

竹节香附素 A 抗肿瘤作用机制的研究进展

梁欢^{1,2}, 郑涛^{1,2*}, 兰鸿¹, 王洁¹, 历明辉¹, 宋登鹏¹

1. 十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院, 湖北 十堰 442099

2. 湖北医药学院, 湖北 十堰 442000

摘要: 竹节香附素 A 是两头尖中主要含有的三萜皂苷, 具有较强的抗肿瘤活性。竹节香附素 A 可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡和自噬; 诱导肿瘤细胞周期阻滞; 抑制侵袭和转移; 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。总结了竹节香附素 A 的抗肿瘤作用机制, 以为竹节香附素 A 的开发利用和临床应用提供依据。

关键词: 竹节香附素 A; 抗肿瘤; 凋亡; 周期阻滞; 侵袭; 敏感性

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)07-1676-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.043

Research progress on anti-tumor mechanism of raddeanin A

LIANG Huan^{1,2}, ZHENG Tao^{1,2}, LAN Hong¹, WANG Jie¹, LI Ming-hui¹, SONG Deng-peng¹

1. Shiyan Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442099, China

2. Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Raddeanin A is a main triterpenoid saponin contained in *Anemones Raddeanae Rhizoma* and has strong anti-tumor activity. Raddeanin A can inhibit tumor cell proliferation, induce apoptosis and autophagy, induce tumor cell cycle arrest, inhibit invasion and metastasis, enhance tumor cell sensitivity to chemotherapeutic drugs. This paper summarizes the anti-tumor mechanism of raddeanin A, in order to provide the basis for the development, utilization, and clinical application of raddeanin A.

Key words: raddeanin A; anti-tumor; apoptosis; cycle arrest; invasion; sensitivity

肿瘤是全球范围内主要的公共卫生问题之一, 使患者及其家庭背上严重的心理和经济负担。随着中医药理论的推广和临床疗效的凸显, 越来越多的中药及其单体被应用于肿瘤临床及相关科研实践中, 并表现出良好的增效减毒效果。两头尖又名竹节香附, 是毛茛科植物多被银莲花 *Anemone raddeana* Regel 的干燥根茎, 性辛、热, 有毒, 归脾经, 具有祛风湿、消痈肿之效, 用于风寒湿痹、四肢拘挛、骨节疼痛、痈肿溃烂^[1]。竹节香附素 A 是两头尖中主要含有的三萜皂苷, 具有较强的抗肿瘤活性, 近年来药理研究被证实具有抗肿瘤、抗炎、保肝作用, 尤其是对乳腺癌、肝癌、结肠癌、骨肉瘤、子宫内膜癌细胞等均都有一定程度的抑制作用。竹节香附素 A 可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋

亡和自噬; 诱导肿瘤细胞周期阻滞; 抑制侵袭和转移; 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。本文总结了竹节香附素 A 的抗肿瘤作用机制, 以为竹节香附素 A 的开发利用和临床应用提供依据。

1 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡和自噬

凋亡是指细胞受遗传机制控制, 按自身程序主动、生理性的死亡过程。研究证实, 竹节香附素 A 可通过多种途径诱导乳腺癌、肝癌、骨癌、肠癌、胃癌、宫颈癌胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌细胞凋亡, 并促进细胞自噬的发生。

1.1 乳腺癌

竹节香附素 A (2~10 $\mu\text{mol/L}$) 可剂量相关性地诱导乳腺癌细胞系 T47D、MCF-7、MDA-MB-231 的凋亡, 主要是通过激活 Akt-mTOR-eEF-2K 信号

收稿日期: 2022-03-18

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81703582); 湖北省自然科学基金资助项目 (2016CFB153, 2020CFB713); 湖北省卫生健康科研基金资助项目 (WJ2019M057)

作者简介: 梁欢 (1988—), 女, 湖北襄阳人, 主管药师, 硕士, 研究方向为中药学。E-mail: lianghuan198810@163.com

*通信作者: 郑涛 (1985—), 男, 湖北黄冈人, 副主任药师, 博士, 研究方向为药理学。E-mail: ztice@foxmail.com

以增强竹节香附素 A 对人乳腺癌细胞细胞毒性^[2]。竹节香附素 A 是一种有效的乳腺癌骨溶解抑制剂。0.4 $\mu\text{mol/L}$ 竹节香附素 A 在体外可以抑制破骨细胞的形成和骨吸收,可能是通过抑制 SRC/Akt 信号通路来实现的。竹节香附素 A 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖和侵袭,48、96 h IC_{50} 分别为 18.01、15.77 $\mu\text{mol/L}$, 机制是促进细胞凋亡和抑制 Akt/mTOR 信号通路。竹节香附素 A (100 $\mu\text{g/kg}$) 在体内抑制乳腺癌相关的骨溶解,其作用机制是通过促进细胞凋亡和抑制 Akt/mTOR 信号通路抑制乳腺癌细胞的生长和侵袭^[3]。

1.2 肝癌

竹节香附素 A 对肝癌 QGY-7703 具有抑制增殖作用, IC_{50} 为 5.09 $\mu\text{g/mL}$, 并且可以显著诱导 QGY-7703 细胞凋亡,竹节香附素 A 1 $\mu\text{g/mL}$ 对 QGY-7703 细胞的凋亡率为 19.78%, 50 $\mu\text{g/mL}$ 24 h 细胞凋亡率达到 67.29%^[4]。竹节香附素 A 可以明显抑制人肝癌细胞 HepG2 的增殖, IC_{50} 为 8.94 $\mu\text{g/mL}$, 并且能诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡,且随着作用时间的延长,效应逐渐明显,0、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ 竹节香附素 A 具有抑制 HepG2 细胞 HIF-1 α 和 VEGF 的蛋白表达的作用,呈时间-剂量相关性,提示抑制肿瘤细胞新生血管形成可能是竹节香附素 A 抑制肝癌细胞生长增殖的重要机制之一^[5]。竹节香附素 A (100、200 $\text{mg}/\mu\text{L}$) 能够显著降低肝癌 HepG2 细胞吸光度值、存活率,升高自噬小体、HepG2 细胞凋亡率、ULK1、Atg13 mRNA 和蛋白表达,提高活性氧 (ROS) 水平 ($P < 0.01$), 表明竹节香附素 A 能明显抑制肝癌细胞增殖,促进细胞自噬、凋亡,其机制与可促进 ULK1、Atg13 mRNA、蛋白表达及 ROS 表达,激活 ULK1/Atg13、ROS 通路有关^[6]。

1.3 骨癌

Wang 等^[7]研究结果表明竹节香附素 A 通过调节 JNK/c-Jun 和 STAT3 信号通路抑制人骨肉瘤的增殖并诱导细胞凋亡。Ma 等^[8]研究结果提示竹节香附素 A 诱导骨肉瘤细胞凋亡并抑制其转移,可能是通过激活 ROS/JNK 和抑制 NF- κB 信号通路实现的。

1.4 肠癌

竹节香附素 A 既能够有效抑制人结肠癌 HCT-116 细胞增殖,又能诱导该细胞的凋亡。竹节香附素 A 对人结肠癌 HCT-116 细胞增殖有明显的抑制作用,干预 24、48 h 后的 IC_{50} 值分别为 5.967、4.797 $\mu\text{mol/L}$, 且呈现浓度与时间相关性。随着竹

节香附素 A 浓度 (1.0、2.0、4.0 $\mu\text{mol/L}$) 的提高, HCT-116 细胞的凋亡现象呈梯度递增。竹节香附素 A 能够有效增加 HCT-116 细胞内 ROS 的累积,导致线粒体膜电位坍塌,激活 caspase 信号通路触发细胞的凋亡^[9]。

1.5 胃癌

竹节香附素 A 能抑制人胃癌细胞增殖,并诱导人胃癌细胞凋亡。竹节香附素 A 抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖呈剂量相关性,并且诱导 SGC-7901 细胞凋亡。竹节香附素 A 可以通过激活 p38 MAPK 途径诱导 SGC-7901 细胞凋亡和自噬^[10]。竹节香附素 A 对 3 种不同分化阶段胃癌细胞 BGC-823、SGC-7901 和 MKN-28 12h 抑制率、凋亡率呈剂量相关性, IC_{50} 分别为 5.34、6.61、4.98 $\mu\text{mol/L}$, 其诱导细胞凋亡可能激活 caspase 级联,上调 Bax 的表达,下调 Bcl-2、Bcl-xL 和 Survivin 的表达^[11]。

1.6 宫颈癌

5~40 $\mu\text{mol/L}$ 竹节香附素 A 对人宫颈癌 HeLa 细胞均有抑制和产生促凋亡作用,且与浓度呈正相关。20~40 $\mu\text{mol/L}$ 竹节香附素 A 能使 HeLa 细胞中的 Bcl-2 蛋白表达降低, Bax 和 cleaved-caspase-3 蛋白表达升高,说明竹节香附素 A 不仅对 HeLa 细胞有抑制增殖作用,也有促进凋亡作用,其作用机制是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路降低 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白的表达,产生抗癌的效果^[12]。

1.7 胶质母细胞瘤

4 $\mu\text{mol/L}$ 竹节香附素 A 诱导胶质母细胞瘤 U251、T98 细胞凋亡,机制依赖于 ROS/JNK 信号通路。阻断竹节香附素 A 诱导的自噬可增强凋亡细胞的死亡^[13]。另有研究竹节香附素 A 通过下调 β -catenin 介导的上皮间质转化和体内血管生成抑制胶质母细胞瘤^[14]。到目前为止,在制定消除胶质母细胞瘤的有效策略方面还没有取得显著的进展。

1.8 非小细胞肺癌

竹节香附素 A (2、4、8、10 $\mu\text{mol/L}$) 对非小细胞肺癌 A549、H1299 细胞抑制活力、增殖和凋亡呈浓度相关性,是通过促进 ROS 介导的 STAT3 失活而抑制 NSCLC 细胞的增殖和诱导凋亡^[15]。

2 诱导肿瘤细胞周期阻滞

肿瘤细胞由于增殖限制被解除,其无限增殖给机体带来巨大负累。抑制增殖、诱导细胞周期阻滞成为控制肿瘤恶性进展的有效手段之一。竹节香附

素 A 可诱导肝癌、肠癌、卵巢癌细胞的周期阻滞。

2.1 肝癌

竹节香附素 A 对肝癌 QGY-7703 的 IC_{50} 为 5.11 g/mL, 5 g/mL 竹节香附素 A G_1 、S、 G_2 期占比分别为 69.12%、18.76%、12.12%, 表明竹节香附素 A 可使 QGY-7703 肝癌细胞周期阻滞于 G_1 期, 并使细胞内产生过多的 ROS, 从而加速诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗癌作用^[16]。

2.2 肠癌

竹节香附素 A (1、2、4、8、16 μ mol/L) 浓度相关性地抑制 HCT116 细胞的增殖, 诱导 HCT116 细胞凋亡, IC_{50} 为 2.61 μ mol/L。竹节香附素 A 阻断 HCT116 细胞周期进程, 并导致细胞阻滞于 G_0/G_1 期。这种效应可能是通过 PI3K/Akt 信号通路调控诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞所致^[17]。竹节香附素 A 能抑制人结肠癌 HT-29 细胞的增殖, 促进其凋亡, 使大部分细胞阻滞于 G_0/G_1 期, 其机制可能与其抑制 MAPK/ERK 信号通路有关^[18]。

2.3 卵巢癌

4 μ mol/L 竹节香附素 A 抑制卵巢癌 Skov3 细胞增殖。N-乙酰半胱氨酸预处理对竹节香附素 A 诱导的细胞周期阻滞有促进作用, 但对竹节香附素 A 诱导的细胞凋亡无促进作用, 提示可能不是通过细胞凋亡机制, 而是通过细胞周期, 抑制 ROS、Skov3 通过 G_2/M 检查点, 进而诱导细胞周期阻滞^[19]。另有研究认为可能的机制是: 一方面通过调控 ATM/ATR-Chk1/Chk2-Cdc25 信号通路, 使细胞周期阻滞于 G_2 期, 另一方面通过抑制细胞自噬, 减弱自噬对肿瘤细胞的保护作用^[20]。竹节香附素 A 对 SKOV3 细胞增殖具有抑制作用, 并随着药物浓度升高、作用时间增长而增强, 在 16 μ mol/L 浓度下作用 48、72 h 后, 抑制作用不再增强, 趋于稳定。提示竹节香附素 A 抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和侵袭的作用机制可能是下调 JAK/STAT3 信号^[21]。

3 抑制侵袭和转移

转移形成是多数恶性肿瘤患者的主要死亡原因, 所以抑制转移是肿瘤临床治疗的当务之急。竹节香附素 A 可抑制肠癌、肝癌、子宫内膜癌、胃癌细胞的侵袭和转移。

3.1 肠癌

低于凋亡浓度的竹节香附素 A (0.25、0.5、1.0 μ mol/L) 能明显抑制 HCT-116 细胞的迁移和侵袭活性, 可能与通过下调 HCT-116 细胞 MMP-2、MMP-9

mRNA 和蛋白表达有关。低于诱导凋亡浓度的竹节香附素 A (0.25、0.5、1.0 μ mol/L) 还能够显著的抑制 HCT-116 细胞划痕愈合、Transwell 细胞穿膜和侵袭的能力, 提示竹节香附素 A 具有在体外抑制结肠癌细胞增殖和转移的活性^[22]。

3.2 肝癌

竹节香附素 A 对人肝癌细胞 QGY-7703 细胞的 IC_{50} 为 6.20 μ mol/L。5 μ mol/L 竹节香附素 A 联合 10 μ mol/L 顺铂可抑制 QGY-7703 细胞的增殖、侵袭迁移, 加速诱导 QGY-7703 细胞凋亡, 使 QGY-7703 的细胞周期阻滞于 G_1 期, 明显提高细胞的凋亡率, ROS 的含量显著上升, 从而加速细胞的死亡, 显著上调 p53、bax 基因的表达, 下调 Bcl-2、survivin 基因的表达, 有效抑制凋亡相关蛋白的表达^[23]。另外竹节香附素 A 作用于 QGY-7703 中 NF- κ B 通路是通过抑制 NF- κ B p65、NF- κ B p50 亚基的激活 - 核转运以及抑制 NF- κ B 信号通路 mRNA 和相关蛋白的表达、磷酸化来起作用, 从而达到抗癌的效果^[24]。

3.3 子宫内膜癌

20 μ g/mL 竹节香附素 A 可显著抑制人子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞的侵袭和转移, 其机制可能通过调控 JAK/STAT3 信号通路而发挥作用^[25]。

3.4 胃癌

竹节香附素 A (4、8、16 μ mol/L) 对胃癌 BGC-823 细胞的侵袭、迁移抑制率、黏附力均呈剂量相关性, 能显著抑制细胞的侵袭、迁移和黏附能力, 其分子机制可能在于上调 RECK、E-cad 的表达, 下调 MMP-2、MMP-9、MMP-14 和 Rhoc 的表达^[11]。

4 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性

肿瘤耐药是肿瘤治疗失败的主要原因之一, 其发生往往伴随疾病进展, 最终导致患者死亡。竹节香附素 A 可增强化疗药物对肠癌、胆管癌、绒毛膜癌细胞的敏感性。

4.1 肠癌

1 μ mol/L 竹节香附素 A 联合 200 μ g/mL 奥沙利铂可增加 HCT116/L-OHP 对奥沙利铂的敏感性, 促进其凋亡, 其机制可能是通过抑制 NF- κ B 信号通路减少耐药蛋白 P-gp 的表达实现的^[26]。

4.2 胆管癌

竹节香附素 A 以剂量相关的方式降低胆管癌 RBE、LIPF155C、LIPF178C、LICCF 细胞活力, EC_{50} 分别为 60.34、59.3、64.76、50.95 μ g/mL, LC_{50} 分别为 43.52、34.91、49.97、34.65 μ g/mL。13 μ g/mL

竹节香附素 A 可使 5-氟尿嘧啶处理的肿瘤细胞系敏感, 并促进 5-氟尿嘧啶耐药细胞系的凋亡。进一步的免疫杂交结果显示, 13 $\mu\text{g/mL}$ 竹节香附素 A 处理抑制了 Wee1 的表达水平, 而 13 $\mu\text{g/mL}$ 竹节香附素 A 联合 35 $\mu\text{mol/L}$ 5-氟尿嘧啶与细胞周期和凋亡相关因子相关。竹节香附素 A 的抗胆管癌作用可能涉及到对细胞增殖及其调控机制^[27]。

4.3 绒毛膜癌

8 $\mu\text{mol/L}$ 竹节香附素 A 可降低耐药细胞的耐药指数, 诱导 caspase3 依赖的凋亡, 同时抑制 STAT3/NFIL3 的活化^[28]。

5 其他作用机制

10 $\mu\text{mol/L}$ 竹节香附素 A 可使血管内皮细胞的增殖几乎完全被抑制, 浓度高于 3 $\mu\text{mol/L}$ 时, 竹节香附素 A 完全抑制血管内皮细胞的运动。浓度超过 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 时, 竹节香附素 A 显著抑制了血管内皮细胞管的形成。每隔 1 d 用 5 mg/kg 竹节香附素 A 注射治疗, 连续使用 11 次, 结果可显著抑制 HCT-15 肿瘤生长, 缩小肿瘤大小。竹节香附素 A 通过抑制 VEGFR2 信号从而抑制人结直肠癌肿瘤的血管生成和生长^[29]。

6 结语

竹节香附素 A 抗癌的主要药理活性是通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、调控相关信号通路、抑制血管内皮细胞等途径发挥对多种肿瘤细胞的抑制作用, 可以作为潜在的抗肿瘤药物开发利用。

癌症发病率居高不下, 越来越受人们重视, 竹节香附素 A 对不同肿瘤细胞既有相似的抗癌机制, 又有不同的抗癌路径, 对同种肿瘤细胞的抗癌机制也是通过多途径实现的。竹节香附素 A 的体内外抗癌潜力具有多样性, 在乳腺、肝癌、胆管癌、肠癌、肺、骨肉瘤中主要通过诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞和抑制细胞增殖, 并调节细胞信号机制。在不同的多种信号通路中, PI3K/Akt 在不同癌症中受竹节香附素 A 的调节最显著。此外, 竹节香附素 A 与其他化疗药物联合使用可诱导协同作用, 增加肿瘤细胞对凋亡的敏感性, 而不产生毒性作用。因此, 竹节香附素 A 可以作为一种新型的抗癌药物, 对抗那些已经产生化疗耐药性的恶性肿瘤, 为竹节香附素 A 的临床抗肿瘤应用提供参考。

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: 175.
- [2] Guan Y D, Jiang S L, Yu P, *et al.* Suppression of eEF-2K-mediated autophagy enhances the cytotoxicity of raddeanin A against human breast cancer cells *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(4): 642-648.
- [3] Wang Q, Mo J, Zhao C C. Raddeanin A suppresses breast cancer-associated osteolysis through inhibiting osteoclasts and breast cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 376.
- [4] 刘丹, 张蕾, 张彦飞, 等. 竹节香附素 A 的体外抗肿瘤活性研究 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 49-53.
- [5] 林小钦. 竹节香附素 A 抑制人肝癌 HepG2 细胞的增殖、诱导凋亡及对 HIF 和 VEGF 基因表达的影响 [D]. 福州: 福建医科大学, 2009.
- [6] 赵利, 马向明, 王璞, 等. 竹节香附素 A 通过 ULK1/Atg13 及 ROS 途径调控肝癌细胞自噬的作用研究 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(10): 999-1004.
- [7] Wang Z Y, Shen J K, Sun W, *et al.* Antitumor activity of raddeanin A is mediated by Jun amino-terminal kinase activation and signal transducer and activator of transcription 3 inhibition in human osteosarcoma [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5): 1746-1759.
- [8] Ma B, Zhu J W, Zhao A, *et al.* Raddeanin A, A natural triterpenoid saponin compound, exerts anticancer effect on human osteosarcoma via the ROS/JNK and NF- κ B signal pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 353: 87-101.
- [9] Wang Y, Bao X W, Zhao A. Raddeanin A inhibits growth and induces apoptosis in human colorectal cancer through downregulating the Wnt/beta-catenin and NF-kappa B signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 532-549.
- [10] Teng Y H, Li J P, Liu S L, *et al.* Autophagy protects from raddeanin A-induced apoptosis in SGC-7901 human gastric cancer cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9406758.
- [11] Xue G, Zou X, Zhou J Y, *et al.* Raddeanin A induces human gastric cancer cells apoptosis and inhibits their invasion *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(2): 196-202.
- [12] 张娟, 李雪, 蒋浩, 等. 竹节香附素 A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对宫颈癌 HeLa 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *新医学*, 2022, 53(4): 266-272.
- [13] Peng F, Wang X X, Shu M T, *et al.* Raddeanin A suppresses glioblastoma growth by inducing ROS generation and subsequent JNK activation to promote cell apoptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3): 1108-1121.
- [14] Wu B, Zhu J W, Dai X L, *et al.* Raddeanin A inhibited epithelial-mesenchymal transition (EMT) and angiogenesis

- in glioblastoma by downregulating β -catenin expression [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7): 1609-1617.
- [15] Li L, Chen M B, Li G, et al. Raddeanin A induced apoptosis of non-small cell lung cancer cells by promoting ROS-mediated STAT3 inactivation [J]. *Tissue Cell*, 2021, 71: 101577-101577.
- [16] 张彦飞, 李智萌, 于野, 等. 不同结构两头尖皂苷对 QGY-7703 细胞抑制作用及活性氧水平的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5): 34-37.
- [17] Meng C Q, Teng Y H, Jiang X D. Raddeanin A induces apoptosis and cycle arrest in human HCT116 cells through PI3K/AKT pathway regulation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7457105..
- [18] Cui J J, Zhao B, Yu S S. Effect of raddeanin A on proliferation and apoptosis of human colon cancer HT-29 cells [J]. *Latin Am J Pharm*, 2019, 38(8): 1663-1667.
- [19] Zhao F, Gao Y X, Chu X M, et al. ROS attenuates the antitumor effect of raddeanin on ovarian cancer cells Skov3 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(8): 8292-8302.
- [20] 楚秀明. ROS 在竹节香附素 A 抑制 Skov3 细胞增殖中的作用及机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [21] 樊素珍, 赵书君, 秦巧红, 等. 竹节香附素 A 通过 JAK/STAT3 通路抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和侵袭的实验研究 [J]. 临床研究, 2021, 29(10): 1-5.
- [22] 王宇, 姜修博, 韩豆, 等. 竹节香附素 A 对人结肠癌细胞 HCT-116 增殖、凋亡、迁移及侵袭活性的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(2): 123-130.
- [23] 李剑男. 竹节香附素 A 及其联合用药对人肝癌细胞 QGY-7703 的作用机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- [24] 刘鑫, 蔡广知, 李剑男, 等. 基于 NF- κ B 信号通路的竹节香附素 A 抗癌机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2292-2297.
- [25] 陈悦群, 翟洪波, 仝进毅, 等. 竹节香附素通过抑制 JAK/STAT3 信号转导通路抑制人子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞的侵袭转移 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(4): 391-396.
- [26] 孟春芹, 刘先勇. 竹节香附素 A 对耐奥沙利铂结肠癌细胞株的作用及机制研究 [J]. 重庆医学, 2021, 50(11): 1806-1811.
- [27] Guo S S, Wang Y, Fan Q X. Raddeanin A promotes apoptosis and ameliorates 5-fluorouracil resistance in cholangiocarcinoma cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(26): 3380-3391.
- [28] Peng Z, Zhang C, Zhou W J. The STAT3/NFIL3 signaling axis-mediated chemotherapy resistance is reversed by raddeanin A via inducing apoptosis in choriocarcinoma cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5370-5382.
- [29] Guan Y Y, Liu H J, Luan X, et al. Raddeanin A, A triterpenoid saponin isolated from *Anemone raddeana*, suppresses the angiogenesis and growth of human colorectal tumor by inhibiting VEGFR2 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(1): 103-110.

[责任编辑 解学星]