

DOI: 10.13376/j.cblls/2023113

文章编号: 1004-0374(2023)08-1034-09

白花丹素抗肿瘤作用机制的研究进展

徐瑞雪¹, 王宇^{2*}

(1 陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046; 2 陕西中医药大学医学科研实验中心, 咸阳 712046)

摘要: 恶性肿瘤一直是生物学中的难题, 利用放射疗法或化学疗法治疗肿瘤常会引发如呕吐、恶心等不良反应。因此, 寻找安全有效治疗肿瘤的替代药物源非常重要。白花丹素 (plumbagin, PLB) 是从中草药白花丹根部提取出来的一种生物活性化合物, 在肿瘤治疗中具有重要作用, 并且有较好的抗癌活性。因此, 本文将从肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和侵袭、血管生成、铁死亡过程以及化疗敏感性等六个方面对白花丹素的抗肿瘤作用及相关分子机制的研究进行综述, 以期为基于白花丹素的抗肿瘤药物研发和临床应用提供科学参考。

关键词: 白花丹素; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R730.5 **文献标志码:** A

Research progress on anti-tumor mechanism of plumbagin

XU Rui-Xue¹, WANG Yu^{2*}

(1 School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2 Medical Research Experimental Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Malignant tumors have always been a difficult problem in biomedicine. The use of radiotherapy or chemotherapy to treat tumors often causes adverse reactions such as vomiting and nausea. Therefore, it is important to find alternative drug sources for the safe and effective treatment of tumors. Plumbagin is a bioactive compound extracted from the root of the Chinese herbal medicine Plumbagin, which plays an important role in tumor therapy and has good anticancer activity. Therefore, this article reviews the anti-tumor effects and related molecular mechanisms of plumbagin from six aspects, such as tumor cell proliferation, apoptosis, metastasis and invasion, angiogenesis, ferroptosis and chemotherapy sensitivity, in order to provide scientific reference for the development and clinical application of plumbagin.

Key words: plumbagin; anti-tumor; mechanism of action

肿瘤是发展最快的一类疾病, 涉及细胞不受控制的生长, 持续影响着患者的身心健康。肿瘤经常使用三种治疗方法, 即化疗、放疗和手术。其中化疗是这三种治疗方法中最有效的, 但是化疗后引起的耐药性严重影响着患者的生存质量^[1]。因此, 寻找新型安全有效的抗癌药物、阐明药物抗肿瘤作用及分子机制尤为重要。

近年来, 许多中药来源的天然产物被用于各种肿瘤的治疗研究。白花丹素 (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone, 5-羟基-2-甲基-1,4-萘醌) 是从中草药白花丹的根中分离出来的, 化学式为

$C_{11}H_8O_3$, 分子量为 188.18^[1], 分子式见图 1。白花丹素可以通过多种分子机制发挥抗肿瘤作用, 包括诱导凋亡和自噬, 抑制增殖、侵袭和转移, 以及抗血管生成等^[2]。白花丹素亦可通过诱导铁死亡来发挥抗肿瘤作用^[3]。此外, 当联合使用或单独使用白

收稿日期: 2023-04-15; 修回日期: 2023-05-25

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-595, 2023-JC-YB-745)

*通信作者: E-mail: wangyu541ban@sina.com; Tel: 029-38181307

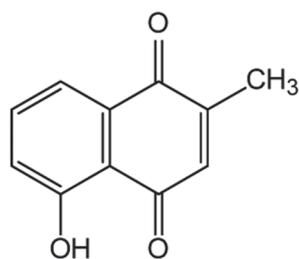


图1 白花丹素的结构式

花丹素时,其能使耐化疗和耐辐射的癌细胞再敏感,提高抗肿瘤效果。本文依据近几年国内外关于白花丹素的研究,系统总结了白花丹素的抗肿瘤作用机制,以期引起人们对其临床前研究的更多关注并提供一定的理论依据。

1 抑制肿瘤细胞增殖

多项研究表明,抑制细胞增殖是白花丹素抗肿瘤的一个有效策略。Li等^[4]通过体外研究发现,白花丹素呈剂量依赖性抑制鼻咽癌6-10B细胞增殖,其作用机制与诱导G₂/M期细胞周期阻滞有关。白花丹素可通过下调长基因间非编码RNA 01615 (long intergenic non-coding RNA 01615, LINC01615)的表达来抑制喉鳞癌FD-LSC-1细胞增殖^[5]。白花丹素还可通过调控锌指E盒结合蛋白1 (zinc-finger E-box binding protein 1, ZEB1)的表达从而抑制结直肠癌细胞增殖^[6]。Liang等^[7]分别用0、2.5、5、10 μmol/L的白花丹素处理卵巢癌SKOV3和A2780细胞48 h后发现,白花丹素呈浓度依赖性抑制SKOV3和A2780细胞增殖并诱导其凋亡。同时,白花丹素下调细胞内八聚体结合转录因子4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4)和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达,上调Kruppel样因子4 (Kruppel-like factor 4, KLF4)的表达。该研究说明白花丹素可通过促进KLF4和抑制OCT4这一途径来抑制卵巢癌细胞增殖并诱导其凋亡。

白花丹素可通过调节不同信号通路来抑制肿瘤细胞增殖。白花丹素在体内外均可抑制膀胱癌T24、UMUC3细胞的增殖,其作用机制可能是通过抑制磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的多个下游效应因子^[8]。Na等^[9]通过实验发现白花丹素可通过抑制PI3K/AKT/葡萄糖转运

蛋白1 (glucose transporter isoform 1, GLUT1)通路进而抑制舌鳞状细胞癌的生长。Li等^[10]研究发现白花丹素通过抑制SIVA/mTOR信号通路抑制肝癌细胞增殖并诱导其凋亡。白花丹素在体外和体内均可抑制食管鳞状细胞癌KYSE150和KYSE450细胞的增殖并增强细胞凋亡,并可能通过抑制信号转导及转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)-保罗样激酶1 (Polo-like kinase 1, PLK1)-AKT信号通路来发挥抗肿瘤作用^[11]。白花丹素还可通过抑制白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6)/STAT3信号通路来抑制大细胞肺癌细胞株L9981和NL9980的增殖和侵袭^[12]。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡的诱导是肿瘤治疗的一个重要策略。白花丹素可通过多种靶点和信号通路发挥抗肝癌作用。Wei等^[13]在肝癌SMMC-7721细胞中通过体外实验发现,白花丹素抑制转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1)体外诱导的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 细胞模型中细胞增殖,增加SMMC-7721 EMT细胞模型中细胞凋亡,显著降低波形蛋白 (vimentin, Vim)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 [poly(ADP-ribose)polymerase-1, PARP-1]、n-钙黏蛋白 (N-cadherin, N-cad) 和锌指转录因子 (Snail) 的表达水平,显著提高E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 和半胱氨酸蛋白酶3 (caspase-3) 蛋白的表达。同时,体内实验结果表明,白花丹素影响B淋巴细胞瘤相关X蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)/B淋巴细胞瘤2 (B lymphoblastoma-2, Bcl-2) 凋亡标记蛋白的表达。以上研究结果表明,白花丹素可能通过增加caspase-3蛋白水平和裂解Vim诱导EMT,进而促进肝癌细胞凋亡。白花丹素亦可通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的PI3K/AKT和mTOR/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路促进肝癌细胞凋亡和诱导自噬^[14]。

白花丹素还可通过多种分子机制诱导肺癌细胞凋亡。白花丹素通过阻滞S-G₂/M期的细胞活性降低肺癌A549细胞的活力,并通过过量的ROS生成激活线粒体介导的细胞凋亡通路^[15]。Tripathi等^[16]发现白花丹素可诱导线粒体膜电位耗散,并影响细胞凋亡通路蛋白的表达。增加细胞色素c的表达能促进促凋亡蛋白Bax的激活,并降低抗凋亡蛋白Bcl-2的表达。此外,白花丹素可激活线粒体下游

通路蛋白 caspase-9 和 caspase-3, 从而诱导肺癌 A549 细胞凋亡, 其作用机制可能是通过内在的线粒体依赖性凋亡通路、线粒体膜电位损耗诱导肺癌细胞死亡, 并促进过量 ROS 产生。以上研究结果表明, 白花丹素可能是一种很有前途的靶向线粒体凋亡通路和 ROS 的肺癌治疗分子。

大量研究发现, 白花丹素通过多种分子机制诱导骨肉瘤细胞凋亡。白花丹素可促进骨肉瘤 MG63 细胞凋亡, 其机制可能与下调血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达有关^[17]。白花丹素亦可通过下调细胞中基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9、Bcl-2、埃兹蛋白 (Ezrin) 的表达及上调 Bax 的表达进而诱导骨肉瘤 MG-63 细胞凋亡^[18]。ROS 水平升高、内质网应激通路激活和凋亡之间的联系已在各种细胞系中得到证实^[19]。Chao 等^[20] 研究发现白花丹素在骨肉瘤细胞中可通过诱导 ROS、内质网应激、线粒体功能障碍, 最终引起 caspase 激活, 进而激活凋亡信号通路。

在乳腺癌、口腔癌和子宫内膜癌等肿瘤细胞中, 白花丹素同样已被证明可诱导细胞凋亡。在乳腺癌细胞中, 白花丹素可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路促进乳腺癌细胞自噬, 从而诱导细胞凋亡^[21]。Lin 等^[22] 研究发现白花丹素在体内外均能抑制耐药口腔癌细胞的生长, 并可诱导细胞内 ROS 和线粒体 ROS, 导致线粒体功能障碍。此外, 白花丹素可通过增加 ROS 水平来激活内质网应激蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)/ 真核生物翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)/ 转录激活因子 4 (activating transcription factor-4, ATF4)/C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 通路, 从而诱导细胞凋亡。在子宫内膜癌细胞中, 白花丹素可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路诱导细胞自噬和凋亡, 阻断 G₂/M 期细胞周期, 通过死亡受体和线粒体通路促进细胞凋亡^[23]。

3 抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭

白花丹素具有抗侵袭和抗转移作用, 可用于肺癌、黑色素瘤和胶质瘤等肿瘤的治疗。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 通过黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)/AKT/Rho 相关激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 途径有效抑制丝切蛋白 (cofilin) 活性, 诱导人类非小细胞肺癌细胞的侵袭。白花丹素可抑制 OPN 诱导的非小细胞肺癌 A549 细胞侵袭, 其作用

机制是通过抑制 FAK/AKT 通路介导的 ROCK 通路, 从而抑制体内肺转移^[24]。Alem 等^[25] 通过实验发现, 白花丹素可降低黑色素瘤 B16F10 细胞活力, 并降低细胞迁移、黏附和侵袭能力。此外, 白花丹素可下调 MAPK 通路、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和细胞黏附相关基因的表达。综上, 白花丹素通过抑制 MAPK 通路及其相关基因表达, 对黑色素瘤细胞具有抗侵袭和抗转移作用。周雄明等^[26] 发现 GLUT1 高表达与舌鳞状细胞癌转移密切相关, 白花丹素可抑制舌鳞状细胞癌细胞的侵袭和迁移, 其作用机制与调控 p53/GLUT1/MMP2 通路有关。

Chen 等^[27] 分别用 1、2 $\mu\text{mol/L}$ 的白花丹素处理胶质瘤 U87 和 U251 细胞 24 h, 并通过划痕愈合和侵袭实验评估细胞的迁移和侵袭。结果表明, 白花丹素能显著抑制 U87 和 U251 细胞的迁移和侵袭, 抑制 MMP-2/-9 的活性和表达, 抑制转录因子 Sp1 的核转位。此外, 白花丹素降低了这些细胞中 p-PI3K 和 p-AKT 的水平。白花丹素和 PI3K/AKT 激动剂胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor 1, IGF-1) 联合治疗逆转了白花丹素介导的对 MMP-2/-9 表达、细胞迁移和侵袭的抑制作用。以上结果表明, 白花丹素抑制胶质瘤细胞迁移和侵袭与下调 MMP-2/-9 表达和活性、抑制 PI3K/AKT 信号通路激活密切相关。因此, 白花丹素可能是治疗胶质瘤的一种潜在的抗迁移、侵袭药物。

EMT 是生物的一种基本生理病理现象, 是指上皮细胞获得间充质细胞生物学特性的过程, 其特征是细胞极性丧失, 上皮细胞标志物 (如 E-cad) 表达减少, 间充质标志物 (如 Vim) 表达增加^[28-29]。EMT 在肿瘤侵袭转移中起着非常重要的作用, 已成为肿瘤研究的热点^[30-31]。白花丹素可抑制 EMT, 进而抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的侵袭和迁移能力, 其作用机制可能与抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路有关^[32]。白花丹素抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移并诱导凋亡的作用机制见图 2。

4 抑制肿瘤血管生成

抑制血管生成已成为抗肿瘤进展的一个重要焦点。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在外源性和内源性新血管生成中发挥关键作用。Zhong 等^[33] 研究发现, 白花丹素可抑制基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 诱导的肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖和侵袭,

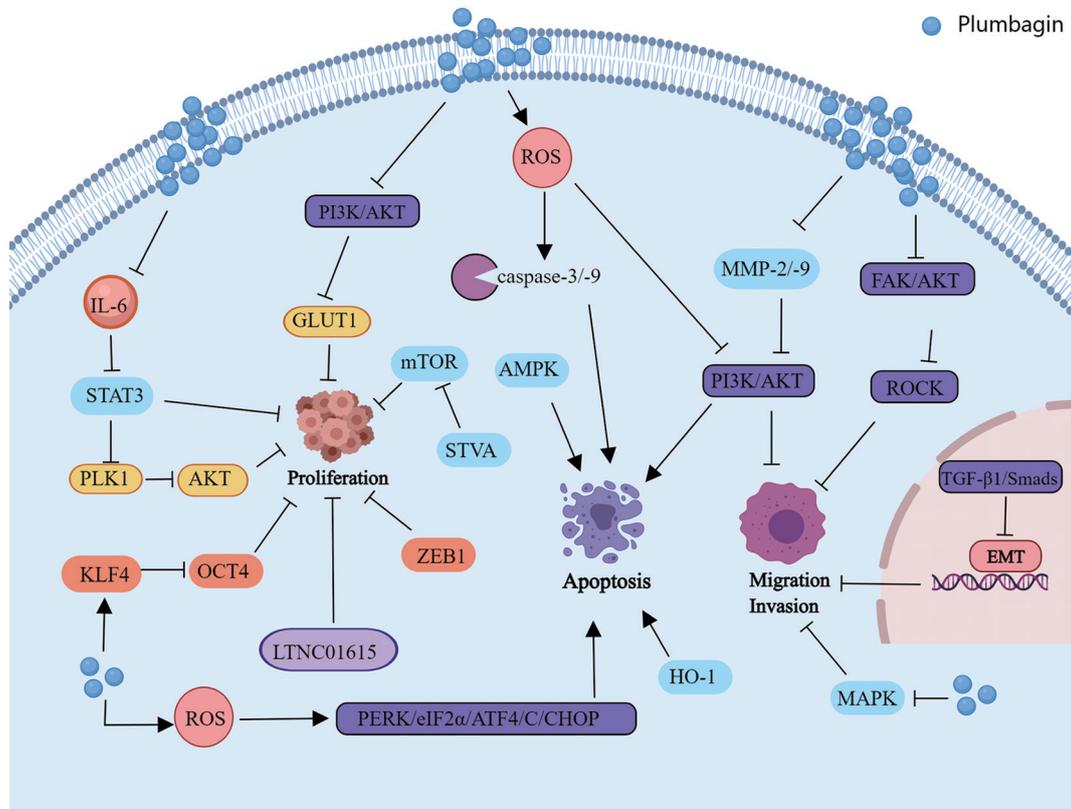


图2 白花丹素抗肿瘤作用机制(Created with MedPeer)

降低 SDF-1 诱导的 SMMC-7721 细胞内 VEGF 和 IL-8 的水平。此外, 白花丹素可显著抑制 SDF-1 诱导的 SMMC-7721 和人脐静脉内皮细胞系 HUVEC 共培养细胞的血管生成, 并下调 CXC 型趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor-4, CXCR4) 和 CXCR7 的 mRNA 表达, 部分阻止血管生成信号通路的激活。以上研究表明, 白花丹素对 SDF-1-CXCR4/CXCR7 轴的影响已成为抑制肝癌细胞血管生成的一个有效的靶点。核转录因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号通路通过促进肿瘤微环境参与癌症过程^[34]。NF- κ B 通路参与多种细胞过程的调控, 包括细胞增殖、迁移和存活。这一途径也是血管形成的重要因素^[35]。白花丹素可能是抑制胃癌血管生成的有效分子, 其抗肿瘤机制与 NF- κ B 通路有关^[36]。

5 诱导铁死亡

铁死亡是一种铁依赖形式的非凋亡细胞死亡, 是多种肿瘤发病机制的重要原因, 在肿瘤发生发展和治疗中起着关键作用^[37]。铁死亡的核心机制是脂质过氧化的积累。铁死亡是由脂质过氧化物驱动的, 而溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione

peroxidase 4, GPX4) 的下调可导致脂质过氧化物累积^[38]。贾默然等^[3]发现, 白花丹素呈剂量依赖性抑制膀胱癌 T24 细胞中 SLC7A11、GPX4 的蛋白表达, 并下调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-E2 related factor 2, Nrf-2) 和 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 的蛋白表达。这表明白花丹素能抑制 Nrf-2/Keap1 信号通路, 诱导铁死亡, 进而抑制膀胱癌细胞的生长。因此, 白花丹素可通过诱导铁死亡来发挥抗肿瘤作用。白花丹素抗肿瘤作用的机制见表 1。

6 增强化疗敏感性

紫杉醇 (paclitaxel) 是临床常用的治疗乳腺癌的一种化疗药物, 但长期使用会导致耐药性。细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 是 MAPK 的一个组成部分, 调节一系列细胞生物学过程, 包括细胞增殖和存活。白花丹素可降低乳腺癌细胞中 ERK 磷酸化水平, 并消除紫杉醇诱导的 ERK 磷酸化。此外, 白花丹素可降低紫杉醇耐药乳腺癌细胞中的磷酸化 ERK 水平, 并使紫杉醇耐药细胞对该化合物再敏感。以上研究结果表明, 白花丹素可降低 ERK1/2 水平, 诱导紫杉醇耐药细

表1 白花丹素抗肿瘤作用机制

肿瘤类型	肿瘤细胞或模型	机制	作用	参考文献
鼻咽癌	6-10B细胞	诱导G ₂ /M期细胞周期阻滞	抑制细胞增殖	[4]
喉鳞癌	FD-LSC-1细胞	LINC01615↓	抑制细胞增殖	[5]
结直肠癌	SW480细胞	ZEB1↓	抑制细胞增殖	[6]
卵巢癌	SKOV3、A2780细胞	KLF4↑, OCT4↓	抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡	[7]
	SKOV3细胞	TGF-β1/Smads信号通路↓	抑制细胞侵袭和迁移	[32]
膀胱癌	T24、UMUC3细胞	PI3K/AKT/mTOR信号通路↓	抑制细胞增殖	[8]
	T24细胞	Nrf-2/Keap1信号通路↓, 铁死亡↑	抑制细胞生长	[3]
舌鳞状细胞癌	CAL27细胞	PI3K/AKT/GLUT1信号通路↓ p53↑, GLUT1↓, MMP2↓	抑制细胞生长 抑制细胞侵袭和迁移	[9] [26]
肝癌	HepG2、LM3细胞	SIVA/mTOR信号通路↓	抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡	[10]
	SMMC-7721细胞	caspase-3↑, Vim↓	诱导细胞凋亡	[13]
	SMMC-7721、BEL-7404细胞	PI3K/AKT信号通路↓, mTOR/ MAPK信号通路↓	促进细胞自噬, 诱导细胞凋亡	[14]
食管鳞状细胞癌	KYSE150、KYSE450细胞	STAT3-PLK1-AKT信号通路↓	抑制细胞增殖, 增强细胞凋亡	[11]
肺癌	L9981、NL9980细胞	IL-6/STAT3信号通路↓	抑制细胞增殖和侵袭	[12]
	A549细胞	ROS↑ ROCK通路↓	诱导细胞凋亡 抑制细胞转移	[15-16] [24]
	骨肉瘤	MG63细胞	HO-1↓ MMP-2、MMP-9、Bcl-2、Ezrin↓, Bax↑	促进细胞凋亡 诱导细胞凋亡
	MG63、U2OS、HOS、 hFOB1.19细胞	ROS↑, 内质网应激↑, 线粒体功 能↓, caspase↑	诱导细胞凋亡	[20]
乳腺癌	MCF-7、BT549细胞	AMPK通路↑	促进细胞自噬, 诱导细胞凋亡	[21]
口腔癌	耐药CR-SAS细胞	PERK/eIF2α/ATF4/C/CHOP	诱导细胞凋亡	[22]
子宫内膜癌	Ishikawa细胞	PI3K/AKT信号通路↓	促进细胞自噬, 诱导细胞凋亡	[23]
黑色素瘤	B16F10细胞	MAPK通路↓	抑制细胞侵袭和迁移	[25]
胶质瘤	U87、U251细胞	MMP-2/-9↓, PI3K/AKT信号通路↓	抑制细胞侵袭和迁移	[27]
肝癌	SMMC-7721细胞	SDF-1-CXCR4/CXCR7轴↓	抑制细胞血管生成, 抑制细胞 增殖和侵袭	[33]
胃癌	SGC-7901异种移植瘤小鼠	NF-κB通路↓	抑制细胞血管生成	[36]

注: ↑: 上调或激活; ↓: 下调或抑制

胞凋亡并使紫杉醇耐药细胞对该药物再敏感^[39]。这为进一步研究白花丹素增强化疗药物敏感性提供了基础。

顺铂被广泛应用于舌鳞状细胞癌的治疗, 但其临床疗效受耐药和毒副作用的限制。顺铂+5-氟尿嘧啶(cisplatin plus 5-fluorouracil, PF)是舌鳞状细胞癌的标准新辅助化疗方法。Pan等^[40]通过体内体外实验发现, 白花丹素可通过PI3K/AKT/mTOR/p70核糖体蛋白S6激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)途径诱导舌鳞状细胞癌细胞S期阻滞和凋亡, 从而增强PF的敏感性。以顺铂为基础的联合化疗(cis-diamminedichloroplatinum II, CDDP)是包括舌鳞状细胞癌在内的多种癌症的标准治疗方法。白花丹素亦可增强CAL27和顺铂耐药CAL27/CDDP

细胞中顺铂诱导的细胞毒性、凋亡和自噬, 同时增加细胞内ROS的产生, 进而抑制舌鳞状细胞癌细胞的活力和生长。此外, 白花丹素和顺铂联合治疗可通过增加细胞内ROS来协同抑制舌鳞状细胞癌细胞的活力、凋亡和自噬, 其作用机制可能是通过激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和抑制AKT/mTOR信号通路。最后在体内也进行了协同处理实验, 结果与体外实验一致^[41]。因此, 白花丹素联合顺铂是治疗舌鳞状细胞癌顺铂耐药的潜在策略。

替莫唑胺(temozolomide)是用于治疗脑胶质瘤的一线化疗药物, 然而, 胶质瘤患者经常对替莫唑胺耐药^[42]。韩福新等^[43]分别用白花丹素、替莫唑胺及协同组处理脑胶质瘤U87细胞24、48、72 h

后发现, 白花丹素和替莫唑胺协同抑制 U87 细胞增殖、迁移、侵袭和诱导细胞凋亡的作用明显高于单一治疗组, 并显著下调丝裂原活化的细胞外信号调节蛋白激酶 (MEK) 及 ERK mRNA、蛋白表达水平。以上研究结果说明, 白花丹素能增强脑胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性, 显著抑制脑胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭并诱导其凋亡, 这可能与抑制 MEK 及 ERK 通路有关。

索拉菲尼作为肝癌临床一线药物, 可有效抑制癌细胞的增殖, 但临床治疗中常出现耐药现象, 药物疗效随之下降^[44]。因此, 需寻找一种化疗增敏剂来抵抗药物耐受。朱德强等^[45]通过体外培养肝癌 HepG2 细胞, 制备索拉菲尼耐药细胞模型 HepG2R, 用索拉菲尼和白花丹素单一或联合处理 HepG2R 细胞后发现, 随着白花丹素作用浓度升高和作用时间延长, 耐药细胞对索拉菲尼敏感性升高; 进一步研究发现联合组细胞中 ROS 水平明显高于单一治疗组。以上研究结果表明, 白花丹素增强耐药细胞对索拉菲尼的敏感性, 其机制可能与升高耐药细胞中 ROS 水平有关。

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor associated apoptosis inducing ligand, TRAIL) 由于其肿瘤杀伤的特异性和安全性成为具有临床前景的肿瘤治疗方法^[46-47]。然而, 肿瘤细胞广泛的耐药性对基于 TRAIL 治疗的临床研究造成了重大的阻碍^[48]。尽管克服 TRAIL 耐药仍然是一个挑战, 但已有体外和体内数据表明, 合理联合使用白花丹素和 TRAIL 在体外和体内都可诱导白血病细胞凋亡。Kong 等^[49]通过体内外研究发现, 白花丹素可增强 TRAIL 诱导的白血病 Kasumi-1 细胞凋亡, 其机制包括 ROS 介导的死亡受体 5 (DR5) 表达上调、caspase-8 激活和细胞 FLICE 样抑制蛋白 (cellular FLICE-like inhibitory protein, cFLIP) 表达的抑制。

白花丹素是一种有效的辐射增敏剂。白花丹素和电离辐射 (IR) 联合使用, 通过下调舌鳞状细胞癌细胞中的共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia-telangiectasia mutated gene, ATM) 表达, 诱导癌细胞 G₂/M 阻滞和凋亡, 从而增强舌鳞状细胞癌细胞的放射敏感性^[50]。

7 白花丹素衍生物及金属配合物抗肿瘤作用

白花丹素具有显著的抑制肿瘤细胞增殖作用, 但其毒副作用较强。水溶性差和生物利用度低是植物源性药物的主要问题。已有研究表明, 白花丹素

衍生物可以克服以上缺点。彭艳等^[51]对白花丹素进行了结构修饰, 引入糖基, 合成白花丹素衍生物 Pln-7-co(oAc), 其可显著增加肺癌 NCI-H460 细胞中抑癌基因 LRRC3B 的表达, 且呈剂量依赖性, 表明 Pln-7-co(oAc) 可通过上调抑癌基因表达进而发挥抗肿瘤作用, 且对正常细胞无抑制作用。Suchaichit 等^[52]从 *Diospyros undulata* 根部中分离出一种白花丹素衍生物 3-(5-氧己基) 白花丹素, 其对肺癌 NCI-H187 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞和口腔癌 KB 细胞具有较强的细胞毒性, 但对正常细胞无毒性作用。以上研究表明, 白花丹素衍生物具有显著抗肿瘤作用, 且对正常细胞无毒性, 可能成为未来抗肿瘤药物开发的先导化合物。纳米包覆白花丹素亦可克服水溶性差和生物利用度低的缺点, 增强药物相关性, 具有良好的治疗效果^[1]。

金属配合物的治疗潜力比游离药物更强。当与金属络合时, 许多化合物具有更强的细胞毒性和更明显的药代动力学特征^[53-54]。因此, 开发新型金属药物这一领域引起了人们的广泛关注。由于金属配合物的不同三维几何形状、细胞内氧化还原反应的可能性, 以及 DNA 和关键细胞内蛋白质的靶向性, 金属配合物的合成也引起了癌症化疗领域学者的极大兴趣^[55]。白花丹素具有良好的抗肿瘤作用, 但由于缺乏细胞特异性、不良的药代动力学和低亲脂性导致细胞摄取量低, 治疗潜力有限^[56-58], 而白花丹素金属配合物可以很好地解决以上问题。Mukherjee 等^[59]合成了白花丹素铜配合物 (Cu-PLN), 使用其处理宫颈癌 HeLa 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞和小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞后发现, Cu-PLN 可抑制 HeLa、MCF7 和 B16F10 细胞的增殖, 其作用机制涉及微管分解、ROS 产生和 DNA 损伤; 此外, Cu-PLN 对乳腺癌和皮肤黑色素瘤细胞的毒性较非癌性乳腺上皮细胞和皮肤成纤维细胞更强, 表明其对肿瘤细胞具有特异性细胞毒性。以上结果表明, Cu-PLN 是一种有效的抗增殖金属配合物, 具有良好的抗肿瘤活性。Li 等^[60]合成 [Ru(PLN)(DMSO)₂]Cl(Ru1)、[Ru(bpy)₂(PLN)](PF₆)(Ru2)、[Ru(phen)₂(PLN)](PF₆)(Ru3) 和 [Ru(DIP)₂(PLN)](PF₆)(Ru4) 等 4 种白花丹素金属配合物, 通过实验发现 Ru3 和 Ru4 可严重损害细胞线粒体呼吸和糖酵解过程进而抑制能量代谢; 此外, Ru3 和 Ru4 还可诱导细胞 DNA 损伤, 上调肿瘤抑制因子 GADD45A 表达, 阻滞胃癌 MGC-803 细胞周期于 G₀/G₁ 期, 而 GADD45A 对细胞凋亡无影响。进一步研究发现, Ru3 和 Ru4 通过诱导

线粒体功能障碍来促进 ROS 依赖性和 caspase 依赖性细胞死亡, 且与 Ru3 相比, Ru4 的作用更显著。MGC-803 异种移植裸鼠模型的体内实验结果同样证实 Ru4 可显著抑制肿瘤生长。综上所述, Ru4 是一种很有前途的候选化疗药物。

8 总结与展望

目前, 植物源性化合物已被用于开发新型有效的药物, 在制药工业中越来越受到关注。在肿瘤治疗中使用天然化合物已成为一种替代选择。白花丹素是一种植物衍生产品, 已被证明具有多种生物活性, 包括抗肿瘤特性。它通过靶向多种信号通路和过量的 ROS 生成, 对多种肿瘤细胞表现出促凋亡、抗增殖、抗侵袭、抗迁移和细胞周期阻滞等特性, 并且白花丹素与部分化疗和放疗策略联合可增强细胞凋亡, 并使耐药细胞对现有药物再敏感。目前关于白花丹素抗肿瘤作用的研究较多, 但其抗肿瘤作用及分子机制还有待完善。比如, 白花丹素是否可以在不同的肿瘤细胞中, 通过同一分子机制发挥抗肿瘤作用; 白花丹素已与紫杉醇、顺铂、替莫唑胺和索拉菲尼等化疗药物表现出协同增敏作用, 是否还能和其他化疗药物发挥同样作用; 白花丹素可通过抑制 Nrf-2/Keap1 信号通路来诱导铁死亡从而抑制肿瘤细胞生长, 是否还可以通过其他作用机制来诱导铁死亡进而发挥抗肿瘤作用; 白花丹素在大多数肿瘤细胞中抑制细胞增殖、侵袭和诱导凋亡的作用已被广泛研究, 但还缺乏关于抑制迁移作用及分子机制的报道, 需要进一步的体内外研究来验证。通过本文的综述, 我们对白花丹素的体外、体内抗肿瘤作用机制进行了探讨, 在充分满足临床前和临床试验要求的前提下, 相信白花丹素可以成为一种有潜力的抗癌药物。

[参 考 文 献]

- [1] Tripathi SK, Panda M, Biswal BK. Emerging role of plumbagin: cytotoxic potential and pharmaceutical relevance towards cancer therapy. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 566-82
- [2] Liu Y, Cai Y, He C, et al. Anticancer properties and pharmaceutical applications of plumbagin: a review. *Am J Chin Med*, 2017, 45: 423-41
- [3] 贾默然, 邵轶群, 盛东亚, 等. 白花丹素调控Nrf-2/Keap1信号通路诱导膀胱癌细胞铁死亡. *中国实验方剂学杂志*, 2023, DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20230323
- [4] Li B, Gu X, Wu M, et al. Plumbagin inhibits the proliferation of nasopharyngeal carcinoma 6-10B cells by upregulation of reactive oxygen species. *Anticancer Drugs*, 2018, 29: 890-7
- [5] 白利容, 王平. 白花丹素调控LINC01615对喉鳞癌细胞生物学行为的影响. *中国药师*, 2021, 24: 1636-40+69
- [6] 赵维波, 孔令甲, 敬长春. 白花丹素调控锌指E盒结合ZEB1的表达对结直肠癌细胞增殖、凋亡的影响. *河北医药*, 2022, 44: 3380-3+8
- [7] Liang K, Pan X, Chen Y, et al. Anti-ovarian cancer actions and pharmacological targets of plumbagin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396: 1205-10
- [8] Zhang R, Wang Z, You W, et al. Suppressive effects of plumbagin on the growth of human bladder cancer cells via PI3K/AKT/mTOR signaling pathways and EMT. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 520
- [9] Na S, Zhang J, Zhou X, et al. Plumbagin-mediated GLUT1 suppresses the growth of human tongue squamous cell carcinoma. *Oral Dis*, 2018, 24: 920-9
- [10] Li T, Lv M, Chen X, et al. Plumbagin inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatocellular carcinoma by downregulating the expression of SIVA. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1289-300
- [11] Cao YY, Yu J, Liu TT, et al. Plumbagin inhibits the proliferation and survival of esophageal cancer cells by blocking STAT3-PLK1-AKT signaling. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 17
- [12] Yu T, Xu YY, Zhang YY, et al. Plumbagin suppresses the human large cell lung cancer cell lines by inhibiting IL-6/STAT3 signaling *in vitro*. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 290-6
- [13] Wei Y, Lv B, Xie J, et al. Plumbagin promotes human hepatoma SMMC-7721 cell apoptosis via caspase-3/vimentin signal-mediated EMT. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2343-55
- [14] Wei Y, Lin Y, Chen W, et al. Computational and *in vitro* analysis of plumbagin's molecular mechanism for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 594833
- [15] Panda M, Tripathi SK, Biswal BK. Plumbagin promotes mitochondrial mediated apoptosis in gefitinib sensitive and resistant A549 lung cancer cell line through enhancing reactive oxygen species generation. *Mol Biol Rep*, 2020, 47: 4155-68
- [16] Tripathi SK, Rengasamy KRR, Biswal BK. Plumbagin engenders apoptosis in lung cancer cells via caspase-9 activation and targeting mitochondrial-mediated ROS induction. *Arch Pharm Res*, 2020, 43: 242-56
- [17] 刘宗超, 高海明, 付至江, 等. 白花丹素抑制血红素氧合酶-1促进骨肉瘤细胞凋亡的实验研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28: 1618-23
- [18] 高伟, 钟仕洋, 马云, 等. 不同浓度白花丹素对骨肉瘤细胞MG-63凋亡迁移、基质金属蛋白酶及Bcl-2、Bax、Ezrin蛋白表达的影响. *现代生物医学进展*, 2021, 21: 201-4+47
- [19] Dai X, Zhang J, Guo G, et al. A mono-carbonyl analog of curcumin induces apoptosis in drug-resistant EGFR-mutant lung cancer through the generation of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cancer Manag Res*,

- 2018, 10: 3069-82
- [20] Chao CC, Hou SM, Huang CC, et al. Plumbagin induces apoptosis in human osteosarcoma through ROS generation, endoplasmic reticulum stress and mitochondrial apoptosis pathway. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 5480-88
- [21] 袁永贵, 张夏炎, 朱晓俊, 等. 白花丹素对乳腺癌细胞凋亡和自噬的影响. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29: 90-5
- [22] Lin CL, Yu CI, Lee TH, et al. Plumbagin induces the apoptosis of drug-resistant oral cancer *in vitro* and *in vivo* through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154655
- [23] Zhang X, Kan H, Liu Y, et al. Plumbagin induces Ishikawa cell cycle arrest, autophagy, and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in endometrial cancer. *Food Chem Toxicol*, 2021, 148: 111957
- [24] Kang CG, Im E, Lee HJ, 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. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 1914-18
- [25] Alem FZ, Bejaoui M, Villareal MO, et al. Elucidation of the effect of plumbagin on the metastatic potential of B16F10 murine melanoma cells via MAPK signalling pathway. *Exp Dermatol*, 2020, 29: 427-35
- [26] 周雄明, 那思家, 潘淑婷, 等. 白花丹素对舌鳞状细胞癌细胞的侵袭和迁移的作用及机制研究. *口腔医学研究*, 2018, 34: 39-43
- [27] Chen G, Yue Y, Qin J, et al. Plumbagin suppresses the migration and invasion of glioma cells via downregulation of MMP-2/9 expression and inaction of PI3K/Akt signaling pathway *in vitro*. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134: 59-67
- [28] Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. *Mol Oncol*, 2017, 11: 28-39
- [29] Chaw SY, Abdul M A, Dalley AJ, et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) biomarkers--E-cadherin, β -catenin, APC and vimentin--in oral squamous cell carcinogenesis and transformation. *Oral Oncol*, 2012, 48: 997-1006
- [30] Lu J, Shenoy AK. Epithelial-to-pericyte transition in cancer. *Cancers (Basel)*, 2017, 9: 77
- [31] Shenoy AK, Jin Y, Luo H, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition confers pericyte properties on cancer cells. *J Clin Invest*, 2016, 126: 4174-86
- [32] 曾慧, 梅劫. 白花丹素通过抑制上皮间质转化对卵巢癌细胞SKOV3侵袭和迁移能力的影响. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36: 301-4+8
- [33] Zhong J, Li J, Wei J, et al. Plumbagin restrains hepatocellular carcinoma angiogenesis by stromal cell-derived factor (SDF-1)/CXCR4-CXCR7 axis. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6110-19
- [34] Liu G, Kuang S, Wu S, et al. A novel polysaccharide from *Sargassum integerrimum* induces apoptosis in A549 cells and prevents angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Sci Rep*, 2016, 6: 26722
- [35] Wu C, Lv C, Chen F, et al. The function of miR-199a-5p/ Klotho regulating TLR4/NF- κ B p65/NGAL pathways in rat mesangial cells cultured with high glucose and the mechanism. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 417: 84-93
- [36] Yang C, Feng X, Li Z, et al. Plumbagin inhibits tumor angiogenesis of gastric carcinoma in mice by modulating nuclear factor- κ B pathway. *Transl Cancer Res*, 2020, 9: 556-64
- [37] Zhao S, Li P, Wu W, et al. Roles of ferroptosis in urologic malignancies. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 676
- [38] Liu X, Chen C, Han D, et al. SLC7A11/GPX4 inactivation-mediated ferroptosis contributes to the pathogenesis of triptolide-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3192607
- [39] Kawiak A, Domachowska A, Lojkowska E. Plumbagin increases paclitaxel-induced cell death and overcomes paclitaxel resistance in breast cancer cells through ERK-mediated apoptosis induction. *J Nat Prod*, 2019, 82: 878-85
- [40] Pan ST, Ye FF, Huang G, et al. Plumbagin enhances the anticancer effects of PF chemotherapy via downregulation of the PI3K/AKT/mTOR/p70S6K pathway in human tongue squamous cell carcinoma. *J Oncol*, 2023, 2023: 8306514
- [41] Xue D, Pan ST, Zhou X, et al. Plumbagin enhances the anticancer efficacy of cisplatin by increasing intracellular ROS in human tongue squamous cell carcinoma. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5649174
- [42] Song Q, Peng S, Sun Z, et al. Temozolomide drives ferroptosis via a DMT1-dependent pathway in glioblastoma cells. *Yonsei Med J*, 2021, 62: 843-49
- [43] 韩福新, 马善波, 张蕊. 白花丹素调节MEK/ERK通路增加脑胶质瘤U87细胞对替莫唑胺的敏感性研究. *陕西医学杂志*, 2021, 50: 1327-32
- [44] 史蕤, 李然, 赵冰清, 等. 索拉菲尼血药浓度与疗效和不良反应的关系以及在肝细胞癌治疗应用. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31: 1793-95
- [45] 朱德强, 陈学军. 白花丹素对肝癌索拉菲尼耐药细胞HepG2R增殖和凋亡的影响及其机制. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44: 1223-29+15
- [46] Fei HR, Yuan C, Wang GL, et al. Caudatin potentiates the anti-tumor effects of TRAIL against human breast cancer by upregulating DR5. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152950
- [47] De Miguel D, Gallego-Lleyda A, Ayuso JM, et al. Improved anti-tumor activity of novel highly bioactive liposome-bound TRAIL in breast cancer cells. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, 11: 197-214
- [48] 苗丽, 陈瑶瑶, 刘拥军, 等. TRAIL治疗肿瘤的耐药机制及增敏方法的研究进展. *中国医药生物技术*, 2022, 17: 42-6+58
- [49] Kong X, Luo J, Xu T, et al. Plumbagin enhances TRAIL-induced apoptosis of human leukemic Kasumi-1 cells through upregulation of TRAIL death receptor expression, activation of caspase-8 and inhibition of cFLIP. *Oncol Rep*, 2017, 37: 3423-32
- [50] Pan ST, Huang G, Wang Q, et al. Plumbagin enhances the radiosensitivity of tongue squamous cell carcinoma cells via downregulating ATM. *J Oncol*, 2021, 2021: 8239984

- [51] 彭艳, 蔡乐靖, 周远华, 等. 白花丹素衍生物Pln-7-co(oAc)体外抗肿瘤作用研究. 广西师范大学学报(自然科学版), 2013, 31: 67-71
- [52] Suchaichit N, Suchaichit NP, Kanokmedhakul K, et al. A new cytotoxic plumbagin derivative from roots of *Diospyros undulata*. Nat Prod Res, 2021, 35: 1605-12
- [53] Barry NP, Sadler PJ. Exploration of the medical periodic table: towards new targets. Chem Commun (Camb), 2013, 49: 5106-31
- [54] Renfrew AK. Transition metal complexes with bioactive ligands: mechanisms for selective ligand release and applications for drug delivery. Metallomics, 2014, 6: 1324-35
- [55] Boros E, Dyson PJ, Gasser G. Classification of metal-based drugs according to their mechanisms of action. Chem, 2020, 6: 41-60
- [56] Ramirez O, Motta-Mena LB, Cordova A, et al. A small library of synthetic di-substituted 1,4-naphthoquinones induces ROS-mediated cell death in murine fibroblasts. PLoS One, 2014, 9: e106828
- [57] Sagar S, Esau L, Moosa B, et al. Cytotoxicity and apoptosis induced by a plumbagin derivative in estrogen positive MCF-7 breast cancer cells. Anticancer Agents Med Chem, 2014, 14: 170-80
- [58] Sumsakul W, Plengsuriyakarn T, Na-Bangchang K. Pharmacokinetics, toxicity, and cytochrome P450 modulatory activity of plumbagin. BMC Pharmacol Toxicol, 2016, 17: 50
- [59] Mukherjee S, Sawant AV, Prassanawar SS, et al. Copper-plumbagin complex produces potent anticancer effects by depolymerizing microtubules and inducing reactive oxygen species and DNA damage. ACS Omega, 2023, 8: 3221-35
- [60] Li YL, Zhu XM, Chen NF, et al. Anticancer activity of ruthenium(II) plumbagin complexes with polypyridyl as ancillary ligands via inhibiting energy metabolism and GADD45A-mediated cell cycle arrest. Eur J Med Chem, 2022, 236: 114312