM JJ, et al. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives[J]. *Phytother Res*, 2002, 16(3): 199 – 209.
- [40] TAKAI N, UEDA T, NISHIDA M, et al. β – Hydroxyisovaleryl – shikonin has a profound anti – growth activity in human endometrial and ovarian cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109: 107 – 114.
- [41] MASUDA Y, SHIMA G, AIUCHI T, et al. Involvement of tumor necrosis factor receptor – associated protein1 (TRAP1) in apoptosis induced by beta – hydroxyisovalerylshikonin[J]. *J Biol*

- Chem, 2004, 279(41): 42503 – 42515.
- [42] ZHU YZ, ZHONG Y, LONG X, et al. Deoxyshikonin isolated from *Arnebia euchroma* inhibits colorectal cancer by down – regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 412 – 423.
- [43] 陈祥娜, 阮红. 紫草多糖的免疫调节和肿瘤抑制活性研究[J]. 浙江大学学报(理学版), 2008, 35(6): 674 – 677.
- [44] 曲晓兰, 王新慧, 刘克, 等. 泰山紫草多糖超声提取工艺优化及其体外抗肿瘤活性[J]. 中成药, 2016, 38(10): 2285 – 2287.
- [45] WANG Y, ZHU YZ, XIAO LY, et al. Meroterpenoids isolated from *Arnebia euchroma*(Royle) Johnston. and their cytotoxic activity in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Fitoterapia, 2018, 131: 236 – 244.
- [46] 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.
- [47] JEYNG YJ, KIM HG, AHN J, et al. Shikonin induces apoptosis of lung cancer cells via activation of FOXO3a/EGR1/SIRT1 signaling antagonized by p300[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(11): 2584 – 2593.
- [48] HSIEH YS, LIAO CH, CHEN WS, et al. Shikonin Inhibited Migration and invasion of human lung cancer cells via suppression of c – met – mediated epithelial – to – mesenchymal transition[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(12): 4639 – 4651.
- [49] LIU J, ZHOU W, LI SS, et al. Modulation of orphan nuclear receptor Nur77 – Mediated apoptotic pathway by acetylshikonin and analogues[J]. Cancer Res, 2008, 68(21): 8871 – 8880.
- [50] 马建文, 冯伟, 张立平, 等. 紫草素通过促进 ROS 的产生诱导人非小细胞性肺癌 A549 细胞凋亡的机制[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(12): 103 – 109.
- [51] 张海鹏, 高丽娜, 隋雨, 等. 紫草素上调 RIP1 和 RIP3 表达诱导量引发肺腺癌 A549 细胞程序性坏死的机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 4036 – 4039.
- [52] ZHENG HM, HUANG QJ, HUANG SC, et al. Senescence inducer shikonin ROS – dependently suppressed lung cancer progression[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 519.
- [53] LI BY, YUAN ZG, JIANG J, et al. Anti – tumor activity of Shikonin against afatinib resistant non – small cell lung cancer via negative regulation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. Bioscience Rep, 2018, 38(6): BSR20181693.
- [54] LI X, FAN XX, JIANG ZB, et al. Shikonin inhibits gefitinib – resistant non – small cell lung cancer by inhibiting TrxR and activating the EGFR proteasomal degradation pathway[J]. Pharmacol Res, 2017, 115: 45 – 55.
- [55] NIE YJ, YANG YY, ZHANG J, et al. Shikonin suppresses pulmonary fibroblasts proliferation and activation by regulating Akt and p38 MAPK signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1119 – 1128.
- [56] GONG K, ZHANG ZX, CHEN YC, et al. Extracellular signal – regulated kinase, receptor interacting protein, and reactive oxygen species regulate shikonin – induced autophagy in human hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 738: 142 – 152.
- [57] GONG K, LI WH. Shikonin, a Chinese plant – derived naphthoquinone, induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through reactive oxygen species: A potential new treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Free Radical Bio Med, 2011, 51(12): 2259 – 2271.
- [58] ZHOU GY, YANG ZQ, WANG XD, et al. TRAIL enhances shikonin induced apoptosis through ROS/JNK signaling in cholangiocarcinoma cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(3): 1073 – 1086.
- [59] WEI PL, TU CC, CHEN CH, et al. Shikonin suppresses the migratory ability of Hepatocellular carcinoma cells[J]. J Agr Food Chem, 2013, 61(34): 8191 – 8197.
- [60] 武向丽. 紫草素对荷肝癌裸小鼠移植瘤生长的抑制作用及机制[J]. 安徽医药, 2019, 23(5): 852 – 855.
- [61] 张萍. 紫草素对荷肝癌裸小鼠移植瘤生长的影响及其机制研究[J]. 中医药学报, 2017, 45(6): 45 – 49.
- [62] JIN YD, REN Y, WU MW, et al. Effect of shikonin on multidrug resistance in HepG2: The role of SIRT1[J]. Pharm Biol, 2015, 53(7): 1016 – 1021.
- [63] 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.
- [64] 李雷, 杜军, 张松, 等. RIP1 蛋白在紫草素诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡中的作用及机制研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(6): 661 – 664.
- [65] ZHANG LL, ZHAN L, JIN YD, et al. SIRT2 mediated antitumor effects of shikonin on metastatic colorectal cancer[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 797: 1 – 8.
- [66] TANG J, CHENG M. Recent progress in the research on pyrrolizidine alkaloids from Chinese medicinal herb "Zicao" and their metabolic toxicity[J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(3): 420 – 431.

(收稿日期: 2020 – 12 – 04)

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.zhongguoyaoe023.com> 或 中国药业在线投稿系统