

芦荟大黄素抗肿瘤作用机制的研究进展

陈山林¹, 刘川玉², 肖胜军¹, 唐建红^{1*}

1. 桂林医学院第二附属医院, 广西 桂林 541199

2. 桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001

摘要: 芦荟大黄素为蒽醌类化合物, 主要来源于芦荟、大黄、巴天酸模、山扁豆等植物中, 具有良好的抗菌、泻下作用。近年来, 研究者在对芦荟大黄素药理活性的研究中发现其有巨大的抗肿瘤潜力。从诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、诱导肿瘤细胞自噬、抗炎、免疫调节方面对芦荟大黄素的抗肿瘤作用机制进行综述, 为其进一步的应用、开发提供参考。

关键词: 芦荟大黄素; 细胞凋亡; 细胞增殖; 抗炎; 免疫调节; 作用机制

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)05-1150-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.041

Research progress on anti-tumor mechanism of aloe-emodin

CHEN Shan-lin¹, LIU Chuan-yu², XIAO Sheng-jun¹, TANG Jian-hong¹

1. The Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China

2. Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China

Abstract: Aloe-emodin is an anthraquinone compound, mainly from *Aloe vera* (Linn.) N. L. Burman var. *chinensis* (Haw.) Berg., *Rheum officinale* Baill., *Rumex patientia* Linn., *Cassia mimosoides* L. and other plants, with good antibacterial and laxative effects. In recent years, researchers have found that aloe-emodin has great anti-tumor potential in its study of the pharmacological activity. This article reviews the anti-tumor mechanisms of aloe-emodin, such as inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell proliferation, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, inducing tumor cell autophagy, anti-inflammatory, and immune regulation, to provide reference for its further application and development.

Key words: aloe-emodin; cell apoptosis; cell proliferation; anti-inflammatory; immune regulation; mechanism of action

芦荟大黄素为蒽醌类化合物, 化学结构式为 $C_{15}H_{10}O_5$, 主要来源于百合科芦荟的叶, 蓼科大黄的根茎、巴天酸模, 山扁豆等植物中^[1]。芦荟大黄素具有良好的抗菌、泻下作用, 对葡萄球菌、链球菌、白喉杆菌等均有抑制作用, 临床常用作泻药。芦荟大黄素还能抑制生物体产生抗体, 降低腹腔巨噬细胞功能, 同时也能抑制癌细胞基因和蛋白的生物合成^[2]。近年来, 研究者在对芦荟大黄素药理活性的研究中发现其有巨大的抗肿瘤潜力, 在肺癌、肝癌、乳腺癌、直肠癌、鼻咽癌等多种恶性肿瘤中均表现出较好的抑癌效果。在当前的治疗肿瘤手段

中, 相比较临床常用的化疗和放疗法, 中药单体成分更为安全便利, 具有深远的意义和较大的潜力。本文对芦荟大黄素的抗肿瘤作用及其作用机制, 如诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、诱导肿瘤细胞自噬、抗炎、免疫调节进行了综述, 为芦荟大黄素的进一步应用、开发提供参考。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

凋亡是细胞的程序性死亡, 诱导肿瘤细胞程序性死亡是目前临床上重要的抗癌途径, 且大多数肿瘤细胞产生耐药性的原因也与抵抗凋亡有关。

收稿日期: 2022-02-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760491); 广西科学技术厅科技开发项目 (桂科攻 1355004-8); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (S2020106); 2022 年度广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2022KY0502); 桂林市科学研究与技术开发计划项目 (20210227-8-7)

作者简介: 陈山林 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: 2377035628@qq.com

***通信作者:** 唐建红, 硕士生导师, 研究方向为临床药学。E-mail: tjh@glmc.edu.cn

近年来许多研究者发现芦荟大黄素可通过线粒体死亡途径诱导肿瘤细胞凋亡。在人鼻咽癌细胞中, 芦荟大黄素能够激活半胱氨酸蛋白水解酶-8 (caspase-8) 介导的线粒体死亡途径, 使得凋亡相关蛋白 (Bax) 激活, Bid 被切割成截短型 Bid 片段向线粒体移位, 细胞色素 C、细胞凋亡诱导因子 (AIF) 和核酸内切酶 G 由线粒体释放到胞浆从而诱导肿瘤细胞的凋亡^[3]。在胃癌细胞中, Byun 等^[4]同样发现, 经 γ 射线照射的芦荟大黄素分解产物 AE-F1 可显著增加胃癌细胞中 Bax 的表达水平、胞质细胞色素 C 的释放、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的裂解以及 caspases-8、caspases-9、caspases-3、Bid 和 Bcl-2 的活化, 同时诱导了活性氧 (ROS) 的产生和线粒体膜电位的降低, 这表明 AE-F1 能强烈诱导胃癌细胞凋亡, 是抗肿瘤的潜在候选药物。芦荟大黄素可以诱导细胞产生 ROS, 从而发挥促凋亡作用。在直肠癌细胞中, Cheng 等^[5]发现芦荟大黄素可使直肠癌细胞产生 ROS, 并且增加胞浆 Ca^{2+} 水平, 从而诱导内质网应激和凋亡相关 caspase 蛋白水平的升高。一项基于芦荟大黄素介导的光动力疗法 (AE-PDT) 诱导人骨肉瘤细胞 MG-63 凋亡的研究显示, 用 AE-PDT 处理后可上调骨肉瘤细胞中 ROS 水平和磷酸化 c-Jun 氨基端蛋白激酶 (p-JNK) 的表达, 从而激活 ROS-JNK 信号通路来诱导其自噬和凋亡^[6]。此外, 芦荟大黄素还能通过上调抑制 Bcl-2 的 miR-15a/miR-16-1 基因来诱导乳腺癌细胞凋亡^[7]。在蛋白组学方面, Jeon 等^[8]从细胞损伤和凋亡相关蛋白变化的角度观察芦荟大黄素的抑癌效应, 结果芦荟大黄素可通过靶向 P53 来下调促生长蛋白 CAPN2、泛素蛋白连接酶 E3A 的表达从而发挥促凋亡活性。在对芦荟大黄素多通路多靶点治疗癌症的研究中, Lin 等^[9]研究了其对膀胱癌 T24 细胞的抑制作用, 结果表明芦荟大黄素可通过依赖于 Fas、p53 和 caspase-3 的途径发挥其对膀胱癌细胞的细胞毒作用, 并通过抑制细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1) 诱导细胞凋亡和 G₂/M 期阻滞。在一项芦荟大黄素介导的光动力疗法对人口腔黏膜癌的体内外抑制作用的研究中发现, 芦荟大黄素介导的光动力疗法可显著提高细胞内 ROS 的水平, 抑制了癌细胞的增殖, 并诱导了凋亡, 在蛋白水平发现 caspase-3 和 Bax 的上调和 Bcl-2 蛋白水平的下调, 在肿瘤小鼠模型中发现, 在芦荟大黄素的干预下显著提高了模型小鼠的存活时间, 并无明显不良反应^[10]。

2 抑制肿瘤细胞增殖

大量研究发现, 芦荟大黄素可以通过影响多种信号通路, 抑制肿瘤细胞的异常增殖。在乳腺癌细胞中, 芦荟大黄素可以通过抑制雌激素受体 α (ER α) 的转录来下调 ER α 相关蛋白的水平, 从而阻碍胞质中 ER α 与热休克蛋白 90 (HSP90) 的结合, 达到抑制癌细胞增殖的效果^[11]。蛋白激酶 (Akt)/细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路的异常激活常在各种癌症中发生, 它与癌细胞的增殖等生命活动息息相关。研究表明, 芦荟大黄素可作用于 Akt/ERK 通路激活的食道癌细胞, 呈剂量相关性抑制 Akt 和 ERK 的磷酸化, 并显著减少 S 期细胞数量^[12]。Wnt/ β -catenin 和 Notch 信号通路调节着许多癌细胞的增殖等生物学行为。有研究表明, 在直肠癌细胞中, 芦荟大黄素可以在 Wnt3a 存在时激活 Wnt/ β -catenin 信号通路并抑制 Notch 通路来阻滞细胞的增殖^[13]。细胞正常的分裂活动依赖于细胞周期的有规律运转, 这一过程离不开细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) 和细胞周期蛋白 (cyclins) 的协同调节, 这也是药物干预肿瘤细胞增殖的主要靶点。Acevedo-Duncan 等^[14]研究了芦荟大黄素对神经胶质瘤细胞生长、周期调节方面的作用, 结果显示, 芦荟大黄素可抑制 SVG 和 U-373 MG 胶质瘤细胞的蛋白激酶 C (PKC) 活性, 降低大部分 PKC 同工酶的蛋白含量, 从而显著降低神经胶质瘤细胞 S 期的数量。在胰腺癌中, 芦荟大黄素对两种胰腺癌细胞均有剂量相关性的细胞毒性, 且通过将细胞周期阻滞于 G₁ 期来抑制癌细胞增殖^[15]。Zhang 等^[16]针对小鼠上皮细胞 JB6 Cl41 肿瘤模型研究了芦荟大黄素的抑增殖作用, 发现芦荟大黄素可阻滞细胞 G₁/S 期, 并呈剂量相关性降低细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达。同样在鼻咽癌细胞中, 芦荟大黄素可以促进 cyclin B1 与 CDK 的结合, 从而导致细胞 S-G₂/M 期阻滞^[17]。另外一些研究发现, 芦荟大黄素在结肠癌中的抑制增殖作用可能与蛋白激酶 II 的失活、AIF 和细胞色素 C 的释放以及 caspase-3 的激活有关^[18]。在胃癌 MGC-803、SGC-7901 细胞中, 芦荟大黄素可抑制 PKC、c-myc 基因的表达来抑制胃癌细胞的增殖^[19]。此外, 芦荟大黄素水溶性差、生物利用度低等缺点成为了其向临床推广的一大阻碍, 而哌嗪是含氮的六元杂环, 有较好的抗肿瘤活性, 且含哌嗪结构的化合物能够很好地嵌入到 DNA 中, 因此蓝富等^[20]在芦荟大黄素的 8 位上

引入羟乙基哌嗪, 获得了嵌入 DNA 能力强、抗肿瘤活性高的芦荟大黄素衍生物, 通过评价其抗肿瘤活性发现其可干扰 DNA 合成, 有效阻滞细胞周期进程。Pecere 等^[21]在神经母细胞瘤小鼠模型中评估了芦荟大黄素的生长抑制作用, 通过在 SCID 小鼠皮下注射神经母细胞瘤细胞成功构建了神经母细胞瘤模型, 每天给予芦荟大黄素 50 mg/kg, 结果显示神经母细胞瘤对芦荟大黄素敏感, 肿瘤在动物宿主中的生长显著减少, 并且在芦荟大黄素处理的动物身上没有观察到明显的急性或慢性毒性迹象, 这说明芦荟大黄素对神经母细胞瘤有显著的抑制作用, 但无明显毒性。

3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

恶性肿瘤往往伴随侵袭和转移, 这也是它难以根治的原因。侵袭和转移的发生与多种复杂的机制和过程有关, 有效地抑制肿瘤细胞的侵袭和转移是许多临床和科研治疗肿瘤的出发点。研究发现, 基质金属蛋白酶家族 (MMPs), 尤其是基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 作为常见的促侵袭转移因子, 在许多肿瘤的发展过程中起调节作用。在人舌癌 SCC-4 细胞中, 芦荟大黄素能够显著减少侵袭细胞, 降低划痕闭合率, 并以剂量相关方式抑制 MMP-2 酶的活性和 MMP-9 基因的表达, 从而抑制 SCC-4 细胞的转移和侵袭^[22]。同样 Suboj 等^[23]发现芦荟大黄素干预的结肠癌细胞中 MMP-2/9 的表达被显著下调, 同时调控 MMP-2/9 的重要因子核因子- κ B (NF- κ B) 的核转运及与 DNA 的结合也被抑制。在乳腺癌 MCF-7 细胞中, 芦荟大黄素能够联合光动力疗法下调 MMP-2/9、血管内皮生长因子 (VEGF) 和核因子-E2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达从而抑制癌细胞的转移和侵袭^[24]。芦荟大黄素还能通过激活 p38/MAPK 通路来抑制 NF- κ B 介导的 MMP-2 的启动子活性, 从而诱导 MMP-2 的低表达来抑制鼻咽癌细胞的侵袭^[25]。此外, Lu 等^[26]研究发现, 芦荟大黄素能显著上调转移抑制基因 nm23 来抑制肝癌 HepG2 细胞的转移和侵袭。人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 阳性乳腺癌往往具有侵袭性、高度转移性和耐药性, 并且扩散迅速。体外和体内研究表明, 芦荟大黄素能显著抑制 HER-2 过表达的乳腺癌细胞中整合素连接激酶 (ILK) /蛋白激酶 B (PKB) /雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路来下调冷休克蛋白 Y 盒结合蛋白 1 (YB-1) 的表达, 进一步抑制下游 HER-2 表达, 达到抑制乳腺癌的发生、

转移和侵袭的效果。在体外实验中, 芦荟大黄素能显著抑制注射了过表达 HER-2 的乳腺癌细胞裸鼠的实体瘤的大小^[27]。黏着斑激酶 (FAK) 已被多项研究证明与恶性侵袭表型有关。在人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞中, 芦荟大黄素可下调 FAK 基因的表达从而降低其转移和侵袭能力^[28]。

4 诱导肿瘤细胞自噬

自噬是细胞程序性死亡的一种, 近年来在肿瘤治疗领域有较高的热度, 诱导肿瘤细胞发生自噬是治疗癌症的有效手段。肺癌的预后相对较差, 靶向药物的临床疗效目前仍不理想。在非小细胞肺癌细胞中, 芦荟大黄素能够激活 MAPK 信号通路并抑制 Akt/mTOR 通路来诱导肺癌细胞自噬^[29]。LC3 作为一种自噬标志物, 在自噬过程中, LC3- I 转化为 LC3- II, 构成自噬体的结构蛋白促进自噬。芦荟大黄素能以剂量相关性使得胰腺癌细胞中 LC3- I 转化为 LC3- II 的效率显著提高^[15]。此外, 芦荟大黄素还能通过增加自身与肿瘤坏死因子的结合能力, 从而诱导人神经胶质瘤细胞胞浆内自噬体的形成, 导致自噬的发生^[30]。先前的一项研究表明, 芦荟大黄素作用于大鼠 C6 胶质瘤细胞, 除阻滞细胞周期和胱天蛋白酶依赖性凋亡外, 还可导致胞浆内酸性自噬小泡的形成, 使细胞自噬死亡^[31]。基于上述研究, 芦荟大黄素可从多种途径促进细胞自噬, 且机制较复杂, 涉及多种信号通路, 文献发现对于自噬作用的研究并不深入, 具体机制有待进一步阐明。

5 抗炎

炎症因子是肿瘤发生过程中不可或缺的参与者, 在肿瘤细胞的增殖、存活和迁移方面发挥重要作用^[32]。在治疗癌症的过程中, 抵抗炎症也是不可忽视的一环。在小鼠巨噬细胞中发现, 芦荟大黄素可通过阻断一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶 2 (COX-2) mRNA 的表达来抑制炎症反应^[33]。同样在脂多糖刺激小鼠巨噬细胞引发炎症的实验中发现, 芦荟大黄素可显著抑制炎症细胞中 NO, 白细胞介素 6 (IL-6) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 的产生、mRNA 表达水平和相关蛋白的表达, 且没有明显的细胞毒性。此外炎症应激状态下诱导型 iNOS 的表达、NF- κ B 抑制蛋白 I κ B α 的降解以及 ERK、p38、JNK 和 Akt 因子的磷酸化也均被抑制, 这说明芦荟大黄素可下调 NF- κ B 通路中促炎性细胞因子来抵抗脂多糖刺激的炎症反应^[34]。同样在葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型中, 芦荟大黄素通过

抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 的过表达、阻断 NF- κ B 激活而发挥较好的抗炎作用^[35]。

6 免疫调节

恶性肿瘤侵犯人体时,需突破重重免疫关卡,免疫功能正常运转在抵抗肿瘤的过程中发挥重要作用。芦荟大黄素可显著提高黑色素瘤 U937 细胞中转谷氨酰胺酶活性,并促进其向巨噬细胞分化,从而调节免疫功能^[36]。在体外大鼠实验中,芦荟大黄素能调节细胞内 Ca^{2+} 水平从而抑制白细胞介素-2 (IL-2) 诱发的 T 细胞增殖^[37]。此外,在斑马鱼炎症模型中,饲喂含有芦荟大黄素的饮食可显著增加白蛋白和球蛋白水平,提高免疫力^[38]。这些研究表明芦荟大黄素是一种潜在的肿瘤免疫治疗药物。

7 其他机制

芦荟大黄素抗肿瘤的机制较为复杂。有研究表

明,端粒酶在肿瘤细胞的增殖中起重要作用,在 3 种不同类型的乳腺癌 MDA-MB-453、MDA-MB-231、MCF-7 细胞中,芦荟大黄素可上调转录因子 E2F1 和下调 c-myc 蛋白的表达,从而降低端粒酶逆转录酶 (hTERT) 基因的转录,导致端粒缩短,从而抑制乳腺癌细胞的增殖^[39]。在由人乳头瘤病毒 (HPV) 引起的宫颈癌 HeLa、SiHa 细胞中,芦荟大黄素可降低 HPV 相关蛋白 E6、E7 和葡萄糖转运蛋白-1 (GLUT1) 的表达而发挥抗癌作用^[40]。在肺癌细胞中,芦荟大黄素可诱导 A549、NCI-H1299 细胞中依赖于 ROS 的自噬,并且与吉西他滨具有协同的细胞毒性作用^[41]。在联合用药方面,芦荟大黄素还能够通过阻断乳腺癌细胞中的 Ras/ERK、PI3K/mTOR 途径增强他莫昔芬的抗增殖活性^[42]。

芦荟大黄素的抗肿瘤作用机制见图 1。

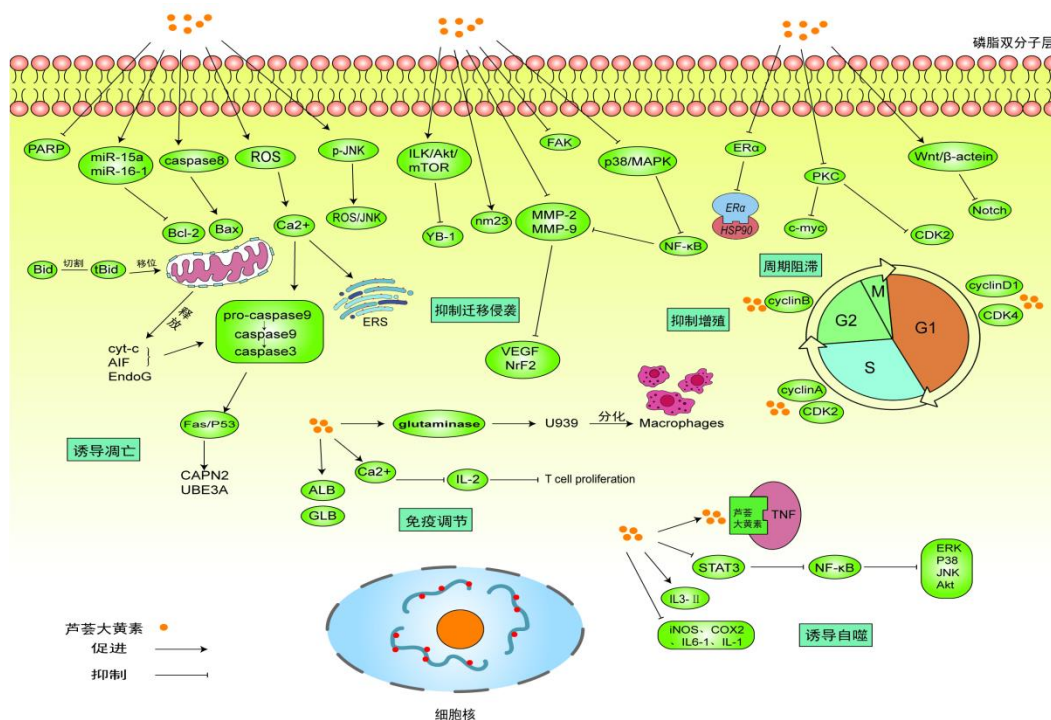


图 1 芦荟大黄素抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Anti-tumor activities of aloe-emodin

8 结语

恶性肿瘤危害人体健康,芦荟大黄素可从多个方面发挥抗肿瘤活性。相比较西药,其优势更多的在于促进肿瘤细胞凋亡和抑制增殖,在抗炎、抗病毒和免疫调节方面也显示出较好的治疗作用。然而越来越多的研究发现了芦荟大黄素在肝脏和肾脏的不良反应,这两种毒性在世界范围内引起了广泛

的关注。药动学研究表明,芦荟大黄素的肠道吸收较差,消除半衰期短,生物利用度低^[43]。因此需要在新药研发和临床应用方面开展更深入的研究,设计合理的剂型、递药系统和给药剂量,进行药动学实验,努力克服临床常见的两大不良反应,争取早日实现芦荟大黄素最优治疗方案的设计,使其更好地应用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 24, 170.
- [2] 王世范. 药物合成实验 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 131.
- [3] Lin M L, Lu Y C, Chung J G, *et al.* Aloe-emodin induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells via caspase-8-mediated activation of the mitochondrial death pathway [J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(1): 46-58.
- [4] Byun E B, Kim H M, Sung N Y, *et al.* Gamma irradiation of aloe-emodin induced structural modification and apoptosis through a ROS and caspase-dependent mitochondrial pathway in stomach tumor cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94(4): 403-416.
- [5] Cheng C, Dong W. Aloe-emodin induces endoplasmic reticulum stress-dependent apoptosis in colorectal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6331-6339.
- [6] Tu P, Huang Q, Ou Y, *et al.* Aloe-emodin-mediated photodynamic therapy induces autophagy and apoptosis in human osteosarcoma cell line MG-63 through the ROS/JNK signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(6): 3209-3215.
- [7] Jiang X, Liu Y, Zhang G, *et al.* Aloe-emodin induces breast tumor cell apoptosis through upregulation of miR-15a/miR-16-1 that suppresses BCL2 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5108298.
- [8] Jeon W, Jeon Y K, Nam M J. Apoptosis by aloe-emodin is mediated through down-regulation of calpain-2 and ubiquitin-protein ligase E3A in human hepatoma Huh-7 cells [J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36(2): 163-167.
- [9] Lin J G, Chen G W, Li T M, *et al.* Aloe-emodin induces apoptosis in T24 human bladder cancer cells through the p53 dependent apoptotic pathway [J]. *J Urol*, 2006, 175(1): 343-347.
- [10] Liu Y Q, Meng P S, Zhang H C, *et al.* Inhibitory effect of aloe emodin mediated photodynamic therapy on human oral mucosa carcinoma in vitro and in vivo [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 697-707.
- [11] Huang P H, Huang C Y, Chen M C, *et al.* Emodin and aloe-emodin suppress breast cancer cell proliferation through ER α inhibition [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 376123.
- [12] Chang X, Zhao J, Tian F, *et al.* Aloe-emodin suppresses esophageal cancer cell TE1 proliferation by inhibiting AKT and ERK phosphorylation [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3): 2232-2238.
- [13] Peng C, Zhang W, Dai C, *et al.* Study of the aqueous extract of *Aloe vera* and its two active components on the Wnt/ β -catenin and Notch signaling pathways in colorectal cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 243: 112092.
- [14] Acevedo-Duncan M, Russell C, Patel S, *et al.* Aloe-emodin modulates PKC isozymes, inhibits proliferation, and induces apoptosis in U-373MG glioma cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(14): 1775-1784.
- [15] Du Y, Zhang J, Tao Z, *et al.* Aloe emodin exerts potent anticancer effects in MIA PaCa-2 and PANC-1 human pancreatic adenocarcinoma cell lines through activation of both apoptotic and autophagic pathways, sub-G1 cell cycle arrest and disruption of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) [J]. *J BUON*, 2019, 24(2): 746-753.
- [16] Zhang J, Guo L, Zhang Q, *et al.* Aloe emodin suppresses EGF γ -induced neoplastic cell transformation by inhibiting the ERK/MSK1 and AKT/GSK3 β signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5215-5220.
- [17] Lin M L, Lu Y C, Chung J G, *et al.* Down-regulation of MMP-2 through the p38 MAPK-NF- κ B-dependent pathway by aloe-emodin leads to inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell invasion [J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(9): 783-797.
- [18] Lin K Y, Uen Y H. Aloe-emodin, an anthraquinone, in vitro inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(3): 541-547.
- [19] Guo J, Xiao B, Liu Q, *et al.* Suppression of C-myc expression associates with anti-proliferation of aloe-emodin on gastric cancer cells [J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(4): 369-374.
- [20] 蓝富, 严清梅, 李钊全, 等. 芦荟大黄素衍生物的抗肿瘤活性及其与 DNA 相互作用研究 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(5): 674-680.
- [21] Pecere T, Gazzola M V, Mucignat C, *et al.* Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(11): 2800-2804.
- [22] Chen Y Y, Chiang S Y, Lin J G, *et al.* Emodin, aloe-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(5): 1113-1120.
- [23] Suboj P, Babykutty S, Valiyaparambil Gopi D R, *et al.* Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF- κ B [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45(5): 581-591.
- [24] Chen Q, Tian S, Zhu J, *et al.* Exploring a novel target treatment on breast cancer: Aloe-emodin mediated

- photodynamic therapy induced cell apoptosis and inhibited cell metastasis [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(6): 763-770.
- [25] Lin M L, Lu Y C, Chung J G, *et al.* Down-regulation of MMP-2 through the p38 MAPK-NF-kappaB-dependent pathway by aloe-emodin leads to inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell invasion [J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(9): 783-797.
- [26] Lu G D, Shen H M, Ong C N, *et al.* Anticancer effects of aloe-emodin on HepG2 cells: Cellular and proteomic studies [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2007, 1(4): 410-419.
- [27] Ma J W, Hung C M, Lin Y C, *et al.* Aloe-emodin inhibits HER-2 expression through the downregulation of Y-box binding protein-1 in HER-2-overexpressing human breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 58915-58930.
- [28] He T P, Yan W H, Mo L E, *et al.* Inhibitory effect of aloe-emodin on metastasis potential in HO-8910PM cell line [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(5-6): 383-390.
- [29] Shen F, Ge C, Yuan P. Aloe-emodin induces autophagy and apoptotic cell death in non-small cell lung cancer cells via Akt/mTOR and MAPK signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173550.
- [30] Harhaji L, Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, *et al.* Aloe emodin inhibits the cytotoxic action of tumor necrosis factor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1-3): 248-259.
- [31] Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Radovic J, *et al.* Anti-glioma action of aloe emodin: The role of ERK inhibition [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(5): 589-598.
- [32] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [33] Park M Y, Kwon H J, Sung M K. Evaluation of aloin and aloe-emodin as anti-inflammatory agents in aloe by using murine macrophages [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(4): 828-832.
- [34] Hu B, Zhang H, Meng X, *et al.* Aloe-emodin from rhubarb (*Rheum rhabarbarum*) inhibits lipopolysaccharide- induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 846-853.
- [35] Park M Y, Kwon H J, Sung M K. Dietary aloin, aloesin, or aloe-gel exerts anti-inflammatory activity in a rat colitis mode [J]. *Life Sci*, 2011, 88(11-12): 486-492.
- [36] Tabolacci C, Oliverio S, Lentini A, *et al.* Aloe-emodin as antiproliferative and differentiating agent on human U937 monoclastic leukemia cells [J]. *Life Sci*, 2011, 89(21-22): 812-820.
- [37] 李新, 温寅飞, 满媛, 等. 芦荟大黄素对白细胞介素-2 引起大鼠 T 细胞增殖和细胞内 Ca^{2+} 浓度变化的影响 [J]. *中草药*, 2010, 41(12): 2027-2030.
- [38] Devi G, Harikrishnan R, Paray B A, *et al.* Effects of aloe-emodin on innate immunity, antioxidant and immune cytokines mechanisms in the head kidney leucocytes of *Labeo rohita* against *Aphanomyces invadans* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 87: 669-678.
- [39] Wang S, Yan W W, He M, *et al.* Aloe emodin inhibits telomerase activity in breast cancer cells: transcriptional and enzymological mechanism [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(5): 1383-1396.
- [40] Gao R, Wu X, Huang Z, *et al.* Anti-tumor effect of aloe-emodin on cervical cancer cells was associated with human papillomavirus E6/E7 and glucose metabolism [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3713-3721.
- [41] Shen F, Ge C, Yuan P. Aloe-emodin induces autophagy and apoptotic cell death in non-small cell lung cancer cells via Akt/mTOR and MAPK signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173550.
- [42] Tseng H S, Wang Y F, Tzeng Y M, *et al.* Aloe-emodin enhances tamoxifen cytotoxicity by suppressing Ras/ERK and PI3K/mTOR in breast cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(2): 337-350.
- [43] Dong X, Zeng Y, Liu Y, *et al.* Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(2): 270-281.

[责任编辑 解学星]