

• 综 述 •

丹皮酚抗肿瘤作用机制的研究进展

尚雯倩¹, 张艾民^{1*}, 华玉双¹, 韩淑君²

1. 淄博市妇幼保健院, 山东 淄博 255000

2. 淄博市张店区中医院, 山东 淄博 255000

摘 要: 丹皮酚是牡丹皮的主要活性成分, 其抗肿瘤作用的研究已经受到广泛关注。研究报道了丹皮酚对肝癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤均具有抗癌作用。丹皮酚主要通过抑制肿瘤细胞增殖, 影响肿瘤细胞周期, 调控凋亡相关因子及相关通路, 抑制肿瘤细胞转移, 逆转化疗药物耐药性及放疗增敏发挥抗肿瘤作用。主要综述了丹皮酚抗肿瘤作用机制的最新研究进展。目前丹皮酚抗肿瘤的研究仍处在初步阶段, 还需进一步加强对信号转导通路、调控靶点、抑癌基因、联合用药及体内实验等方面的研究。

关键词: 丹皮酚; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R9285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)09-2864-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.063

Research progress on anti-tumor mechanisms of paeonol

SHANG Wen-qian¹, ZHANG Ai-min¹, HUA Yu-shuang¹, HAN Shu-jun²

1. Zibo Maternity and Child Care Hospital, Zibo 255000, China

2. Zhangdian District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zibo 255000, China

Abstract: Paeonol is the main active component of *Moutan* Cortex. More attention has been paid to its antitumor effects. Recent research reported that paeonol inhibited the proliferation of different tumor cell lines such as liver cancer, gastric cancer, breast cancer, ovarian cancer, and so on. Paeonol suppressed growth of tumor cells through inhibiting tumor cell proliferation, impacting tumor cells growth cycle, regulating apoptosis related factors and pathways, lowering tumor cell resistance to chemotherapy drugs, and increasing radiosensitivity. The new progress of the study on antitumor mechanism of paeonol was submitted in the article. At present, the research on antitumor mechanism of paeonol is still in the initial stage. Further studies on signal transduction pathways, regulatory targets, tumor suppressor genes, combination drugs, and *in vivo* experiments are needed.

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

丹皮酚又名牡丹酚, 是从毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮中提取出来的一种有效成分, 是牡丹皮的主要活性成分。其化学结构为 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮, 分子式为 $C_9H_{10}O_3$, 属于小分子苯酚类物质, 具有结构简单, 易挥发、水溶性差的性质。丹皮酚具有抗肿瘤、抗炎、镇静止痛、抗氧化及免疫调节等药理作用^[1-2], 其中抗肿瘤作用受到了广泛关注。已有研究发现丹皮酚对乳

腺癌、卵巢癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤均有抑制作用, 其主要通过抑制肿瘤细胞增殖, 影响肿瘤细胞周期, 调控凋亡相关因子及相关通路, 抑制肿瘤细胞转移, 逆转化疗药物耐药性及放疗增敏发挥抗肿瘤作用。本文主要对丹皮酚抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述。

1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤的形成是机体细胞异常增殖的结果。异常

收稿日期: 2019-04-12

基金项目: 淄博市科学技术发展计划项目 (2018kj010120)

作者简介: 尚雯倩, 主治医师, 硕士, 从事中西医结合治疗月经不调、盆腔炎、不孕症等疾病的研究。E-mail: shanzhongyiwan@126.com

*通信作者 张艾民, 主治医师, 硕士, 从事中西医结合治疗小儿呼吸道、消化道等疾病的研究。E-mail: 315460397@qq.com

细胞通过持续不断地扩增该细胞群体,组织结构可能会被破坏,最终会波及整个机体,癌症的发生就是这样一故障^[3]。可以通过抑制肿瘤细胞的异常增殖,发挥抗癌作用。Ou等^[4]分别给与 EMT6 乳腺癌模型小鼠 150、300 mg/kg 丹皮酚喂养 15 d,两组小鼠肿瘤体质量抑制率分别是 41.25%、51.05%,与对照组比较差异显著。丹皮酚治疗组 HE 染色显示肿瘤细胞数量明显下降,细胞核形状不规则,核膜粗糙,核染色质聚集在一边。另有研究者^[5]为了观察丹皮酚对乳腺癌细胞的作用,将不同浓度的丹皮酚分别作用于 MDA-MB-231 细胞 24、48 h,发现肿瘤细胞的生长均被抑制,且作用 48 h 后抑制更显著。表明丹皮酚可以抑制乳腺癌的增殖。Xing 等^[6]发现丹皮酚可以明显抑制结肠癌 DLD-1 细胞的增殖,且抑制效果呈时间和浓度相关性。在培养的 24~72 h 内,随着丹皮酚剂量的增加和作用时间的增长,DLD-1 细胞的生存力会下降。

2 影响肿瘤细胞周期

细胞周期分 M 期和间期,M 期包括连续的有丝分裂及胞质分裂,间期分为 G₁ 期、S 期、G₂ 期^[7]。细胞周期的活动异常是癌症的特点^[8],可用药物干扰细胞周期来抑制肿瘤细胞增殖。Sun 等^[9]研究发现丹皮酚作用下的 SEG-1 和 ECA-109 细胞,S 期的数量增加,G₀/G₁ 和 G₂/M 期数量减少。表明丹皮酚可使肿瘤细胞停滞在 S 期。Li 等^[10]研究发现丹皮酚处理胃癌细胞系 MFC 和 SGC-7901 细胞 24 h 后,随着丹皮酚浓度的增加,大量细胞在 S 期停滞,从而阻止细胞分裂,发挥抗癌作用。

3 诱导细胞凋亡

细胞凋亡在癌症发展中起着核心作用^[11],而且化疗、放疗和生物治疗都是主要通过诱导凋亡来治疗肿瘤^[12]。细胞凋亡受 Bcl-2 蛋白家族、蛋白酶 Caspase 家族成员、肿瘤坏死因子(TNF)家族成员及多种细胞信号通路因子的调控。丹皮酚主要通过以下方式诱导肿瘤细胞凋亡。

3.1 调控细胞凋亡因子 Bax、Bcl-2

Bcl-2 家族蛋白是内源性细胞凋亡的主要调控者,其中 Bcl-2 和 Bax 是重要的抑凋亡和促凋亡因子,在许多肿瘤细胞中呈异常表达^[13],在肿瘤细胞凋亡中具有重要的调控作用^[14]。Li 等^[10]通过检测 Bcl-2 家族的表达,发现丹皮酚可以降低胃癌细胞中 Bcl-2 的表达,升高 Bax 的表达,降低 Bcl-2/Bax,从而促进胃癌细胞凋亡。Ou 等^[4]采用免疫组化法对

EMT6 乳腺癌小鼠研究,对照组细胞 Bcl-2 阳性率是 69.38%,丹皮酚组下降到 27.63%;对照组细胞 Bax 阳性率是 29.45%,丹皮酚组升高到 63.77%。通过 Western blotting 实验发现丹皮酚组 Bcl-2 蛋白表达下降,但 Bax 表达升高,与免疫组化结果一致。Sun 等^[15]采用 S-P 免疫组化法对肝癌 HepA 细胞株研究发现丹皮酚治疗组 Bcl-2 阳性细胞减少,Bax 阳性细胞数增多,从而降低 Bcl-2/Bax。可见,降低 Bcl-2 的表达,升高 Bax 的表达,是丹皮酚诱导肿瘤细胞凋亡的重要机制。

3.2 调控蛋白酶 caspase

蛋白酶 caspase 根据其功能可分为两类:凋亡起始者(caspase-2、8、9、10)和凋亡执行者(caspase-3、6、7)^[16]。两者通过相互作用发挥肿瘤抑制作用,如受到外界刺激后,凋亡起始者(如 caspase-9)可以激活凋亡执行者(如 caspase-3、7)^[17]。Yin 等^[18]通过流式细胞分析法发现丹皮酚 100、200 mg/L 组细胞凋亡率显著升高,且治疗组裂解的 caspase-3 蛋白的水平显著增高。Xu 等^[19]研究结果显示丹皮酚治疗组 caspase-3、8、9 活性显著升高,如作用 48 h 后丹皮酚(500 μmol/L)组 caspase-3 的活性与对照组比增加了 2.95 倍。表明丹皮酚可通过影响蛋白酶 caspase 家族成员的表达诱导前列腺癌 DU145 细胞凋亡。

3.3 调控细胞信号传导通路

3.3.1 PI3K/AKT 信号通路 在恶性肿瘤中,常见 PI3K/Akt 信号通路的异常传导。PI3K/Akt 通路的激活与恶性肿瘤的发生、发展、耐药性有着密切的联系。该通路具有多样性,能为恶性肿瘤的治理提供多个分子靶点,如 p110, p85, AKT, mTOR, PTEN 等^[20]。PI3K 在癌症中的中心作用,使它成为一个有效的治疗目标^[21]。PTEN 是 PI3K 通路的负调节因子,可通过调控 PI3K/Akt 通路抑制肿瘤细胞的存活^[22]。Zhang 等^[23]采用 Western blotting 法检测肝癌细胞 BEL-740 中 PTEN、AKT1/2、p-PTEN 和 p-AKT 蛋白的水平。实验显示丹皮酚治疗组的 PTEN 表达明显升高,AKT1/2 的表达明显降低。表明丹皮酚可能是通过增加 PTEN 表达来抑制 PI3K/Akt 通路的激活,诱导肝癌细胞的凋亡。Fu 等^[24]通过对胃癌 SGC-7901 细胞系的研究发现丹皮酚治疗组 p-Akt、p-PI3K 的表达较对照组明显下降,而 Akt、PI3K 的表达则无明显改变。Xu 等^[19]实验表明丹皮酚治疗组前列腺癌 DU145 细胞 p-Akt 水平显著下降,但

Akt 的蛋白水平无明显变化。以上表明丹皮酚可通过抑制 PI3K/Akt 通路,发挥诱导凋亡作用。

3.3.2 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路在肿瘤的发展中起着至关重要的作用^[25]。激活的 MAPK 可以传递细胞外信号来调节细胞生长、增殖、分化、迁移、凋亡等^[26]。目前,经典的 MAPK 信号通路包括 ERK、JNK、p38MAPK、ERK5/大丝裂素活化蛋白激酶途径^[27]。MAPK 路径各组成部分存在着广泛的相互作用和联系^[28]。

丹皮酚可通过调节 MAPK 信号通路增强表柔比星抗乳腺癌的作用。Wu 等^[29]研究发现丹皮酚组、表柔比星组、丹皮酚+表柔比星组乳腺癌的抑制率分别是 9.15%、65.04%、73.63%。结果说明丹皮酚+表柔比星对抑制体外肿瘤细胞的生长具有协同作用。为了阐明丹皮酚促进表柔比星抗肿瘤作用的机制,发现丹皮酚+表柔比星联合治疗组 p-p38、p-JNK 和 p-ERK 蛋白的水平较表柔比星治疗组分别下降了 43.41%、51.53%、58.19%,表明丹皮酚可通过降调 p38/JNK/ERK 通路增强表柔比星的抗肿瘤作用。

3.3.3 COX-2/PGE2 信号通路 研究者在多种类型的肿瘤细胞中都检测到了 COX-2 和 PGE2 的高表达,这提示 COX-2/PGE2 信号通路可能与肿瘤发生发展具有密切的相关性^[30]。PGE2 具有促进肿瘤细胞增殖的作用,COX-2 作为 PGE2 合成途径中的关键酶,在恶性肿瘤细胞中呈高表达。可通过抑制 COX-2,减少 PGE2 的产生,从而发挥抗肿瘤作用^[31-32]。

Ye 等^[33]将丹皮酚 0、0.094、0.376、1.504 mmol/L 作用于 HT-29 细胞 48 h 后,COX-2 的表达减少,p27 的表达增加,并且呈负相关性,提示 COX-2 和 p27 可能共同控制结肠癌细胞的增殖。Li 等^[34]采用 Western blotting 方法,进一步证实丹皮酚可通过降低 COX-2 的表达和 PGE2 的合成来诱导结肠癌细胞凋亡。

4 抑制肿瘤细胞转移

MMP-2 和 MMP-9 被证实与多种恶性肿瘤有关^[35-38]。因此,常用 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平评估癌细胞的入侵和迁移。研究者探讨丹皮酚抑制胃癌细胞迁移侵袭的可能机制,采用 Western blotting 法检测胃癌 BGC823 细胞 MMP-2 和 MMP-9 的表达^[39]。发现丹皮酚低、中、高剂量组两者的表达均低于对照组。此外随着丹皮酚浓度从 0~0.4 mg/mL 增长,两者的表达水平呈浓度相关性下降。表明丹皮酚可通过降低 MMP-2 和 MMP-9 的表达来抑制胃癌细胞

的侵袭和转移。

5 逆转多药耐药性

目前肿瘤的治疗多采用化疗药物,如顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶及丝裂霉素,虽然疗效确切,但具有药物毒性大,副反应明显的缺点。近期研究发现,丹皮酚可以增强肿瘤细胞对化疗药的敏感性,降低耐药性,减少副作用,从而提高疗效^[40-41]。

研究者通过对乳腺癌紫杉醇多药耐药细胞株(MCF-7/PTX)的研究发现,丹皮酚可以诱导 MCF-7/PTX 细胞株的凋亡^[42-43]。丹皮酚处理组 MCF-7/PTX 细胞的 PP2A 蛋白的水平显著升高,而 p-Akt 蛋白的水平显著降低。表明丹皮酚可以逆转乳腺癌细胞的紫杉醇抵抗,其机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。Xu 等^[44]将丹皮酚 15.63、31.25、62.5 mg/L 与不同浓度的顺铂按 1:1 混合。发现丹皮酚增加了顺铂对肝癌 HepG2 和 SMMC-7721 细胞的毒性。NF- κ B 具有明显的抑制细胞凋亡的功能,Akt 可通过调节抑制蛋白 I κ B 激酶的活性,来调节 NF- κ B^[45]。Wu 等^[46]通过 Western blotting 法检测 4T1 乳腺癌小鼠肿瘤细胞,与表阿霉素治疗组相比,丹皮酚+表阿霉素联合治疗组 PI3K、p-Akt、p-NF- κ B 和 NF- κ B 的蛋白水平分别减少了 19.3%、20.5%、31.4%、18.9%。表明丹皮酚可通过 PI3K/Akt/NF- κ B 途径,有效抑制表阿霉素的肝毒性。Fan 等^[47]研究显示丹皮酚能够逆转由内质网应激诱导的肝癌对表阿霉素的耐药,其机制可能是通过抑制 COX-2 所介导的 PI3K/Akt/CHOP 信号通路激活。

6 放疗增敏作用

研究显示放疗联合手术和化疗可以提高癌症患者的生存率^[48]。但是放疗可导致严重的细胞毒性,研究显示丹皮酚可以增强肿瘤细胞对放疗药物的敏感性。Lei 等^[49]采用 Western blotting 法,检测不同浓度丹皮酚作用的治疗组和对照组肺癌细胞蛋白的表达情况。实验数据显示在辐射前 24 h 用丹皮酚进行预处理的细胞,p-AKT、COX-2 和生存素的表达要低于只暴露于辐射的细胞。可见丹皮酚的放射增敏作用可能通过抑制 PI3k/Akt 信号转导途径和降调 COX-2、生存素实现。Zhou 等^[50]通过 CCK-8 实验证明丹皮酚可以提高卵巢癌 SKOV-3 和 OVCAR-3 细胞系对放疗的敏感性,并呈剂量相关性。所有丹皮酚治疗组已接受辐射的卵巢癌细胞,Akt、p-Akt、mTORc1 的表达均下降,PTEN 的表达均升高,而且丹皮酚 100 μ mol/L 剂量组的这种表达最明显。

7 结语

由于人口的增长和老龄化,癌症将成为世界各地人类死亡的主要原因^[51]。世界卫生组织(WHO)预测到2030年,全球将有2030万新发癌症病例,同时有1 030万患者死于癌症^[52]。目前癌症主要的治疗方法包括手术、放疗、化疗及内分泌方法^[53]。但传统化疗药物具有明显的药物毒性,因此研究一种低毒、有效的化疗药物是十分必要的。丹皮酚是中药牡丹皮的主要活性成分,属于天然产物,有毒副反应小的特点。

目前研究显示丹皮酚可以抑制多种肿瘤细胞的增殖,如胃癌、食道癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌等。丹皮酚的抗肿瘤作用主要通过影响细胞生长周期,调控凋亡相关因子及通路,降低肿瘤细胞对化疗药物的耐药性、增强肿瘤细胞对放疗的敏感性等完成的。然而丹皮酚抗肿瘤机制的研究还处在初步阶段。首先,需加强对相关信号转导通路,调控的靶点,肿瘤自噬及转移等方面的研究。目前研究主要针对丹皮酚对PI3K/Akt和MAPK信号通路的影响,对其他通路的研究较少,而且对细胞信号转导通路的研究不够深入,大多局限在蛋白水平。对于丹皮酚在肿瘤转移和肿瘤自噬方面的研究更是寥寥无几。其次,基因水平的畸变,如突变是导致癌症的主要原因^[54],因此需进一步加强基因水平的研究,如对常见抑癌基因的调控作用。再次,可加大丹皮酚在联合用药方面的研究,以充分发挥中药在抗肿瘤方面的优势。对逆转化疗药物耐药性及放疗增敏作用方面可做深入研究,探讨作用机制。现在对丹皮酚抗肿瘤的研究,主要局限于体外研究,应继续加强体内研究,并进一步深入到临床研究。目前大部分抗肿瘤药物的研究仍停留在实验阶段,如何从实验药物转化成临床药物,从而应用到肿瘤的治疗中,是亟须解决的问题。

参考文献

- [1] Tseng Y T, Hsu Y Y, Shih Y T, *et al.* Paeonol attenuates microglia-mediated inflammation and oxidative stress-induced neurotoxicity in rat primary microglia and cortical neurons [J]. *Shock*, 2012, 37(3): 312-318.
- [2] 吴桂莹, 亓玉玲, 郝宝燕, 等. 丹皮酚衍生物及其药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 1001-1006.
- [3] Alberts B, Bray D, Hopkin K, *et al.* *Essential Cell Biology* [M]. 3th ed. New York: Garland Science, 2010: 718.
- [4] Ou Y, Li Q, Wang J, *et al.* Antitumor and apoptosis induction effects of paeonol on mice bearing EMT6 breast carcinoma [J]. *Biomol Ther* (Seoul), 2014, 22(4): 341-346.
- [5] Saahene R O, Wang J, Wang M L, *et al.* The antitumor mechanism of paeonol on CXCL4/CXCR3-B signals in breast cancer through induction of tumor cell apoptosis [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(6): 233-240.
- [6] Xing G, Zhang Z, Liu J, *et al.* Antitumor effect of extracts from moutan cortex on DLD-1 human colon cancer cells *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2010, 3(1): 57-61.
- [7] Karp G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments* [M]. 6th ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2010: 516.
- [8] Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 93-115.
- [9] Sun G P, Wan X, Xu S P, *et al.* Antiproliferation and apoptosis induction of paeonol in human esophageal cancer cell lines [J]. *Dis Esophagus*, 2008, 21(8): 723-729.
- [10] Li N, Fan L L, Sun G P, *et al.* Paeonol inhibits tumor growth in gastric cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(35): 4483-4490.
- [11] Adams J M, Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 27-36.
- [12] Nicholson D W, Thornberry N A. Apoptosis. Life and death decisions [J]. *Science*, 2003, 299(5604): 214-215.
- [13] Thomadaki H, Scorilas A. BCL2 family of apoptosis-related genes: functions and clinical implications in cancer [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2006, 43(1): 1-67.
- [14] Guo B, Zhai D, Cabezas E, *et al.* Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation [J]. *Nature*, 2003, 423(6938): 456-461.
- [15] Sun G P, Wang H, Xu S P, *et al.* Anti-tumor effects of paeonol in a HepA-hepatoma bearing mouse model via induction of tumor cell apoptosis and stimulation of IL-2 and TNF-alpha production [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 584(2/3): 246-252.
- [16] Olsson M, Zhivotovsky B. Caspases and cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(9): 1441-1449.
- [17] Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2002, 9(3): 459-470.
- [18] Yin J, Wu N, Zeng F, *et al.* Paeonol induces apoptosis in human ovarian cancer cells [J]. *Acta Histochem*, 2013, 115(8): 835-839.
- [19] Xu Y, Zhu J Y, Lei Z M, *et al.* Anti-proliferative effects of paeonol on human prostate cancer cell lines DU145 and PC-3 [J]. *J Physiol Biochem*, 2017, 73(2): 157-165.
- [20] Mayer I A, Arteaga C L. The PI3K/AKT pathway as a

- target for cancer treatment [J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 11-28.
- [21] Thorpe L M, Yuzugullu H, Zhao J J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(1): 7-24.
- [22] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [23] Zhang C H, Hu S Y, Cao M Q, *et al*. Antiproliferative and apoptotic effects of paeonol on human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(4): 401-409.
- [24] Fu J, Yu L, Luo J, *et al*. Paeonol induces the apoptosis of the SGC-7901 gastric cancer cell line by downregulating ERBB2 and inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1473-1483.
- [25] Khavari T A, Rinn J. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(23): 2928-2931.
- [26] Sui X, Kong N, Ye L, *et al*. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2): 174-179.
- [27] Yao B, Wang S, Xiao P, *et al*. MAPK signaling pathways in eye wounds: Multifunction and cooperation [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 10-16.
- [28] Kamiyama M, Naguro I, Ichijo H. *In vivo* gene manipulation reveals the impact of stress-responsive MAPK pathways on tumor progression [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(7): 785-796.
- [29] Wu J, Xue X, Zhang B, *et al*. Enhanced antitumor activity and attenuated cardiotoxicity of epirubicin combined with paeonol against breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12301-12313.
- [30] Wang D, Dubois R N. Prostaglandins and cancer [J]. *Gut*, 2006, 55(1): 115-122.
- [31] Goldar S, Khaniani M S, Derakhshan S M, *et al*. Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6): 2129-2144.
- [32] Green D R, Llambi F. Cell death signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(12): a006080.
- [33] Ye J M, Deng T, Zhang J B. Influence of paeonol on expression of COX-2 and p27 in HT-29 cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(35): 4410-4414.
- [34] Li M, Tan S Y, Wang X F. Paeonol exerts an anticancer effect on human colorectal cancer cells through inhibition of PGE synthesis and COX-2 expression [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2845-2853.
- [35] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment [J]. *Cell*, 2010, 141(1): 52-67.
- [36] Zhao Y, Zhou F L, Li W P, *et al*. Slit2-Robo1 signaling promotes the adhesion, invasion and migration of tongue carcinoma cells via upregulating matrix metalloproteinases 2 and 9, and downregulating E-cadherin [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 1901-1906.
- [37] Liu C. Pathological and prognostic significance of matrix metalloproteinase-2 expression in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(3): 375-382.
- [38] Hwang T L, Changchien T T, Wang C C, *et al*. Claudin-4 expression in gastric cancer cells enhances the invasion and is associated with the increased level of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1367-1371.
- [39] Lyu Z K, Li C L, Jin Y, *et al*. Paeonol exerts potential activities to inhibit the growth, migration and invasion of human gastric cancer BGC823 cells via downregulating MMP-2 and MMP-9 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7513-7519.
- [40] Wan X A, Sun G P, Wang H, *et al*. Synergistic effect of paeonol and cisplatin on oesophageal cancer cell lines [J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(7): 531-539.
- [41] Youns M, Hoheisel J D, Efferth T. Traditional Chinese medicines (TCMs) for molecular targeted therapies of tumours [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2010, 7(1): 37-45.
- [42] Cai J, Chen S, Zhang W, *et al*. Paeonol reverses paclitaxel resistance in human breast cancer cells by regulating the expression of transgelin 2 [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 984-991.
- [43] Zhang W, Cai J, Chen S, *et al*. Paclitaxel resistance in MCF-7/PTX cells is reversed by paeonol through suppression of the SET/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1506-1514.
- [44] Xu S P, Sun G P, Shen Y X, *et al*. Synergistic effect of combining paeonol and cisplatin on apoptotic induction of human hepatoma cell lines [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(6): 869-878.
- [45] Jeong S J, Pise-Masison C A, Radonovich M F, *et al*. Activated AKT regulates NF- κ B activation, p53 inhibition and cell survival in HTLV-1-transformed cells [J]. *Oncogene*, 2005, 24(44): 6719-6728.
- [46] Wu J, Xue X, Zhang B, *et al*. The protective effects of paeonol against epirubicin-induced hepatotoxicity in 4T1-tumor bearing mice via inhibition of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 244:

- 1-8.
- [47] Fan L, Song B, Sun G, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-induced resistance to doxorubicin is reversed by paeonol treatment in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62627.
- [48] Firat S, Murray K, Erickson B. High-dose whole abdominal and pelvic irradiation for treatment of ovarian carcinoma: long-term toxicity and outcomes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(1): 201-207.
- [49] Lei Y, Li H X, Jin W S, *et al.* The radiosensitizing effect of Paeonol on lung adenocarcinoma by augmentation of radiation-induced apoptosis and inhibition of the PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Radiat Biol*, 2013, 89(12): 1079-1086.
- [50] Zhou H M, Sun Q X, Cheng Y. Paeonol enhances the sensitivity of human ovarian cancer cells to radiotherapy-induced apoptosis due to downregulation of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/phosphatase and tensin homolog pathway and inhibition of vascular endothelial growth factor [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3213-3220.
- [51] Torre L A, Bray F, Siegel R L, *et al.* A Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [52] Bray F, Jemal A, Grey N, *et al.* Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 790-801.
- [53] Urruticoechea A, Alemany R, Balart J, *et al.* Recent advances in cancer therapy: an overview [J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(1): 3-10.
- [54] Horne S D, Pollick S A, Heng H H. Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(9): 2012-2021.