

• 综 述 •

木香烃内酯抗肿瘤作用机制的研究进展

徐瑞雪¹, 王宇^{2*}

1. 陕西中医药大学 基础医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学 医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046

摘 要: 恶性肿瘤的治疗一直是一项医学难题, 在过去的半个世纪中, 肿瘤发病率和死亡率不断增加, 持续危害着人类的生命健康。从木香中提取出来的木香烃内酯是一种天然倍半萜烯内酯, 具有较强的抗肿瘤作用, 可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭, 可多药耐药性逆转和协同用药。对木香烃内酯的抗肿瘤作用机制进行综述, 以期对其进一步的临床研究和应用提供参考。

关键词: 木香烃内酯; 肿瘤细胞增殖; 肿瘤细胞凋亡; 肿瘤细胞迁移; 多药耐药性; 协同用药

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)05-1248-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.038

Research progress on antitumor mechanism of costunolide

XU Rui-xue¹, WANG Yu²

1. School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Medical Research Experimental Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: The treatment of malignant tumors has always been a medical problem. In the past half century, the incidence and mortality of tumors have been increasing, which continues to endanger human life and health. Costunolide extracted from *Aucklandiae Radix* is a natural sesquiterpene lactone with strong anti-tumor effect. Costunolide can inhibit tumor cell proliferation, induce tumor cell apoptosis, inhibit tumor cell migration and invasion, and can reverse multidrug resistance and cooperate with drugs. This article reviews the anti-tumor mechanism of costunolide to provide reference for its further clinical research and application.

Key words: costunolide; tumor cell proliferation; tumor cell apoptosis; tumor cell migration; multidrug resistance; cooperate with drug

恶性肿瘤的治疗一直是一项医学难题, 在过去的半个世纪中, 肿瘤发病率和死亡率不断增加, 持续危害着人类的生命健康。从木香中提取出来的木香烃内酯是一种天然倍半萜烯内酯, 其分子式为 $C_{15}H_{20}O_3$, 结构式见图 1。它具有多种生物活性, 如抗氧化、抗炎、抗肿瘤等。近年来, 木香烃内酯作为一种潜在的抗癌剂出现在不同肿瘤的研究中, 对结直肠癌、肺癌和乳腺癌等恶性肿瘤有很好的治疗效果^[1]。木香烃内酯具有较强的抗肿瘤作用, 可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭, 可多药耐药性逆转和协同用药。

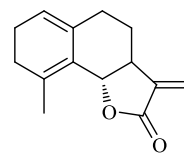


图 1 木香烃内酯的结构式

Fig. 1 Structural formula of costunolide

本文对木香烃内酯的抗肿瘤作用机制进行综述, 以期对其进一步的临床研究和应用提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 调控肿瘤抑制因子

肿瘤抑制因子 p53 作为一个关键的转录因子在

收稿日期: 2023-02-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81402344); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2020JM-595)

作者简介: 徐瑞雪, 女, 硕士研究生, 从事肿瘤分子遗传学研究。E-mail: xruixue0370@163.com

*通信作者: 王宇, 男, 教授, 研究生导师, 从事肿瘤分子遗传学研究。E-mail: wangyu541ban@sina.com

各种细胞应激中起核心作用。p53 调控多种生物学过程,如细胞的周期阻滞、凋亡、衰老和代谢等^[2]。Hu 等^[3]研究发现谷氨酰胺可抑制谷氨酰胺酶 1 (GLS1) 的启动子活性,降低结直肠癌 HCT116 细胞中 GLS1 的 mRNA 和蛋白表达水平, GLS1 抑制剂 BPTES 与谷氨酰胺类似,可显著降低细胞内 α -酮戊二酸和 ATP 水平,抑制 HCT116 细胞的增殖;同时木香烃内酯还可增加 HCT116 细胞中 p53 的磷酸化和核易位。以上结果表明木香烃内酯可通过激活 p53 抑制 GLS1,从而阻断谷氨酰胺的分解,并抑制结直肠癌细胞的增殖。

1.2 调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路在许多生物和细胞过程中起着关键作用,如细胞增殖、生长、侵袭、迁移和血管生成,在肿瘤发展中也起着至关重要的作用,并且该通路可以在肿瘤中异常激活,以促进肿瘤的发生、发展^[4-5]。吴文字等^[6]用 0、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯分别处理结直肠癌 SW480 细胞 48、72、96 h,发现木香烃内酯呈浓度相关性抑制 SW480 细胞增殖,并诱导其凋亡。此外亦可下调细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1)、细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、LIM 和 SH3 蛋白 1 (LASP1) 的表达,上调半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)、半胱氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9) 蛋白表达,表明木香烃内酯可通过抑制 LASP1 表达和 PI3K/Akt 信号通路进而抑制 SW480 细胞的增殖,并诱导其凋亡。蔡虹等^[7]研究发现木香烃内酯亦可通过调控 PI3K/Akt 通路来抑制慢性粒细胞性白血病细胞耐药细胞株 K562/ADR 细胞增殖,并诱导其凋亡。Cai 等^[8]发现木香烃内酯通过抑制 PI3K/Akt 通路、激活 Caspases-3、切割多聚 (adp-核糖) 聚合酶和下调 p-糖蛋白 (p-gp) 表达,显著增强阿霉素诱导的对 K562/ADR 细胞的抗增殖活性。另有研究发现,木香烃内酯作为 Akt 抑制剂,可显著下调 p-Akt 和 Akt 蛋白的表达水平,进而抑制 SK-MEL-5、SK-MEL-28、A375 等黑色素瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[9]。

1.3 细胞周期阻滞

细胞周期阻滞可反映对 DNA 损伤反应的累积,从而影响细胞的生长和分裂。已有研究表明,靶向单个细胞周期蛋白或基因可能是一种有效的抗肿瘤策略^[10-11]。Huang 等^[12]研究发现木香烃内酯可诱

导结直肠癌细胞凋亡,并阻滞细胞周期于 G_2/M 期,其可在体外抑制 Akt 的磷酸化和鼠双微体基因 2 (MDM2) 的泛素化,从而激活并诱导 p53 的稳定性。木香烃内酯以不依赖 p53 的方式抑制细胞生长, p53 的激活可能通过靶向 Akt 来促进木香烃内酯的抗癌活性。Cai 等^[13]研究发现木香烃内酯通过降低细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 的表达,上调 p21 的表达,诱导细胞周期阻滞于 G_2/M 期,从而抑制慢性骨髓性白血病细胞增殖。Mao 等^[14]研究同样证明木香烃内酯可以诱导细胞周期阻滞于 G_2/M 期,从而影响 HepG2 细胞的增殖,并且可通过上调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) 和 Caspases-3、8、9 的蛋白表达水平下调 Bcl-2 蛋白的表达来抑制 HepG2 细胞的生长,从而诱导 HepG2 细胞凋亡。Peng 等^[15]研究发现木香烃内酯可通过 c-Myc/p53 和 Akt/14-3-3 信号通路诱导乳腺癌细胞周期阻滞和凋亡,提示木香烃内酯可能成为新的乳腺癌治疗的有效候选药物。Huang 等^[16]用木香烃内酯处理口腔癌细胞后发现,木香烃内酯可显著抑制细胞增殖、非锚定集落形成,并诱导 G_2 期细胞周期阻滞和凋亡。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种细胞的程序性死亡,大量研究发现,细胞凋亡途径包括外在途径、内在途径 (也称为线粒体介导的凋亡途径) 和内质网应激 (ERS) 途径^[17-18]。线粒体通路凋亡是化疗药物、氧化应激、紫外线等诱导细胞凋亡的关键和常见途径^[19]。

2.1 线粒体通路凋亡

Yan 等^[20]研究发现木香烃内酯可通过激活线粒体凋亡途径抑制胃腺癌 BGC-823 细胞活力,并诱导其凋亡。此外,木香烃内酯还可诱导肺癌细胞凋亡。Hua 等^[18]研究发现木香烃内酯可激活线粒体介导的凋亡通路来诱导肺鳞癌细胞 SK-MES-1 凋亡,并诱导其发生 G_1/S 期阻滞。Zhang 等^[21]研究发现在骨肉瘤 U2SO 细胞中,木香烃内酯诱导线粒体跨膜电位的丧失,降低 Bcl-2/Bax 比值,促进细胞色素 C 的释放和 caspase 的激活,提示木香烃内酯可通过活性氧 (ROS) 触发的内质网应激和 JNK 途径,通过线粒体凋亡途径诱导骨肉瘤 U2SO 细胞凋亡。

2.2 内质网应激

刘景新等^[22]分别使用 5、10、15、20、25、40 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯处理骨肉瘤 MG63 细胞 48 h 后发现,40 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯抑制 MG63 细胞增殖

作用最强,同时木香烃内酯可显著上调真核生物翻译起始因子 2 α (eIF2 α)、C/EBP 同源蛋白 (CHOP)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK)、微管相关蛋白轻链 3B-II (LC3B-II)、Beclin-1、Bax、Caspase-3、Cleaved Caspase-3 蛋白表达水平,下调 p62、Bcl-2 蛋白表达水平。提示木香烃内酯可通过调节内质网应激和自噬进而诱导骨肉瘤细胞凋亡。另有研究发现,木香烃内酯可以通过激活内质网应激通路来诱导肺癌细胞和肝癌细胞凋亡^[23-24]。

2.3 细胞自噬

细胞自噬是细胞成分的分解代谢过程,在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用^[25]。Fu 等^[26]研究发现木香烃内酯可通过诱导细胞凋亡和自噬,进而抑制肾癌细胞的生长,且呈浓度相关性,其对自噬的诱导作用是由于 GFP-LC3 斑点的形成和 LC3B II 和 Beclin-1 蛋白的上调,提示木香烃内酯可通过调控 ROS/JNK 信号通路,诱导肾癌细胞自噬和凋亡。Xu 等^[27]研究发现木香烃内酯还可通过促进 ROS 的产生、抑制 Akt/GSK3 β 通路,激活促死亡细胞自噬进而诱导胃癌细胞凋亡。另有研究发现,木香烃内酯亦可抑制肿瘤细胞自噬。Okubo 等^[25]研究发现木香烃内酯可阻断导致微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 和 SQSTM1/p62 (p62) 积累,进而抑制肝细胞癌细胞 HepG2 自噬,并且木香烃内酯是通过自噬抑制而导致 LC3-II 和 p62 的积累。此研究结果有望进一步揭示木香烃内酯作为自噬抑制剂治疗肝癌的潜力。

2.4 核因子- κ B (NF- κ B) 转录因子

NF- κ B 转录因子家族在细胞环境中作为应激物发挥重要作用,并调控免疫、炎症、死亡和细胞增殖等相关重要调节基因的表达^[28]。石小燕等^[29]分别用 0、2.5、5、10、20 μ mol/L 木香烃内酯处理卵巢癌 Skov3 细胞 24 h 后发现,木香烃内酯呈浓度相关性抑制 Skov3 细胞的生长,并诱导其凋亡。同时木香烃内酯还可以下调 Caspase-3 蛋白、Caspase-9 蛋白、NF- κ B 基因及其蛋白的表达。以上结果表明,木香烃内酯可以通过下调 NF- κ B 的表达激活 Caspase-3 和 Caspase-9 这一机制来诱导卵巢癌细胞凋亡。

2.5 JAK/转录激活蛋白 (STAT) 信号通路

姜杰等^[30]分别用 0、5、10、15、20、25、50 μ mol/L 木香烃内酯对慢性髓系白血病 K562 细胞处理 24、48 h 后,发现木香烃内酯呈浓度、时间相关性诱导

K562 细胞凋亡,并且可显著下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、p-JAK2 和 p-STAT3 的表达,上调促凋亡蛋白 Bax、细胞色素 C、cleaved-Caspase-3 和 cleaved-PARP 的表达,以上结果表明木香烃内酯可通过调控 JAK/STAT 信号通路进而诱导 K562 细胞凋亡。

3 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

STAT 家族由转录因子组成,这些转录因子在细胞的生理过程(如增殖、分化、凋亡和血管生成)的调节中起着重要的作用。在 STAT 蛋白家族中,STAT3 和 STAT5 受到研究者的广泛关注,肿瘤细胞内 STAT3 的过度激活可被视为癌症治疗的一个新靶点^[31]。根据以往研究报道,MMP-2 被认为是肿瘤侵袭中的关键蛋白水解酶,STAT3 可通过调节 MMP-2 的表达在肿瘤侵袭转移中发挥重要作用^[32]。Jin 等^[33]研究发现木香烃内酯可显著下调 MMP-2 的表达,抑制 STAT3 信号通路进而抑制骨肉瘤细胞生长和转移。木香烃内酯还可通过其他作用机制抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。Huang 等^[16]研究发现木香烃内酯可抑制口腔癌细胞的迁移和侵袭,提示其与 E-cadherin 的表达增加以及 N-cadherin 和 Vimentin 的表达降低有关。木香烃内酯在肿瘤中的作用机制见表 1。

4 多药耐药性逆转

在肿瘤治疗中,多药耐药性是一个难以回避的问题。由于肿瘤的异质性,不同人群之间的耐药机制存在差异,主要是由获得性表皮生长因子受体 (EGFR) 突变、旁路信号分子的激活或四倍体化,或表型转化引起^[34]。旁路激活,如 Erb-B2 受体酪氨酸激酶 2 (HER2) 激活可异常激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 或蛋白-丝氨酸-苏氨酸激酶-糖原合酶激酶 3 (Akt-GSK3 β) 通路,导致细胞增殖和耐药性增加^[35]。Tian 等^[36]研究发现在经奥西替尼处理的肺癌耐药细胞 PC9-Osi 中,木香烃内酯处理后显著抑制 MEK 及其下游效应因子 ERK 和 RSK2 的磷酸化。此外,在木香烃内酯和奥西替尼联合治疗组中,MEK1、RSK2 和 NF- κ B 的磷酸化水平显著降低。同样,木香烃内酯和奥西替尼联合治疗可抑制肺癌 827-Osi 细胞中 GSK3 β 的磷酸化水平。以上研究表明,木香烃内酯是 MEK1 和 AKT1/2 的双重抑制剂,可通过调控 MEK-ERK 和 Akt-GSK3 β 信号通路进而克服奥西替尼耐药性,并且在体内外都可以克服对奥西替尼的耐药性。

表 1 木香烃内酯抗肿瘤的作用机制
Table 1 Mechanisms of action of costunolide in tumors

肿瘤类型	肿瘤细胞或模型	作用机制	作用	参考文献
结直肠癌	HCT116 细胞	p53↑, GLS1 ↓	抑制细胞增殖	3
	SW480 细胞	LASP1↓, PI3K/Akt 信号通路↓	抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡	6
	HCT-15、HCT-116、DLD1、CCD-18Co 细胞	Akt↓	诱导细胞凋亡, 细胞周期阻滞在 G ₂ /M 期	12
慢性白血病	K562/ADR 细胞	PI3K/Akt 信号通路↓	抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡	7
	K562、K562/ADR 细胞	PI3K/Akt 通路、p-gp↓, Caspases 3、adp-核糖聚合酶↑	增强阿霉素诱导的细胞抗增殖活性	8
	K562 细胞	Cyclin B1、CDK2↓, p21↑, 诱导	抑制细胞增殖	13
		细胞周期阻滞在 G ₂ /M 期		
黑色素瘤	K562 细胞	JAK/STAT 信号通路↓	诱导细胞凋亡	30
	SK-MEL-5、SK-MEL-28、A375 细胞	p-Akt、Akt↓	抑制细胞增殖、迁移和侵袭	9
肝癌	HepG2 细胞	诱导细胞周期阻滞在 G ₂ /M 期, Bax、Caspases-3、8 和 9↑, Bcl-2↓	抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡	14
		LC3-II、p62↑	抑制细胞自噬	25
	SMMC-7721 细胞	内质网应激↑	诱导细胞凋亡	24
乳腺癌	MCF-7、MDA-MB-231 细胞、MDA-MB-231 异种移植小鼠	c-Myc↓/p53↑信号通路、Akt↓/ 3-3↑信号通路	诱导细胞周期阻滞、凋亡	15
口腔癌	YD-10B、YD-9、Ca9-22 细胞	p53、Bax↑, Bcl-2↓	抑制细胞增殖、非锚定集落形成、诱导 G ₂ 期细胞周期阻滞和凋亡	16
胃癌	BGC-823 细胞	线粒体凋亡途径↑	抑制细胞活力并诱导其凋亡	20
	HGC-27、SNU-1 细胞	ROS↑, Akt/GSK3β 通路↓, 细胞自噬↑	诱导细胞凋亡	27
肺癌	SK-MES-1 细胞	p53、Bax、Caspase-3↑, Bcl-2↓, 线粒体凋亡途径↑	诱导细胞凋亡, 并诱导细胞周期停滞在 G ₁ /S 期	18
	A549 细胞	内质网应激↑	诱导细胞凋亡	23
骨肉瘤	U2SO 细胞	内质网应激、JNK 途径、线粒体凋亡途径↑	诱导细胞凋亡	21
	MG63 细胞	内质网应激、细胞自噬↑	诱导细胞凋亡	22
	143B、HOS、MG63 细胞	STAT3 信号通路↓	抑制细胞生长和转移	33
肾癌	786-O、A-498、ANCH、769-P 细胞	ROS/JNK 信号通路↑	诱导细胞自噬和凋亡	26
卵巢癌	Skov3 细胞	NF-κB 基因、蛋白↓, Caspase- 3、Caspase-9↑	诱导细胞凋亡	29

↑: 上调或激活; ↓: 下调或抑制
↑: up regulation or activation; ↓: downregulation or inhibition

另有研究发现, 木香烃内酯还可逆转阿霉素耐药。辛玥等^[37]分别用 0.25、0.5、1.0、2.5、5、10、20、50 μmol/L 木香烃内酯作用于白血病耐药细胞 K562/A02 72 h 后, 发现 50 μmol/L 的木香烃内酯对

K562/A02 细胞生长抑制作用最强, 对阿霉素的敏感性亦是最强, 该结果表明木香烃内酯可抑制白血病耐药细胞增殖并诱导其凋亡, 还可增强阿霉素的化疗敏感性, 逆转阿霉素耐药。

5 协同用药

Chen 等^[38]研究发现木香烃内酯联合阿霉素可通过线粒体膜电位的丢失和调节 Bcl-2 家族蛋白诱导线粒体介导的前列腺癌细胞凋亡。体内实验发现,木香烃内酯和阿霉素联合治疗对肿瘤生长和诱导凋亡的抑制作用大于其单独用药时的效果,且毒性没有增加。以上研究表明,木香烃内酯联合阿霉素治疗是前列腺癌治疗的一种新的潜在化疗策略。El-Far 等^[39]研究发现木香烃内酯对结肠癌细胞 HCT116 和乳腺癌 MDA-MB-231-Luc 细胞活性具有抑制作用,并显著上调 Bax,降低 Bcl-2 的表达水平。此外,木香烃内酯联合阿霉素可显著降低 HCT116 和 MDA-MB-231-Luc 异种移植小鼠模型的肿瘤生长,木香烃内酯还可保护心肌免受阿霉素的毒性影响。以上表明,木香烃内酯联用其他化疗药物时具有良好的抗肿瘤和心肌保护作用。

6 结语

木香烃内酯作为一种天然倍半萜内酯,可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,诱导其自噬和凋亡,并且降低肿瘤细胞对化疗药物的耐药性,还可协同阿霉素发挥更好的治疗效果。然而目前研究仍有不足之处。首先,目前有关木香烃内酯抗肿瘤作用机制的研究大多数都是以离体实验为主,在体实验相对较缺乏,而且缺少临床试验来验证体外实验结果。其次,目前已有研究证实木香烃内酯可以逆转奥西替尼和阿霉素的耐药性,是否可以逆转其他药物的耐药性,还需要更多研究。还有,木香烃内酯与阿霉素联合用药可增强对肿瘤的治疗效果,是否还能与其他化疗药物联合应用以发挥更好的治疗效果,也有待进一步验证。总的来说,木香烃内酯是一种有前景的肿瘤治疗药物,未来的体内和临床试验都可将木香烃内酯纳入肿瘤的阿霉素治疗计划,并且木香烃内酯还具有作为 Akt 抑制剂和自噬抑制剂治疗癌症的潜力,进一步研究其临床使用的疗效可使其更大程度地发挥抗肿瘤作用,以改善肿瘤患者的生存和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee S H, Cho Y C, Lim J S. Costunolide, a sesquiterpene lactone, suppresses skin cancer via induction of apoptosis and blockage of cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2075.
- [2] Shi D, Jiang P. A Different facet of p53 function:

Regulation of immunity and inflammation during tumor development [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 762651.

- [3] Hu M, Liu L, Yao W. Activation of p53 by costunolide blocks glutaminolysis and inhibits proliferation in human colorectal cancer cells [J]. *Gene*, 2018, 678: 261-269.
- [4] Xue C, Li G, Lu J, et al. Crosstalk between circRNAs and the PI3K/AKT signaling pathway in cancer progression [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 400.
- [5] He Y, Sun M M, Zhang G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 425.
- [6] 吴文字, 杨柱, 龙奉玺, 等. 木香烃内酯通过 PI3K/AKT 信号通路调控结直肠癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移 [J]. *中药材*, 2020, 43(2): 429-435.
- [7] 蔡虹, 胡宏. 木香烃内酯通过 PI3K/AKT 通路诱导 K562/ADR 细胞凋亡 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1): 68-71.
- [8] Cai H, Li L, Jiang J, et al. Costunolide enhances sensitivity of K562/ADR chronic myeloid leukemia cells to doxorubicin through PI3K/Akt pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(6): 1683-1688.
- [9] Huang H, Yi J, Park S, et al. Costunolide suppresses melanoma growth via the AKT/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4): 1410-1427.
- [10] Suski J M, Braun M, Strmiska V, et al. Targeting cell-cycle machinery in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(6): 759-778.
- [11] Dey D K, Kang S C. CopA3 peptide induces permanent cell-cycle arrest in colorectal cancer cells [J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 196: 111497.
- [12] Huang H, Park S, Zhang H, et al. Targeting AKT with costunolide suppresses the growth of colorectal cancer cells and induces apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 114.
- [13] Cai H, He X, Yang C. Costunolide promotes imatinib-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia cells via the Bcr/Abl-Stat5 pathway [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(9): 1764-1769.
- [14] Mao J, Yi M, Tao Y, et al. Costunolide isolated from *Vladimira souliei* inhibits the proliferation and induces the apoptosis of HepG2 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1372-1379.
- [15] Peng Z, Wang Y, Fan J, et al. Costunolide and dehydrocostuslactone combination treatment inhibit breast cancer by inducing cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc/p53 and AKT/14-3-3 pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41254.
- [16] Huang H, Yi J K, Lim S G, et al. Costunolide induces

- apoptosis via the reactive oxygen species and protein kinase B pathway in oral cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7509.
- [17] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, *et al.* Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging* (Albany NY), 2016, 8(4): 603-619.
- [18] Hua P, Zhang G, Zhang Y, *et al.* Costunolide induces G1/S phase arrest and activates mitochondrial-mediated apoptotic pathways in SK-MES 1 human lung squamous carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(4): 2780-2786.
- [19] Lopez J, Tait S W. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(6): 957-962.
- [20] Yan Z, Xu T, An Z, *et al.* Costunolide induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma BGC-823 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 151.
- [21] Zhang C, Lu T, Wang G D, *et al.* Costunolide, an active sesquiterpene lactone, induced apoptosis via ROS-mediated ER stress and JNK pathway in human U2OS cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 253-259.
- [22] 刘景新, 陈余兴, 王贵. 木香烃内酯通过内质网应激和自噬诱导骨肉瘤细胞凋亡 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(15): 1803-1807.
- [23] Wang Z, Zhao X, Gong X. Costunolide induces lung adenocarcinoma cell line A549 cells apoptosis through ROS (reactive oxygen species)-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(3): 289-297.
- [24] 刘丹, 张永慧, 何秀贞, 等. 木香烃内酯对肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡的影响及其作用机制 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2022, 35(10): 1195-1199.
- [25] Okubo S, Ohta T, Fujita H, *et al.* Costunolide and dehydrocostuslactone from *Saussurea lappa* root inhibit autophagy in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(1): 240-245.
- [26] Fu D, Wu D, Cheng W, *et al.* Costunolide induces autophagy and apoptosis by activating ROS/MAPK signaling pathways in renal cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 582273.
- [27] Xu C, Huang X, Lei X, *et al.* Costunolide-induced apoptosis via promoting the reactive oxygen species and inhibiting AKT/GSK3 β pathway and activating autophagy in gastric cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 722734.
- [28] Zinatizadeh M R, Schock B, Chahbatani G M, *et al.* The nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases [J]. *Genes Dis*, 2020, 8(3): 287-297.
- [29] 石小燕, 刘嵘. 木香烃内酯诱导卵巢癌细胞凋亡机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(8): 817-820.
- [30] 姜杰, 蔡虹, 曲杰, 等. 木香烃内酯通过 JAK/STAT 通路抑制 K562 细胞增殖研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 460-463.
- [31] Verhoeven Y, Tilborghs S, Jacobs J, *et al.* The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 41-56.
- [32] Xie T X, Wei D, Liu M, *et al.* Stat3 activation regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 and tumor invasion and metastasis [J]. *Oncogene*, 2004, 23(20): 3550-3560.
- [33] Jin X, Wang C, Wang L. Costunolide inhibits osteosarcoma growth and metastasis via suppressing STAT3 signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109659.
- [34] Tian X, Gu T, Lee M H, *et al.* Challenge and countermeasures for EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(1): 188645.
- [35] Wu S G, Shih J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 38.
- [36] Tian X, Wang R, Gu T, *et al.* Costunolide is a dual inhibitor of MEK1 and AKT1/2 that overcomes osimertinib resistance in lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 193.
- [37] 辛玥, 丁亚辉, 纪庆, 等. 木香烃内酯对 K562/A02 细胞阿霉素耐药的逆转作用研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(6): 742-746.
- [38] Chen J, Chen B, Zou Z, *et al.* Costunolide enhances doxorubicin-induced apoptosis in prostate cancer cells via activated mitogen-activated protein kinases and generation of reactive oxygen species [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64): 107701-107715.
- [39] El-Far A H, Godugu K, Salaheldin T A, *et al.* Nanonutraceuticals: Anti-cancer activity and improved safety of chemotherapy by costunolide and its nanoformulation against colon and breast cancer [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 990.