

• 综 述 •

青藤碱抗肿瘤作用机制的研究进展

姜宇懋, 王丹巧*

中国中医科学院 医学实验中心 北京市中医药防治重大疾病基础研究重点实验室, 北京 100700

摘 要: 青藤碱是青风藤中主要的生物碱类成分。近年来, 青藤碱的抗肿瘤活性受到广泛关注。实验研究表明, 青藤碱可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、影响肿瘤新生血管、逆转肿瘤细胞多药耐药等多途径发挥抗肿瘤作用, 并能与化疗药物协同生效。通过查阅国内外相关文献报道, 综述了青藤碱抗肿瘤机制的研究进展, 希望为青藤碱的深入研究提供参考。

关键词: 青藤碱; 抗肿瘤; 机制

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)11-1866-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.042

Research progress on antitumor mechanisms of sinomenine

JIANG Yu-mao, WANG Dan-qiao

Beijing Key Laboratory of TCM Basic Research on Prevention and Treatment of Major Diseases, Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Sinomenine is a major alkaloid from *Sinomenii Caulis*. In recent years, the antitumor activity of sinomenine attracted more attentions. Experimental studies have showed that sinomenine could induce apoptosis of tumor cells, inhibit invasion and migration of tumor cells, influence tumor angiogenesis, reverse multi-drug resistance of tumor cells, coordinated with chemotherapy drugs and so on. This article made a summary for domestic and foreign study literatures for antitumor mechanisms of sinomenine, to expect to provide the scientific basis for the in-depth studies of sinomenine.

Key words: sinomenine; anti-tumor; mechanism

青藤碱是从防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd et Wils.、毛青藤 *S. acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. var. *cinereum* Rehd. et Wils. 的干燥根茎中提取的一种生物碱类成分, 为传统中药青风藤的主要有效成分之一。青风藤始载于《图经本草》, 有“祛风湿, 通经络, 利小便”之功效。近年来, 随着对青藤碱研究的深入, 发现了一些新的药理作用和作用机制, 尤其是抗肿瘤方面的作用越来越受到国内外学者的重视。诸多实验研究表明, 青藤碱对肺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤均具有显著的抑制作用^[1]。故本文通过查阅国内外相

关文献, 对青藤碱抗肿瘤的作用机制进行综述, 为进一步开发、利用和研究青藤碱提供相关参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡的作用

大量整体和离体实验研究表明, 青藤碱可以通过多种途径抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 发挥其抗肿瘤的作用。Yang 等^[2]研究发现, 青藤碱(8、10 mmol/L)可在体外通过阻滞 G1 期, 降低环氧酶-2(COX-2)水平, 抑制人结肠癌细胞系 SW1116 细胞增殖。体内实验同样证实, 青藤碱(25、50、100 mg/kg)可以时间-剂量相关性地抑制肿瘤的生长, 其分子机制与抑制 COX-2 水平, 提高 p21 表达

收稿日期: 2016-10-16

基金项目: 科技部国际科技合作项目(2010DFA31890); 中国中医科学院自主选题研究项目(ZZ2013003)

作者简介: 姜宇懋(1988—), 男, 博士研究生, 研究方向中药药理。Tel: 13683301305 E-mail: 13683301305@163.com

*通信作者 王丹巧, 女, 研究员, 研究方向: 中药药理、中西医结合老年医学基础研究。Tel: (010) 64089530 E-mail: dq_wang96@sohu.com

以及减少细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1) 和 cyclinE 的表达相关。青藤碱 (0.125、0.25、0.5、1 mmol/L) 通过抑制 COX-2 的蛋白表达, 还可以时间 - 剂量相关性地抑制人胃腺癌细胞系 SGC-7901 细胞的增殖^[3]。另有报道^[4], 青藤碱 (0.125、0.25、0.5、1 mmol/L) 能够明显抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β) 激活的人滑膜肉瘤细胞系 Hs701.T 细胞的增殖, 其分子机制可能与抑制 IL-6、胎盘生长因子 (PIGF)、Daxx (Death-domain associated protein) 和热休克蛋白 27 (HSP27) 等 17 个基因的表达有关, 这些基因可以通过调节炎症反应、细胞黏附、细胞增殖、细胞凋亡以及血管新生而在肿瘤的发展中发挥重要的作用。

细胞凋亡是程序性细胞死亡的方式之一, 通过药物诱导细胞凋亡是癌症治疗的一种重要途径。研究表明^[5], 盐酸青藤碱 (0.25、0.5、1 mmol/L) 可以在体外诱导人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231、MCF-7 细胞凋亡, 使细胞周期停滞在 G1 期, 并通过激活关卡基因蛋白 (ATM) /细胞周期检测点激酶 2 (CHK2) 和炭疽毒素受体 (ATR) /CHK1, 介导 DNA 损伤。其分子机制与诱生活性氧簇 (ROS)、激活促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 凋亡相关信号通路有关。同时, 整体实验研究结果显示, 盐酸青藤碱 (75、150 mg/kg) 对 MDA-MB-231 细胞异种移植瘤裸鼠模型有明显的抑瘤作用, 进一步佐证了体外的相关研究。此外, 盐酸青藤碱 (0.5、1、2 mmol/L) 能够在体外抑制人肝癌细胞系 Hep3B、SMMC7721、HepG2、MHCC97H、MHCC97L、HHCC、BEL7402 细胞的增殖, 并以 Hep3B、SMMC7721 细胞为研究对象, 发现盐酸青藤碱可以通过提高 p21 的蛋白表达, 使细胞周期停滞在 G1 期。盐酸青藤碱还可以激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (Caspase) 相关性细胞凋亡途径, 其作用机制与诱导线粒体膜电位紊乱、增加细胞色素 C 和丝氨酸蛋白酶 (OMI) 从线粒体释放入胞质、下调 B 细胞淋巴瘤基因 2 (Bcl-2) 和上调 Bcl 相关 X 蛋白 (Bax) 的蛋白表达、激活 Caspase 级联反应 (Caspase-8、10、9、3) 和多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶 (PARP) 以及降低存活素 (survivin) 的表达相关。体外实验中, 盐酸青藤碱 (100、150 mmol/L) 同样可以抑制 Hep3B 异种移植瘤裸鼠模型的肿瘤生长, 其机制可能与激活 Caspase-3、提高 p21 和降低 survivin 的蛋白表达相关^[6]。青藤碱 (20、40、

80、120、160、200 μ g/mL) 对人肺癌细胞系 NCI-H460 细胞也有相似的作用^[7], 其可通过线粒体凋亡通路, 包括诱导线粒体膜电位崩塌, 促进细胞色素 C 的释放, 激活 Caspase-9 和 Caspase-3, 以及提高 Bax 和降低 Bcl-2 的蛋白表达水平, 从而时间 - 剂量相关性地抑制肿瘤细胞增殖。另有研究发现^[8], 青藤碱 (200 μ g/mL) 诱导人肺癌细胞系 NCI-H460、NCI-H226、NCI-H522 细胞凋亡, 还与其抑制磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt)、有丝分裂原活化蛋白激酶 (MEK) /细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路相关。

2 抗肿瘤细胞侵袭、迁移的作用

肿瘤侵袭和迁移是最终导致癌症患者死亡的重要原因之一, 因此寻找具有抗肿瘤侵袭、迁移的新型药物具有重要意义。研究发现^[9], 青藤碱 (50、100、400 μ mol/L) 可以引起人骨肉瘤细胞系 U2OS、HOS 细胞的 S 期阻滞, 抑制其侵袭和迁移也可以降低人脐静脉内皮细胞 HUVEC 的管腔形成能力。其抑制侵袭的分子机制是通过抑制 CXCR4 趋化因子受体 4 (CXCR4) 和信号传导与转录激活因子 3 (STAT3) 的蛋白磷酸化, 下调基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、MMP-9、NF- κ B 受体激活物配体 (RANKL)、血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, 从而使 RANKL 介导的破骨细胞生成所导致的骨破坏以及 VEGF 介导的新生血管形成被抑制。同时, 体内实验也证明, 青藤碱 (150 mg/kg) 能够抑制骨肉瘤的增殖, 破骨细胞的生成和骨破坏。另有研究表明^[10], 青藤碱 (0.5、0.625、1.25、2.5 mmol/L) 通过抑制 MMP-2、CD44 的蛋白表达, 还可以剂量相关性地抑制人肝癌细胞系 HepG2 细胞的侵袭、迁移。此外, 文献报道^[11], 青藤碱 (0.25、0.5、1 mmol/L) 可以剂量相关地抑制人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞的侵袭和迁移。应用免疫共沉淀技术发现青藤碱作用于 MDA-MB-231 细胞后, 能够剂量相关性地增强核转录因子- κ B (NF- κ B) 与其抑制蛋白 (IKB) 的结合水平。提示青藤碱可以钝化 NF- κ B。通过 WB、ELISA 法检测, 表明这种抑制作用与 IKB 激酶 (IKK) 和它的负调控蛋白 CUEDC2 (CUE domain containing 2) 的磷酸化有关。该研究还发现, 青藤碱可以通过减少 miR-324-5P 的表达, 上调其目标基因 CUEDC2 的表达, 从而通过改变上游途径阻断 IKK 的磷酸化, 并通过 miR-324-5P 转染后发现, 其抑制了青藤碱抗 MDA-MB-231 细胞侵袭和迁移

的作用。由此推断,青藤碱能够抑制乳腺癌细胞系MDA-MB-231细胞的侵袭和迁移,可能是由于对miR-324-5P/CUEDC2轴的调节作用。

3 影响肿瘤新生血管的作用

血管生成对肿瘤的发展是非常重要的,抑制肿瘤血管的生成对癌症的进程具有一定阻遏作用,但是长期使用抗血管生成药物会加重肿瘤血管的异常,减少氧的供给,产生缺氧和酸性微环境,使肿瘤细胞更具侵袭性和转移性,还能阻断药物与氧气的递送,降低化疗的效果。然而,合理地运用抗血管生成药物在血管消退之前修复异常的肿瘤血管系统,使肿瘤血管趋于正常,可以有效地运输氧和药物到肿瘤细胞,从而提高化疗敏感性^[12-15]。文献报道^[16],盐酸青藤碱(100 mg/kg) ip 小鼠乳腺癌细胞系4T1移植瘤Balb/c小鼠模型14 d后,其明显抑制了肿瘤的生长,减少了肿瘤的迁移。作用机制可能与诱导血管正常化、增强肿瘤灌注、提高化疗疗效以及肿瘤免疫有关。此外,青藤碱对于肿瘤血管的作用部分来自于其可恢复促血管生成因子(bFGF)和抗血管生成因子(PF4)的平衡。然而,盐酸青藤碱200 mg/kg在肿瘤的发展过程中并没有表现出相似的抑制作用,其原因可能是由于对血管的过度作用,以及上调重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和下调重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的蛋白表达所诱导的免疫抑制微环境。所以,青藤碱在特定的浓度下所表现出的抗肿瘤作用是通过抑制血管生成和诱导血管正常化,进而增强化疗敏感性和提高肿瘤免疫。

4 对炎症反应的作用

炎症的调节因子和细胞效应分子是肿瘤微环境的重要组成部分,对肿瘤的发生和发展具有促进作用。青藤碱(0.5、1、2 mmol/L)能够通过Ca²⁺非依赖性途径,抑制抗原诱导活化的大鼠嗜碱性白血病RBL-2H3细胞的脱颗粒和细胞因子的产生。研究发现,青藤碱不能改变人T细胞活化连接蛋白(LAT)的磷酸化水平,对钙离子的调节上也没有明显的作用,但是它能够显著地抑制Gab2、Akt、p38MAPK的蛋白磷酸化,从而抑制炎症细胞因子IL-4和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的生成^[17]。

5 逆转肿瘤细胞多药耐药的作用

多药耐药(MDR)是限制化疗疗效的主要原因之一,MDR1基因编码的P糖蛋白表达上调使得进入肿瘤细胞内的药物浓度降低,是导致肿瘤细胞多

药耐药重要因素。文献报道^[18],通过逐步增加阿霉素剂量刺激的方法,诱导建立人结肠癌多药耐药细胞系Caco-2(MDR-Caco-2),研究发现MDR-Caco-2细胞中COX-2、MDR-1基因过表达,NF- κ B信号通路被激活。然而,青藤碱(500 μ mol/L)作用后可以抑制NF- κ B的表达,降低MDR-1的蛋白表达,以及下调COX-2的表达,使PGE2的分泌降低,而PGE2可增强Caco-2的耐药性。因此,青藤碱可通过上述两种途径增强MDR-Caco-2细胞对于阿霉素的敏感性,改善耐药状况。另有报道^[19]认为,青藤碱(100、200、400 μ g/mL)还可以通过下调P糖蛋白的表达,诱导肿瘤细胞凋亡,逆转多药耐药人膀胱癌细胞系253J/DOX的耐药。

6 联合用药增强疗效的作用

化疗是目前肿瘤治疗的主要手段之一,但是许多抗肿瘤药物具有较大的副作用,且价格昂贵。因此,从价格低廉的中草药中寻找毒副作用小的抗肿瘤辅助药物从而减少这些抗肿瘤药物的使用剂量,降低其副作用已成为研究的热点。现代实验研究表明,青藤碱与多种抗肿瘤药物具有协同作用。文献报道^[20-21],青藤碱联合5-氟尿嘧啶对人结肠癌细胞系LoVo细胞和人食管癌细胞系Eca-109细胞在体内实验中的抗癌效果均大于单用,且合用并没有提高化疗的副作用,其分子机制可能为协同激活线粒体凋亡通路,增强上调Bax和下调Bcl-2的蛋白表达所致。青藤碱还能够在离体和整体实验中增强5-氟尿嘧啶介导的人胃癌细胞系MKN-28细胞的生长抑制和凋亡,其作用机制同样是通过激活线粒体凋亡通路,以及减少胸苷酸合成酶mRNA转录^[22]。另有研究表明^[23-24],青藤碱(2.5、5 mmol/L)可以时间-剂量相关性地抑制人宫颈癌细胞系HeLa细胞增殖,与顺铂(5 μ g/mL)联用后协同抑制细胞增殖($P<0.05$),且凋亡率明显增高($P<0.05$),其分子机制与上调乳腺丝抑蛋白(Maspin)表达,以及下调Caspase-3、COX-2的蛋白表达相关。青藤碱(0.625 mmol/L)与卡铂(40 μ g/mL)联合应用对人宫颈癌细胞系HeLa细胞的增殖同样具有协同抑制作用,其作用机制可能与共同影响细胞周期分布、促进细胞凋亡有关。此外,Hong等^[25]研究发现,抗人转铁蛋白受体单克隆抗体(TfR mAb)(100 μ g/mL)或盐酸青藤碱(100 μ g/mL)均能诱导人肝癌细胞系HepG2细胞凋亡,抑制其增殖,使细胞周期停滞在S期,且同等剂量联合应用的效果更强。

实验结果表明,经 Tfr mAb 处理的 HepG2 细胞的 COX-2 和 VEGF 蛋白表达明显增加。相对比而言,经盐酸青藤碱处理的 HepG2 细胞 COX-2 的表达则明显减少。因此,盐酸青藤碱与 Tfr mAb 联合应用对肝癌细胞 HepG2 的作用可能是通过 COX-2 相关性途径协同增效。

7 展望

青藤碱是一种有效的抗肿瘤成分,其可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管正常化、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移,以及抗肿瘤细胞多药耐药等,发挥抗多种肿瘤的作用,其作用方式具有多靶点、多途径的特点。同时青藤碱能联合多种化疗药物协同生效。此外,青藤碱对癌性疼痛也具有明显的镇痛效果^[26-27],且其本身没有成瘾性,又能够减轻吗啡依赖以及改善戒断症状^[28]。由此可见,青藤碱在癌症临床治疗的领域具有巨大潜力和应用潜能。

虽然运用现代科学技术方法逐步阐明了青藤碱抗肿瘤作用的药理学基础,但是仍然存在一些问题:(1)部分实验研究中设计的通路较为单一,缺乏进一步深入的机制探讨,得出的结论意义有限,高质量的实验研究数量较少;(2)青藤碱的抗肿瘤作用应是多途径、多靶点的,今后的研究应该考虑到各条通路之间的影响,设计更为全面的检测指标,增强说服力;(3)根据最近几年的研究结果看,对于青藤碱的抗肿瘤作用很多只是来源于基础实验,对于临床随机试验仍是空白;(4)青藤碱因其免疫抑制作用,而被广泛的应用于治疗类风湿关节炎。文献报道^[29],通过抑制免疫,从而下调肿瘤微环境的炎症,可以发挥抗肿瘤的作用。然而,青藤碱对于肿瘤微环境的影响仍然很不清楚,需要更多探究。(5)细胞自噬作为多种药物抗肿瘤作用的重要通路已越来越受到人们的关注^[30-31],然而青藤碱是否能引起肿瘤细胞自噬,是否是其发挥抗肿瘤作用的重要途径,至今尚无报道。

综上所述,从分子到基因水平探讨青藤碱抗肿瘤的作用机制,深入研究青藤碱抗肿瘤作用的实验与临床间的联系,为防治癌症的创新药物开发提供科学依据,将具有十分重要的社会和经济意义。

参考文献

[1] 孙越华,朱清,李俊旭.青藤碱抗炎免疫与抗肿瘤作用研究新进展[J].中国药理学通报,2015,31(8):1040-1043.

[2] Yang H, Yin P, Shi Z, *et al.* Sinomenine, a COX-2 inhibitor, induces cell cycle arrest and inhibits growth of human colon carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Lett*, 2006, 11(1): 411-418.

[3] Lv Y, Li C, Li S, *et al.* Sinomenine inhibits proliferation of SGC-7901 gastric adenocarcinoma cells via suppression of cyclooxygenase-2 expression [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(4): 741-745.

[4] Li X J, Yue P Y, Ha W Y, *et al.* Effect of sinomenine on gene expression of the IL-1 β -activated human synovial sarcoma [J]. *Life Sci*, 2006, 79(7): 665-673.

[5] Li X, Wang K, Ren Y, *et al.* MAPK signaling mediates sinomenine hydrochloride-induced human breast cancer cell death via both reactive oxygen species-dependent and -independent pathways: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(7): e1356.

[6] Lu X, Zeng J, Chen Y, *et al.* Sinomenine hydrochloride inhibits human hepatocellular carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo*: involvement of cell cycle arrest and apoptosis induction [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(1): 229-238.

[7] Jiang T, Zhou L, Zhang W, *et al.* Effects of sinomenine on proliferation and apoptosis in human lung cancer cell line NCI-H460 *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2010, 3(1): 51-56.

[8] Zhou L, Luan H, Liu Q, *et al.* Activation of PI3K/Akt and ERK signaling pathways antagonized sinomenine-induced lung cancer cell apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(5): 1256-1260.

[9] Xie T, Ren H, Lin H, *et al.* Sinomenine prevents metastasis of human osteosarcoma cells via S phase arrest and suppression of tumor-related neovascularization and osteolysis through the CXCR4-STAT3 pathway [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2098-2112.

[10] 何晶晶. 青藤碱对人肝癌细胞 HepG2 侵袭和转移能力的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.

[11] Song L, Liu D, Zhao Y, *et al.* Sinomenine inhibits breast cancer cell invasion and migration by suppressing NF-kappa B activation mediated by IL-4/miR-324-5p/CUEDC2 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(3): 705-710.

[12] Crawford Y, Ferrara N. VEGF inhibition: insights from preclinical and clinical studies [J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 335(1): 261-269.

[13] Ferrara N. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(1): 21-26.

[14] Shang B, Cao Z, Zhou Q. Progress in tumor vascular normalization for anticancer therapy: challenges and perspectives [J]. *Front Med*, 2012, 6(1): 67-78.

- [15] Jain R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy [J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 987-989.
- [16] Zhang H, Ren Y, Tang X, *et al*. Vascular normalization induced by sinomenine hydrochloride results in suppressed mammary tumor growth and metastasis [J]. *Sci Rep*, 2014, 5: 8888.
- [17] Huang F, Yamaki K, Tong X, *et al*. Inhibition of the antigen-induced activation of RBL-2H3 cells by sinomenine [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(3): 502-507.
- [18] Liu Z, Duan Z, Chang J, *et al*. Sinomenine sensitizes multidrug-resistant colon cancer cells (Caco-2) to doxorubicin by downregulation of MDR-1 expression [J]. *Plos One*, 2014, 9(6): e98560.
- [19] Chen Y, Zhang L, Lu X, *et al*. Sinomenine reverses multidrug resistance in bladder cancer cells via P-glycoprotein-dependent and independent manners [J]. *Pharmazie*, 2014, 69(1): 48-54.
- [20] Zhang J, Yang Z, Wu D, *et al*. Suppressive effect of sinomenine combined with 5-fluorouracil on colon carcinoma cell growth [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(16): 6737-6743.
- [21] Wang J, Yang Z, Dong W, *et al*. Cooperative inhibitory effect of sinomenine combined with 5-fluorouracil on esophageal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(45): 8292-8300.
- [22] Liao F, Yang Z, Lu X, *et al*. Sinomenine sensitizes gastric cancer cells to 5-fluorouracil *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6): 1604-1610.
- [23] 施荣东, 田秀珠. 青藤碱联合顺铂对宫颈癌 Hela 细胞增殖作用的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2010, 10(10): 1117-1119.
- [24] 吴敏, 李新国, 张瑜, 等. 青藤碱与卡铂对宫颈癌 Hela 细胞增殖的协同抑制研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2009, 25(8): 473-475.
- [25] Hong Y, Yang J, Shen X, *et al*. Sinomenine hydrochloride enhancement of the inhibitory effects of anti-transferrin receptor antibody-dependent on the COX-2 pathway in human hepatoma cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(3): 447-454.
- [26] 张莹. CQ 复方对胫骨转移性癌痛模型大鼠的镇痛作用及机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [27] 孙丹丹. CQ 复方对癌侵袭镜痛模型小鼠的镇痛作用及机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [28] 刘珍, 郑济芳, 杨露青, 等. 青藤碱对吗啡依赖与戒断小鼠小脑与脊髓 NO/nNOS 系统的影响 [J]. *生理学报*, 2007, 59(3): 285-292.
- [29] 黄波. 肿瘤微环境中免疫与炎症的调节 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(2): 111-115.
- [30] Xie C, Chan W, Yu S, *et al*. Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation [J]. *Free Radical Bio Med*, 2011, 51(7): 1365-1375.
- [31] Shen X, Kan S, Hu J, *et al*. EMC6/TMEM93 suppresses glioblastoma proliferation by modulating autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(1): e2043.