

· 综 述 ·

茉莉酸类化合物抗肿瘤作用机制的研究进展

陈莹, 吴玥, 宋金春*

武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060

摘要: 茉莉酸类化合物是一类植物激素, 在植物体内具有广泛的生理效应。研究表明茉莉酸类化合物具有抗肿瘤活性, 在体内外可诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞的增殖及肿瘤的形成。回顾近年来茉莉酸类化合物作为抗癌药物的研究进展, 对茉莉酸类化合物的抗肿瘤作用机制进行了简单总结。

关键词: 茉莉酸类化合物; 茉莉酸; 茉莉酸甲酯; 顺式茉莉酮; 植物激素; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)03-0401-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.031

Research progress on antitumor mechanisms of jasmonates

CHEN Ying, WU Yue, SONG Jin-chun

Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract: Jasmonates are a class of plant hormones and exhibit a variety of biological activities. Recent studies show that jasmonates have antitumor activity, and can induce tumor cell apoptosis, inhibit the proliferation of tumor cells and tumor formation *in vitro* and *in vivo*. Research progress on jasmonates as antitumor drugs are reviewed recently, and antitumor mechanisms of jasmonates are summarized.

Key words: jasmonates; jasmonic acid; methyl jasmonate; *cis*-jasmone; plant hormones; antitumor

茉莉酸类化合物是新型植物激素, 其结构是一类环戊烷类化合物, 分布于各种植物体内, 主要代表为茉莉酸、茉莉酸甲酯和顺式茉莉酮, 见图 1。茉莉酸类化合物影响植物生命活动的各种过程^[1-2], 同时还能提高植物的抗性。除了在植物生长发育和胁迫反应中的生理效应外, 研究者们发现茉莉酸类化合物具有抗肿瘤活性^[3], 对哺乳动物癌细胞可产生选择性的细胞毒作用, 而对正常细胞无影响, 在抗癌新药研发和癌症治疗等领域有着广阔的应用前景。近年来, 一些课题组陆续报道了天然的茉莉酸类化合物以及人工合成的茉莉酸类衍生物在体外和体内的抗肿瘤活性。研究表明茉莉酸类化合物可抑制多种人类和小鼠癌细胞的增殖并诱导癌细胞凋亡, 包括乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌和淋巴瘤细胞等^[4-7]。在天然的茉莉酸类化合物中, 茉莉酸

甲酯的抗肿瘤活性最高^[8]。与茉莉酸相比, 茉莉酸甲酯具有更强的细胞毒性和激活 caspase-3 的能力, 根据两种前列腺癌细胞株对茉莉酸类化合物的灵敏度, 茉莉酸类化合物的抗肿瘤活性排序为茉莉酸甲酯 > 顺式茉莉酮 > 茉莉酸, 推测茉莉酸甲酯的甲基在抗肿瘤活性中起到了关键作用^[9]。

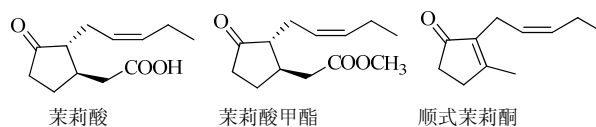


图 1 茉莉酸类化合物的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of jasmonates

近年来研究者们积极探索茉莉酸类化合物抗肿瘤活性的分子机制, 结果发现其抗肿瘤作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡和再分化、逆转耐药、阻滞肿

收稿日期: 2016-01-07

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助科研项目 (2042015kf0096)

作者简介: 陈莹, 女, 主管药师, 博士, 研究方向为药物分析与临床肿瘤标志物检测。Tel: (027)88041911 E-mail: chenyl@whu.edu.cn

*通信作者 宋金春, 男, 教授, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为药物新剂型的开发和研究。Tel: (027)88041911 E-mail: songjic1234@126.com

瘤细胞增殖周期、调节机体免疫功能、抑制肿瘤血管新生、抗侵袭转移、增敏抗肿瘤化疗药物以及改变基因表达失调。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

茉莉酸类化合物诱导肿瘤细胞凋亡通过两种途径实现,包括线粒体途径的生物能量机制和活性氧(ROS)相关的介导机制。

1.1 生物能量机制

众所周知,线粒体是细胞生命活动的关键,线粒体的功能异常将影响细胞的凋亡和坏死。与正常细胞相比,肿瘤细胞的线粒体存在一些差异^[10],如膜电位较高、渗透性转变孔复合体(包括电压相关性阴离子通道、腺嘌呤核苷酸转运蛋白和亲环蛋白 D)不正常开启,以及通过糖酵解途径而非氧化磷酸化效应提高 ATP 的产率。Fingrut 等^[11]给接种了 EL-4 细胞淋巴瘤的小鼠 ig 236 mg/kg 茉莉酸甲酯后,发现能延长 EL-4 淋巴瘤小鼠的寿命,并选择性地诱导接种小鼠体内 T 淋巴瘤细胞凋亡,而对正常的血液淋巴细胞无影响。此外,将慢性淋巴细胞白血病患者循环血中的白血病细胞和正常细胞混合时,茉莉酸甲酯同样表现出对白血病细胞的选择性毒性。实验发现白血病细胞凋亡前 ATP 含量减少,推测肿瘤细胞线粒体功能受损,使其对茉莉酸甲酯诱导的 ATP 减少反应更为敏感,并且茉莉酸甲酯可诱导线粒体膜去极化和促凋亡前体蛋白细胞色素 C 的释放,表明茉莉酸甲酯对线粒体有直接作用,其对肿瘤细胞的选择性源自肿瘤细胞和正常细胞的不同线粒体状态。同时,由于茉莉酸甲酯诱导的肿瘤细胞 ATP 代谢与糖酵解有关,因此糖酵解抑制剂 D-2-脱氧葡萄糖与茉莉酸甲酯有协同作用^[12]。茉莉酸甲酯这一直接作用于肿瘤细胞线粒体的促细胞凋亡机制被称为生物能量机制。

1.2 ROS 介导机制

各种含氧分子如超氧离子、过氧化氢、羟自由基和纯态氧等都具有自然的细胞毒性,因此研究者们探究了 ROS 参与茉莉酸类化合物诱导细胞凋亡的可能性。Kim 等^[13]在茉莉酸甲酯诱导 A549 人肺腺癌细胞死亡的研究中发现 N-乙酰基半胱氨酸和过氧化氢酶可抑制茉莉酸甲酯诱导的细胞凋亡,而羟自由基和超氧离子无抑制作用。通过 H₂O₂ 的生成,茉莉酸甲酯诱导 Bcl-2 家族的促凋亡成员 Bax 和 Bcl-XS 的表达上调,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 的表达则保持不变。茉莉酸甲酯可使鼠神经胶质瘤 C6 细胞

内的 H₂O₂、超氧离子以及线粒体 ROS 含量增加,并且茉莉酸甲酯可通过热休克因子 I 诱导热休克蛋白的表达上调,该作用可被特异性的抑制剂如羟自由基和 H₂O₂ 抑制^[14]。此外,茉莉酸类化合物可诱导 HL-60 细胞和 KG1a 细胞产生大量的 ROS^[15],而茉莉酸甲酯能诱导生成大量的线粒体超氧化物(MSO),MSO 的产生可导致细胞活力的减弱,揭示了茉莉酸甲酯抗肿瘤作用强于茉莉酸的原因。

2 诱导肿瘤细胞再分化

近年来诱导肿瘤细胞再分化是癌症学界的研究热点之一,“再分化”是指使未分化的肿瘤细胞“正常化”。研究证明茉莉酸类化合物能够诱导肿瘤细胞的再分化。

Ishii 等^[4]用 0.1~0.4 mmol/L 茉莉酸甲酯处理各种人类肿瘤细胞系,发现白血病细胞相对于固态肿瘤细胞对茉莉酸甲酯更加敏感,其中 HL-60 细胞最为敏感。研究发现茉莉酸甲酯可诱导 HL-60 细胞产生分化的标志物,包括:(1) NBT 的减少,这是单核细胞分化的典型标志;(2) HL-60 细胞同时表达单核细胞特异性表面抗原 CD14 和粒细胞特异性抗原 CD15,表明在形态学上 HL-60 向粒细胞分化并带有单核细胞颗粒特性;(3) 茉莉酸甲酯诱导单核细胞分化标志物 α -醋酸萘酯酶的活性。此外,已知的粒细胞和单核细胞分化诱导剂全反式维甲酸和 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 可协同茉莉酸甲酯诱导 HL-60 细胞的分化。为了研究茉莉酸甲酯诱导 HL-60 细胞分化所涉及的信号通路,Fingrut 等^[12]测定了细胞 cAMP 及其类似物的水平,发现 cAMP、PI3K、PKC、PKA 和 G 蛋白未参与茉莉酸甲酯诱导的 HL-60 细胞分化。然而茉莉酸甲酯可激活分裂原活化蛋白激酶激酶(MAPK),MAPK 抑制剂 PD98059 可抑制茉莉酸甲酯诱导的细胞分化,因此 MAPK 信号通路很可能促进茉莉酸甲酯诱导的再分化。Ishii 等^[16]还发现茉莉酸甲酯可激活 HL-60 细胞的转录因子 C/EBP δ 蛋白,并且茉莉酸甲酯诱导钙结合蛋白 S100P 的 mRNA 表达上调^[17],同时抑制肿瘤的生长,这与细胞分裂素诱导人类白血病细胞分化的机制类似。

3 对耐药肿瘤的作用

茉莉酸类化合物还可诱导耐药性细胞株死亡,细胞耐药性是由 P-糖蛋白(P-gp)的过度表达或 p53 基因突变造成的^[18]。Fingrut 等^[12]发现 p53 突变的 B 淋巴瘤细胞可抵抗辐射药物新抑癌素和博莱霉素,但其对茉莉酸甲酯的敏感性与野生型 p53 细胞类

似。博莱霉素和新抑癌素诱导野生型细胞 p53 表达上调, 而茉莉酸甲酯无此作用; 茉莉酸甲酯诱导野生型 p53 细胞凋亡, 对突变型 p53 细胞则诱导其死亡^[19]。因此茉莉酸类化合物可通过诱导非凋亡机制的细胞死亡来避免由 p53 突变引起的耐药性。

Flescher 等^[20]发现, 对秋水仙碱、阿霉素和长春新碱抵抗的黑色素瘤细胞, 无论其 P-gp 是高表达还是低表达, 对茉莉酸甲酯的敏感性都相似。抑制 P-gp 可增强细胞对化疗药物的敏感性, 但对茉莉酸甲酯的敏感性不变, 暗示茉莉酸类化合物不是 P-gp 的底物, 从而可避免由 P-gp 表达引起的细胞耐药性。

此外由于茉莉酸类化合物可直接作用于肿瘤细胞的线粒体^[21], 其可避免前线粒体区抗凋亡基因的突变而导致的耐药性。

4 阻滞肿瘤细胞增殖周期

细胞周期阻滞与细胞凋亡往往彼此关联, 茉莉酸类化合物具有阻滞细胞周期的作用。茉莉酸甲酯可抑制 NSCLC 非小细胞肺癌细胞株和 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞株的长期增殖并诱导 G₂/M 期阻滞^[22]。在其他多个神经母细胞瘤细胞株中, 茉莉酸甲酯通过下调 PCNA 的表达使 SK-N-SH 和 BE(2)-C 细胞发生 G₀/G₁ 期阻滞^[23-24]。对于 MDA-MB-435 和 MCF-7 乳腺癌细胞, 茉莉酸甲酯通过上调 TNFR1、MAPK 和 caspase-8 的表达, 导致细胞发生 G₀/G₁ 期和 S 期阻滞并伴随着凋亡^[25]。此外, 茉莉酸类化合物还可诱导宫颈癌 HeLa 细胞的凋亡和 G₂/M 期阻滞并使其 DNA 损伤^[26]。

5 调节机体免疫功能

免疫细胞的激活、人体免疫功能的提高与肿瘤的预防和治疗关系密切。最近的报道指出茉莉酸类化合物具有抗炎活性, 能够调节机体免疫功能。Dang 等^[27]发现茉莉酸甲酯具有与前列腺素化合物相当的抗炎活性, 并且茉莉酸甲酯结构类似物 α -haloenones 的抗炎活性优于天然的前列腺素。 α -haloenones 可通过下调 NF- κ B 的活性, 抑制被脂多糖激活的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 释放促炎介质如 NO、白细胞介素 IL-6 和肿瘤坏死因子 TNF- α , 从而起到抗炎作用并增强抗肿瘤活性。

6 抑制肿瘤血管生成

新生血管形成是肿瘤的生成、浸润和转移的重要病理过程之一, 血管内皮细胞的活化、增殖及小管形成是肿瘤新生血管形成的关键步骤。体外实验表明, 1~10 mmol/L 茉莉酸甲酯可显著抑制人脐静

脉内皮细胞的生长, 而 1 μ mol/L 茉莉酸甲酯对细胞生长没有显著抑制作用。在体内实验中, 1~10 mmol/L 茉莉酸甲酯可显著抑制鸡胚绒毛尿囊膜毛细血管的生长, 降低血管密度^[28]。当其浓度小于 100 μ mol/L 时, 则导致血管的不规则生长, 形成大量的不正常毛细血管并伴随着血管内皮生长因子的减少, 这些新生毛细血管更容易渗漏, 结构排列紊乱。

7 抑制肿瘤侵袭转移

茉莉酸类化合物还被证明具有抗转移活性, 茉莉酸甲酯可抑制荷瘤小鼠黑色素瘤的转移。在低毒性浓度 (小于 1 mmol/L) 下, 茉莉酸甲酯不诱导细胞凋亡也不消耗 ATP, 却能成功使小鼠 B16 黑色素瘤细胞的活力减弱; 接种 B16-F10 肺黑色素瘤细胞的小鼠每天 iv 40 或 75 mg/kg 茉莉酸甲酯, 结果对小鼠肺黑色素瘤的生长有显著的抑制作用^[29]。茉莉酸甲酯对于高转移性的耐药细胞株 B16-F10 有同 B16 细胞相似的抑制作用, 表明其对 B16 细胞转移的抑制作用是通过耐药途径实现^[29]。茉莉酸类化合物除了对肿瘤细胞直接作用致其死亡外, 还能通过抑制肿瘤细胞的转移来防止肿瘤的侵袭。

8 协同作用

研究表明, 茉莉酸类化合物可与其他抗肿瘤药物产生协同作用。事实上, 许多肿瘤化疗方案采用多种药物联合治疗^[30]。相对于使用单种药物, 利用药物之间的协同作用使化疗药物的 IC₅₀ 值降低, 从而减少药物的使用剂量, 可避免高剂量导致的副作用, 甚至可以克服肿瘤细胞对单一药物的抵抗性和防止新的耐药肿瘤细胞产生^[31]。

茉莉酸甲酯和紫苏醇联用可明显增强顺铂对乳腺癌细胞的杀伤力^[32]。卡莫司汀在单独使用时对胰腺癌细胞无作用, 茉莉酸甲酯可协同卡莫司汀诱导细胞死亡^[33], 推测卡莫司汀使线粒体对茉莉酸甲酯的摄动更加敏感, 导致细胞毒性急剧增加。无细胞毒性浓度的茉莉酸甲酯协同肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 可增强 caspase 酶活性, 从而提高由 TRAIL 诱导的直肠癌细胞凋亡^[34]。茉莉酸甲酯通过下调 IAP 家族成员之一 survivin 基因诱导 TRAIL 敏感性, 研究还表明茉莉酸甲酯可抑制 survivin 的转录从而下调 mRNA 和蛋白水平, 影响 Wnt/TCF 通路^[34]。茉莉酸甲酯的衍生物 J7 通过 ROS 介导机制增强由 TRAIL 诱导的人肝癌细胞凋亡^[35]。

IAP 拮抗剂 SmacN7 与茉莉酸甲酯有协同作用, 可显著增强其诱导的细胞毒性^[36]。茉莉酸甲酯增强

细胞凋亡的作用机制是通过 caspase-9 依赖和 caspase-9 独立途径。这些研究结果表明,抑制 IAP 可促进茉莉酸甲酯诱导的细胞毒性,并可能发展以茉莉酸类化合物为基础的化疗^[37]。

9 基因表达失调

茉莉酸类化合物还能改变基因表达,基因表达异常可能是由茉莉酸类化合物诱导细胞死亡效应直接导致,也可能是和该效应相伴而生。如在人乳腺癌细胞中,茉莉酸甲酯诱导的细胞凋亡与膜流动性下降、肿瘤坏死因子受体表达增强及 caspases-8 激活均有关联,表明茉莉酸类化合物激活了外在的凋亡通路^[25]。研究中可能检测到表达有变化的基因主要是抗凋亡蛋白质 IAP 家族、Bcl-2 或 Bax。

10 结语

天然的茉莉酸类化合物及其合成衍生物不仅能诱导肿瘤细胞凋亡,同时也发挥了其他抗肿瘤作用,具有作为抗肿瘤药物的潜力。

已有研究表明茉莉酸类化合物对植物细胞和癌细胞的影响有一些相似点,包括诱导细胞的凋亡^[38]、抑制细胞增殖并诱导细胞周期停滞^[39]、激活 MAPK^[40]、产生 ROS^[41]、提高热休克蛋白(HSP)的表达^[42]等。这暗示更多地分析茉莉酸类化合物在植物细胞中的效应,可能有助于更深入地了解该类化合物的抗肿瘤行为,通过结构-功能分析来确定其靶向作用分子并合成更多具有高治疗指数的茉莉酸类衍生物。

茉莉酸类化合物的化学结构不同于现有的抗癌药物,其抗肿瘤活性与选择性暗示其具有低的毒副作用,将其作为化疗药物则需通过临床和临床前实验实现,包括体内毒性和安全性评估,药动学稳定性评价,制剂及给药途径的开发等。茉莉酸类化合物中的新抗癌药物为癌症的治疗带来了新希望,会吸引越来越多的科学家参与到茉莉酸类化合物的抗癌研究中。

参考文献

[1] Sembdner G, Parthier B. The biochemistry and the physiological and molecular actions of jasmonates [J]. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*, 1993, 44: 569-589.

[2] Creelman R A, Mullet J E. Biosynthesis and action of jasmonates in plants [J]. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*, 1997, 48: 355-381.

[3] Flescher E. Jasmonates in cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2007, 245(1/2): 1-10.

[4] Ishii Y, Kiyota H, Sakai S, *et al.* Induction of differentiation of human myeloid leukemia cells by jasmonates, plant hormones [J]. *Leukemia*, 2004, 18(8): 1413-1419.

[5] 董秋菊, 张建福, 韩红霞, 等. 茉莉酸甲酯对胃癌 SGC7901 细胞生长抑制机制探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(9): 641-645.

[6] 汪长发. 茉莉酸甲酯对肝癌的抑制作用及其机理研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.

[7] 王月诚, 王 斌, 涂艳华, 等. 茉莉酸甲酯对人胰腺癌细胞株 HS766T 抑制作用的研究 [J]. *临床消化病杂志*, 2014, 26(6): 356-360.

[8] Raviv Z, Cohen S, Reischer-Pelech D. The anti-cancer activities of jasmonates [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 275-285.

[9] Flescher E. Jasmonates: a new family of anti-cancer agents [J]. *Anticancer Drug*, 2005, 16(9): 911-916.

[10] Costantini P, Jacotot E, Decaudin D, *et al.* Mitochondrion as a novel target of anticancer chemotherapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(13): 1042-1053.

[11] Fingrut O, Flescher E. Plant stress hormones suppress the proliferation and induce apoptosis in human cancer cells [J]. *Leukemia*, 2002, 16(4): 608-616.

[12] Fingrut O, Reischer D, Rotem R, *et al.* Jasmonates induce nonapoptotic death in high-resistance mutant p53-expressing B-lymphoma cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146(6): 800-808.

[13] Kim J H, Lee S Y, Oh S Y, *et al.* Methyl jasmonate induces apoptosis through induction of Bax/Bcl-X-s and activation of caspase-3 via ROS production in A549 cells [J]. *Oncol Rep*, 2004, 12(6): 1233-1238.

[14] Oh S Y, Kim J H, Park M J, *et al.* Induction of heat shock protein 72 in C6 glioma cells by methyl jasmonate through ROS-dependent heat shock factor 1 activation [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(5): 833-839.

[15] Davies N J, Hayden R E, Simpson P J, *et al.* AKR1C isoforms represent a novel cellular target for jasmonates alongside their mitochondrial-mediated effects [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4769-4775.

[16] Ishii Y, Kasukabe T, Honma Y. Induction of CCAAT/enhancer binding protein-delta by cytokinins, but not by retinoic acid, during granulocytic differentiation of human myeloid leukaemia cells [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(4): 540-547.

[17] Ishii Y, Kasukabe T, Honma Y. Immediate up-regulation of the calcium-binding protein S100P and its involvement in the cytokinin-induced differentiation of human myeloid leukemia cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1745(2): 156-165.

- [18] Willis A C, Chen X. The promise and obstacle of p53 as a cancer therapeutic agent [J]. *Curr Mol Med*, 2002, 2(4): 329-345.
- [19] Yeruva L V, Elegbede J A, Toy B J, *et al.* The apoptosis-inducing activity of natural plant products involved regulation of events downstream of the p53 pathway [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9 Supplement): 1389.
- [20] Flescher E, Reischer D, Fingrut O, *et al.* Jasmonates can overcome drug resistance induced by p53 mutations and P-glycoprotein expression [J]. *EJC Suppl*, 2005, 3(2): 428-428.
- [21] Rotem R, Heyfets A, Fingrut O, *et al.* Jasmonates: Novel anticancer agents acting directly and selectively on human cancer cell mitochondria [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1984-1993.
- [22] Yeruva L, Pierre K J, Carper S W, *et al.* Jasmonates induce apoptosis and cell cycle arrest in non-small cell lung cancer lines [J]. *Exp Lung Res*, 2006, 32(10): 499-516.
- [23] Tong Q S, Jiang G S, Zheng L D, *et al.* Methyl jasmonate downregulates expression of proliferating cell nuclear antigen and induces apoptosis in human neuroblastoma cell lines [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(6): 573-581.
- [24] Tong Q S, Jiang G S, Zheng L D, *et al.* Natural jasmonates of different structures suppress the growth of human neuroblastoma cell line SH-SY5Y and its mechanisms [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(7): 861-869.
- [25] Yeruva L, Elegbede J A, Carper S W. Methyl jasmonate decreases membrane fluidity and induces apoptosis through tumor necrosis factor receptor 1 in breast cancer cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(8): 766-776.
- [26] Zhao J, Kang S, Zhang X, *et al.* Apoptotic activity of a new jasmonate analogue is associated with its induction of DNA damage [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(3): 771-777.
- [27] Dang H T, Lee H J, Yoo E S, *et al.* New jasmonate analogues as potential anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(24): 10228-10235.
- [28] Pereira Lopes J E, Barbosa M R, Stella C N, *et al.* *In vivo* anti-angiogenic effects further support the promise of the antineoplastic activity of methyl jasmonate [J]. *Braz J Biol*, 2010, 70(2): 443-449.
- [29] Reischer D, Heyfets A, Shimony S, *et al.* Effects of natural and novel synthetic jasmonates in experimental metastatic melanoma [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 150(6): 738-749.
- [30] Frei E, BasJr R C, Kufe D W, *et al.* *Principles of Dose, Schedule, and Combination Chemotherapy* [M]. Hamilton: BC Decker, 2003: 817-837.
- [31] Takimoto C, Coia L R, J H W, *et al.* *Principles of Oncologic Pharmacotherapy. A Multidisciplinary Approach* [M]. Manhasset: CMP Healthcare Media, 2005: 23-42.
- [32] Yeruva L, Hall C, Elegbede J A, *et al.* Perillyl alcohol and methyl jasmonate sensitize cancer cells to cisplatin [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(1): 1-9.
- [33] Cai S, Xu Y, Cooper R J, *et al.* Mitochondrial targeting of human O6-methylguanine DNA methyltransferase protects against cell killing by chemotherapeutic alkylating agents [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3319-3327.
- [34] Raviv Z, Zilberberg A, Cohen S, *et al.* Methyl jasmonate down-regulates survivin expression and sensitizes colon carcinoma cells towards TRAIL-induced cytotoxicity [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(5): 1433-1444.
- [35] Park C, Jin C, Hwang H J, *et al.* J7, a methyl jasmonate derivative, enhances TRAIL-mediated apoptosis through up-regulation of reactive oxygen species generation in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Toxicol in Vitro*, 2012, 26(1): 86-93.
- [36] Jiang G, Zhao J, Xiao X, *et al.* An N-terminal Smac peptide sensitizes human prostate carcinoma cells to methyl jasmonate-induced apoptosis [J]. *Cancer Lett*, 2011, 302(1): 37-46.
- [37] Xiao X Y, Jiang G S, Wang L, *et al.* Predominant enhancement of apoptosis induced by methyl jasmonate in bladder cancer cells: therapeutic effect of the Antp-conjugated Smac peptide [J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(9): 853-863.
- [38] Asai T, Stone J M, Heard J E, *et al.* Fumonisin B1-induced cell death in Arabidopsis protoplasts requires jasmonate-, ethylene-, and salicylate-dependent signaling pathways [J]. *Plant Cell*, 2000, 12(10): 1823-1836.
- [39] Nail M C, Roberts S C. Cell cycle analysis of Taxus suspension cultures at the single cell level as an indicator of culture heterogeneity [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2005, 90(4): 491-500.
- [40] Rotem R, Fingrut O, Moskovitz J, *et al.* The anticancer plant stress-protein methyl jasmonate induces activation of stress-regulated c-Jun N-terminal kinase and p38 protein kinase in human lymphoid cells [J]. *Leukemia*, 2003, 17(11): 2230-2234.
- [41] Danon A, Miersch O, Felix G, *et al.* Concurrent activation of cell death-regulating signaling pathways by singlet oxygen in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Plant J*, 2005, 41(1): 68-80.
- [42] Hamilton Iii E W, Coleman J S. Heat-shock proteins are induced in unstressed leaves of *Nicotiana attenuata* (Solanaceae) when distant leaves are stressed [J]. *Am J Bot*, 2001, 88(5): 950-955.