

• 综述 •

紫草素联合化疗药物逆转肿瘤耐药性的研究进展

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: 多药耐药构成了一种独特而关键的耐药谱, 严重影响肿瘤的治疗效果。中药联合化疗药物不仅可以降低化疗引起的不良反应, 还可以增强化疗效果, 逆转多药耐药。紫草素是从紫草根中提取的萘醌类化合物, 具有广泛的药理作用。紫草素联合顺铂、吉非替尼、奥沙利铂、阿霉素、紫杉醇、他莫昔芬等化疗药物的疗效更显著, 其可通过多种分子机制来降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。阐述紫草素与多种化疗药物联合使用逆转肿瘤耐药性的研究进展, 以期为临床克服肿瘤治疗耐药性提供参考。

关键词: 紫草素; 肿瘤; 顺铂; 吉非替尼; 奥沙利铂; 阿霉素; 紫杉醇; 他莫昔芬; 耐药性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)08-2154-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.038

Research progress on shikonin combined with chemotherapy drugs to reverse tumor drug resistance

XU Ruixue¹, 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: Multidrug resistance constitutes a unique and critical spectrum of drug resistance, which seriously affects the therapeutic efficacy of tumors. The combination of traditional Chinese medicine and chemotherapy drugs can not only reduce the adverse reactions caused by chemotherapy, but also enhance the efficacy of chemotherapy and reverse multidrug resistance. Shikonin is a naphthoquinone compound extracted from *Arnebieae Radix*, which has a wide range of pharmacological effects. The combination of shikonin and chemotherapy drugs such as cisplatin, gefitinib, oxaliplatin, doxorubicin, paclitaxel, and tamoxifen has a more significant therapeutic effect, and it can reduce the sensitivity of tumor cells to chemotherapy drugs through various molecular mechanisms. This article summarizes the research progress on shikonin in combination with multiple chemotherapy drugs to reverse tumor resistance, in order to provide reference for overcoming tumor treatment resistance in clinical practice.

Key words: shikonin; cancer; cisplatin; gefitinib; oxaliplatin; doxorubicin; paclitaxel; tamoxifen; drug resistance

尽管抗肿瘤疗法越来越多, 但由于治疗失败和肿瘤复发, 许多患者的疗效仍然不佳。事实上, 在抗肿瘤过程中, 肿瘤细胞耐药问题一直是影响临床疗效的一个十分棘手的难题^[1]。多药耐药构成了一种独特而关键的耐药谱, 严重影响肿瘤的治疗效果。多药耐药的发展通常与一系列用于肿瘤治疗的

结构相关化合物的发展有关, 从而导致结构和功能交叉耐药的发展^[2]。因此迫切需要寻找一种新的治疗策略来克服肿瘤耐药性, 以提高肿瘤治疗疗效。中药具有多成分、多靶点、多通路、低毒、增效、经济等独特优势, 在克服肿瘤耐药性的治疗中发挥着日渐凸显的重要作用。中药联合化疗药物不仅可以

收稿日期: 2024-05-23

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研究计划项目 (2023-JC-YB-745)

作者简介: 徐瑞雪, 女, 硕士研究生, 从事肿瘤发病的分子生物学机制及中医药防止恶性肿瘤的研究。E-mail: xruixue0370@163.com

*通信作者: 王宇, 男, 教授, 硕士生导师, 从事肿瘤发病的分子生物学机制及中医药防止恶性肿瘤的研究。E-mail: wangyu541ban@sina.com

降低化疗引起的不良反应,还可以增强化疗效果,逆转多药耐药^[3-4]。紫草素是从紫草根中提取的萜醌类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抑菌、免疫调节等药理作用^[5]。紫草素不仅能抑制肿瘤生长,还能克服肿瘤耐药性。紫草素的抗肿瘤机制涉及诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和规避耐药^[6]。紫草素联合顺铂、吉非替尼、奥沙利铂、阿霉素、紫杉醇、他莫昔芬等化疗药物的疗效更显著,其可通过多种分子机制来降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。本文阐述紫草素与多种化疗药物联合使用逆转肿瘤耐药性的研究进展,以期临床克服肿瘤治疗耐药性提供参考。

1 联合顺铂

顺铂已被广泛用于治疗多种肿瘤,由于耐药性和对多个器官的毒性,使得相当高比例的患者经常复发。顺铂化疗耐药是多种肿瘤治疗失败和导致死亡的主要原因,但其与中药的联合治疗可有效减轻耐药性,提高患者治疗效果^[7]。

1.1 抑制丙酮酸激酶 M2 (PKM2)

PKM2 具有糖酵解酶的 Warburg 效应,在膀胱癌中被显著上调。Wang 等^[8]发现紫草素结合 PKM2 并以剂量相关但不依赖丙酮酸激酶活性的方式抑制膀胱癌细胞存活。紫草素和顺铂联合使用比单独使用更能显著抑制膀胱癌细胞增殖和凋亡。在体内实验中,紫草素和顺铂联合使用可显著降低膀胱癌的生长和转移。以上结果表明,PKM2 过表达是晚期膀胱癌对顺铂化疗耐药的关键机制。通过 RNAi 或化学抑制剂抑制 PKM2 可能是克服化疗耐药和改善晚期膀胱癌预后的一种非常有效的方法。PKM2 对于维持癌细胞的细胞能量稳态具有至关重要的作用^[9]。受体相互作用蛋白 3 (RIP3) 调控的坏死性凋亡是一种新型的程序性细胞死亡,可在多种癌细胞中诱导发生^[10]。研究发现,紫草素作为一种特异性 PKM2 抑制剂,可以抑制顺铂耐药膀胱癌细胞中 PKM2 的活性,进而降低膀胱癌细胞对顺铂的耐药性。此外,在顺铂耐药膀胱癌细胞中还发现紫草素可激活 RIP3,提示坏死性凋亡是杀死抗凋亡膀胱癌细胞的另一种方式^[11]。因此紫草素联合顺铂可通过抑制 PKM2 来逆转膀胱癌耐药细胞的耐药性。

1.2 抑制上皮-间充质转化 (EMT) 和促进铁死亡

Shilnikova 等^[12]发现与亲本卵巢癌 A2780 细胞相比,紫草素在顺铂耐药细胞中表现出更大的细胞毒性作用,在研究丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)

在紫草素诱导的细胞凋亡中的作用中发现,在用 9 $\mu\text{mol/L}$ 紫草素处理 0、6、12、24、48 h 后,磷酸化的 c-Jun N-末端激酶 (JNK)、p38 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 的水平以时间相关性的方式增加,这些激酶的特异性抑制剂减轻了由紫草素引起的 A2780-CR 细胞活力的下降,结果表明,MAPK 介导的途径在紫草素诱导的 A2780-CR 细胞凋亡中被激活。进一步研究发现紫草素显著降低了 A2780-CR 细胞的迁移,表明 EMT 降低了细胞极性和正常细胞的细胞黏附,提高了细胞的侵袭能力。紫草素治疗后,E-钙黏蛋白 (E-cad) 水平升高,而 N-钙黏蛋白 (N-cad) 水平降低,表明紫草素可逆转 EMT。以上研究结果表明 A2780-CR 卵巢癌细胞对紫草素高度敏感,紫草素可激活 A2780-CR 细胞凋亡,抑制 EMT。紫草素与顺铂联合治疗亦可通过铁死亡克服卵巢癌的顺铂耐药,其作用机制是紫草素和顺铂协同诱导血红素加氧酶 1 (HMOX1) 表达,增加活性氧 (ROS) 和脂质过氧化物 (LPO) 水平,促进 Fe^{2+} 积累,激活铁死亡过程,从而抑制顺铂耐药的卵巢癌细胞生长^[13]。因此在卵巢癌耐药细胞中,紫草素可通过抑制 EMT、促进铁死亡来逆转其顺铂耐药性,是克服卵巢癌顺铂耐药的化疗候选药物。

1.3 调控细胞周期和凋亡蛋白

顺铂是治疗肝癌最有效的化疗药物之一,其耐药性的产生是限制疗效的主要因素^[14]。紫草素具有提高人肝癌 HepG2 细胞顺铂敏感性的作用,0.5 $\mu\text{g/mL}$ 紫草素联用 40 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂相较于单一治疗可明显抑制肝癌 HepG2 细胞增殖,诱导细胞凋亡,其作用机制是紫草素阻滞细胞周期和调节相关基因、蛋白^[15]。另有研究发现,紫草素联用顺铂可通过降低细胞周期蛋白 D1 (cyclin-D1)、细胞周期蛋白依赖激酶 2 (CDK2)、P18 和 p-Rb 的蛋白水平抑制细胞周期的 G_1/S 转换,同时下调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2),促进细胞经半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3) 发生凋亡,进而影响存活与凋亡的平衡,最终逆转卵巢癌 SKOV3 细胞的顺铂耐药性^[16]。紫草素可抑制子宫内膜癌细胞生长,诱导其凋亡,提高细胞顺铂敏感性,其分子机制是调控 HNF1A-AS1/miR-20b-5p 轴^[17]。周娟等^[18]在探究紫草素逆转人肺腺癌 A549 细胞顺铂耐药性的研究中发现,2 $\mu\text{mol/L}$ 紫草素联合 5 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂可增强顺铂对肺腺癌耐药细胞株的杀伤作用,提高耐药细胞株对顺铂的敏感性。可见紫草素体内外均可逆转人

肺癌耐药细胞 A549/DDP 对顺铂的耐药性。

2 联合吉非替尼

吉非替尼是第 1 代广泛用于晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的酪氨酸激酶抑制剂,可通过阻断表皮生长因子受体(EGFR)磷酸化抑制肿瘤进展^[19]。EGFR 信号通路的异常过度激活与肿瘤细胞增殖、存活、血管生成、侵袭和转移有关^[20]。Li 等^[21]使用高通量筛选法检测发现紫草素是一种有效的 EGFR 抑制剂。紫草素在非小细胞肺癌中的细胞毒性及其抗癌机制中发现,用 0、1、2、3、4、6 $\mu\text{mol/L}$ 紫草素处理 24 h 后可显著诱导非小细胞肺癌 H1650 和 H1975 吉非替尼耐药细胞的凋亡,并伴有蛋白激酶 B (Akt)、ERK 和 Bcl-2 家族成员降解的增加,表明紫草素诱导 Caspase-3 和多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的分裂,并呈浓度相关性。进一步研究证实紫草素升高 ROS,可选择性诱导非小细胞肺癌 H1650 和 H1975 吉非替尼耐药细胞凋亡,这种凋亡效应是由于 ROS 生成诱导 EGFR 降解,这是通过激活趋化因子介导的蛋白酶体降解途径介导的,导致 EGFR 降解,抑制 EGFR 增殖和抗凋亡信号传导。以上结果表明,紫草素可能是治疗吉非替尼耐药非小细胞肺癌的有效小分子药物。

吉非替尼已被证明对敏感突变型 EGFR 非小细胞肺癌具有一线治疗效果,然而它对野生型 EGFR 非小细胞肺癌的疗效有限。Tang 等^[22]在探究吉非替尼联合紫草素是否对野生 EGFR 非小细胞肺癌具有协同作用的实验中建立 A549 肿瘤模型,发现紫草素与吉非替尼联合在体内外均具有协同抗肿瘤作用,其潜在的分子机制可能与通过抑制 PKM2/信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) /cyclinD1 信号通路诱导细胞周期阻滞和凋亡有关。研究表明,紫草素可通过逆转 EMT 和抑制 Akt 蛋白通路的磷酸化水平进而逆转因肝细胞生长因子(HGF)诱导的肺癌细胞 HCC827 吉非替尼耐药^[23]。艾鑫仪等^[24]以人非小细胞肺癌吉非替尼耐药株 HCC827/GR 细胞作为体外细胞模型,结果发现 3 $\mu\text{mol/L}$ 紫草素与 1 $\mu\text{mol/L}$ 吉非替尼联用具有明显的抗肿瘤效果,促进了细胞凋亡,可降低细胞耗氧率和糖酵解质子外排率,并抑制 PKM2、p-EGFR、P-糖蛋白(P-gp)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 蛋白过表达。体内研究表明,单独使用紫草素或吉非替尼没有明显抑瘤效果,不同剂量的联合用药组均诱导了肿瘤组织凋亡,抑制了 PKM2、P-gp 蛋白表达且抑瘤效果显著。

综上可见紫草素联用吉非替尼能够干预肺癌耐药细胞能量代谢途径,阻断 P-gp 能量来源,限制其药泵功能,从而实现逆转人非小细胞肺癌对吉非替尼耐药性的作用。

3 联合奥沙利铂

奥沙利铂已被公认为第 3 代以铂为基础的化疗药物,在治疗结直肠癌、大肠癌和胃癌等肿瘤上具有出色的治疗效果,但患者对奥沙利铂的耐药性阻碍了其推广。紫草素无论是单独使用还是与奥沙利铂联合使用,都能显著降低结直肠癌奥沙利铂耐药细胞 HCT116R 的增殖,促进细胞凋亡,并诱导 ROS 的产生。此外,紫草素联合奥沙利铂能显著抑制小鼠模型中 HCT116R 启动的异种移植瘤的生长。进一步研究发现作用机制可能与紫草素诱导细胞对化学应激、内在凋亡以及由 ROS 介导的内质网应激途径有关^[25]。紫草素可能通过增加 ROS 介导的内质网应激(ERS)和刺激内源性细胞凋亡来有效对抗 HCT116R 细胞对奥沙利铂的抗性。在大肠癌中,紫草素联合奥沙利铂同样可以提高 HT29 细胞对奥沙利铂的化疗敏感性,其作用机制与紫草素阻滞细胞周期进程、调节凋亡相关蛋白表达以促进 HT29 细胞凋亡相关^[26]。在探讨紫草素对人胃癌细胞奥沙利铂耐药的影响及其机制中发现,紫草素可逆转人胃癌奥沙利铂耐药细胞 MGC803/L-OHP 耐药,其作用机制可能是通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路而促进胃癌细胞凋亡和自噬^[27]。紫草素可提高奥沙利铂对结直肠癌、大肠癌和胃癌的敏感性,为对抗奥沙利铂耐药的临床治疗提供了思路。

4 联合阿霉素

阿霉素通常被用作有效的抗癌剂,但它有诱导耐药的倾向^[28]。紫草素在骨肉瘤化疗中的作用和潜在机制的研究中发现,0.01 $\mu\text{mol/L}$ 紫草素与 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 阿霉素联合作用 48 h 后可增强骨肉瘤细胞的凋亡,同时上调 Caspase-3、Caspase-8、B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bax)和 PARP 的表达水平。结果表明,紫草素联合阿霉素对骨肉瘤生长的抑制作用源于体外诱导细胞凋亡^[29]。紫草素可能是治疗耐药原发性骨肉瘤的潜在增强剂。另有研究发现,紫草素和阿霉素联合治疗可显著降低多重耐药蛋白 1(MRP1)、P-gp 和乳腺癌抗性蛋白(BCRP)的表达。此外,紫草素通过降低 ATP 水平有效增强阿霉素对肺癌 A549 细胞的细胞毒性,可能导致 ATP 依赖性

外排泵的活性降低。以上结果提示紫草素通过抑制 A549 细胞中 ATP 的生成来增强阿霉素的抗肿瘤作用^[30]。紫草素与阿霉素联用抑制糖酵解可能是治疗肺癌的有效方法。

5 联合紫杉醇

抗肿瘤药物紫杉醇是一种微管靶向药物，其主要分子机制是破坏微管动力学，并诱导有丝分裂停滞和细胞死亡，广泛用于临床治疗卵巢癌、食管癌和非小细胞肺癌等多种肿瘤^[31]。许多患者对紫杉醇产生耐药性，从而降低了紫杉醇的抗肿瘤作用^[32]。因此，鉴别非细胞毒性药物以提高紫杉醇敏感性是十分重要的。Wang 等^[33]发现紫草素通过显著恢复紫杉醇诱导的细胞毒性和凋亡克服了紫杉醇在人卵巢癌 A2780/PTX 细胞中的多药耐药。紫草素联合紫杉醇显著增加了 A2780/PTX 细胞内 ROS 的产生，清除细胞内 ROS，阻断了紫草素对紫杉醇诱导的 A2780/PTX 细胞毒性和凋亡的增敏作用，而对 A2780 细胞没有作用，提示紫草素的增敏作用与增加细胞内 ROS 水平密切相关。另有学者发现，100 nmol/L 紫杉醇联合 1 μ mol/L 紫草素可显著抑制食管癌细胞增殖，并诱导细胞凋亡，进一步探讨其作用机制发现紫草素或紫杉醇对 p53 和 Bcl-2 表达水平影响不明显，但联合治疗可显著提高 p53 表达，下调 Bcl-2 表达。以上结果表明紫草素与紫杉醇联用可显著改善癌细胞的生长抑制，改变凋亡相关分子的表达，增强细胞凋亡^[34]。紫草素与紫杉醇联合治疗可能会成为卵巢癌和食管癌的有效治疗方案。

体内外研究均发现紫草素可降低紫杉醇耐药非小细胞肺癌细胞活力，抑制异种移植瘤的生长。紫草素可诱导紫杉醇耐药非小细胞肺癌细胞系细胞凋亡，抑制紫杉醇耐药非小细胞肺癌细胞系和异种移植瘤 NEAT1 和 Akt 信号表达水平。低剂量和高剂量紫草素均能显著抑制 NEAT1 敲除 A549/PTX 细胞的生长，诱导细胞凋亡，降低 p-Akt 的表达^[35]。因此紫草素有望成为紫杉醇耐药非小细胞肺癌治疗的候选药物。

6 联合他莫昔芬

他莫昔芬是一种细胞类型特异性的抗雌激素药物，用于提高雌激素受体阳性乳腺癌患者的生存率。然而，长期使用他莫昔芬可引起严重的耐药，导致乳腺癌复发和患者死亡。紫草素和 4-羟他莫昔芬通过降低线粒体膜电位和增加细胞内 ROS 水平协同抑制人乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-435S

细胞增殖，促进细胞凋亡。紫草素和 4-羟他莫昔芬联合激活线粒体依赖性凋亡和死亡受体通路，显著调节 PI3K/Akt/Caspase-9 信号通路。与单独使用紫草素或 4-羟他莫昔芬相比，紫草素和 4-羟他莫昔芬联合使用能更好地抑制小鼠肿瘤的生长^[36]。因此，紫草素可能是一种有效的 4-羟他莫昔芬佐剂，可以在雌激素受体阳性乳腺癌治疗中预防他莫昔芬耐药，并扩大 4-羟他莫昔芬在雌激素受体阳性乳腺癌治疗中的应用。

7 联合其他化疗药物

5-氟尿嘧啶通常用于结肠癌的治疗，然而，对 5-氟尿嘧啶的获得性耐药性是成功治疗的关键障碍和化疗失败的主要原因^[37]。紫草素可通过抑制类固醇受体共激活因子/黏着斑激酶 (Src/FAK) 信号通路来抑制 EMT，从而降低结肠癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药性^[38]。紫草素和二甲双胍协同抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的致瘤活性，包括其增殖、侵袭和 EMT，并有抑制多药耐药的潜力^[39]。Li 等^[40]在体外和体内研究紫草素对阿法替尼耐药非小细胞肺癌的抗癌活性的实验中发现，紫草素通过激活凋亡信号通路和负调控 PI3K/Akt 信号通路抑制阿法替尼耐药非小细胞肺癌细胞株的增殖和诱导凋亡。表明紫草素在阿法替尼耐药的的非小细胞肺癌中是一种潜在的细胞凋亡诱导剂，是临床治疗患者的有希望的候选药物。吉西他滨是胰腺癌的一线化疗药物，大多数接受吉西他滨辅助治疗的患者迅速出现耐药性和复发^[41]。肿瘤相关成纤维细胞 (CAF) 是导致吉西他滨耐药的肿瘤基质的重要组成部分。CAF 对吉西他滨固有或不敏感，并在体外和体内均诱导胰腺癌细胞耐药。紫草素降低单羧酸转运蛋白 4 (MCT4) 的表达和激活，抑制 CAF 的有氧糖酵解，逆转 CAF 诱导的耐药，恢复吉西他滨对胰腺癌的治疗效果^[42]。紫草素与吉西他滨联合使用是一种很有前途的化学增敏植物化学剂。破坏癌细胞和基质细胞之间的代谢偶联可能是提高吉西他滨疗效的一种有吸引力的策略。替莫唑胺是胶质母细胞瘤治疗中最常用的化疗药物。Matias 等^[43]发现 1.5 μ mol/L 紫草素和 200 μ mol/L 替莫唑胺联合处理 24 h 相较于单一处理抑制胶质母细胞瘤细胞增殖和迁移能力明显下降，进一步研究发现其作用机制与抑制 PI3K/Akt 信号通路，降低 β 3 整合素、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、MMP-2、Slug 和波形蛋白 (vimentin) 的表达，抑制胶质-间充质转化 (GMT) 有关。紫草素和替莫

唑胺联合治疗可降低治疗耐药和肿瘤复发，是治疗胶质母细胞瘤的有力新方案。

普萘洛尔是一种非选择性 β 受体阻滞剂，目前是婴儿血管瘤的一线治疗药物。近年来，对普萘洛尔治疗的低敏感性已成为婴儿血管瘤治疗失败的主要原因之一^[44]。PKM2 是一种必需的糖酵解酶，在调节婴儿血管瘤的进展和普萘洛尔治疗耐药性中发挥了关键作用。紫草素在血管瘤来源的内皮细胞和血管瘤动物模型中均可逆转普萘洛尔的耐药

性。此外，紫草素与普萘洛尔合用可诱导 ROS 过度积累，导致自噬功能障碍，这是普萘洛尔治疗敏感性增强的重要原因。因此紫草素作为 PKM2 抑制剂在体外和体内均可逆转婴儿血管瘤对普萘洛尔的治疗耐药性^[45]。紫草素与普萘洛尔的联合治疗可以作为逆转婴儿血管瘤对普萘洛尔的治疗耐药性的潜在途径。

紫草素联合化疗药物逆转肿瘤耐药性的研究情况见表 1。

表 1 紫草素联合化疗药物逆转肿瘤耐药性的研究情况
Table 1 Shikonin combined with drugs to reverse tumor drug resistance

联合药物	肿瘤类型	作用机制	对肿瘤耐药性的影响	参考文献
顺铂	膀胱癌	PKM2↓	抑制耐药细胞增殖，降低耐药性	9、11
	卵巢癌	EMT↓	诱导耐药细胞凋亡，克服耐药	12
		HMOX1↑、ROS↑、LPO↑、铁死亡↑	抑制耐药细胞生长，克服耐药	13
		Cyclin-D1↓、CDK2↓、P18↓、p-Rb↓、诱导耐药细胞凋亡，逆转耐药		16
		Bcl-2↓、Caspase-3↑		
吉非替尼	肺癌	HNF1A-AS1/miR-20b-5p 轴	抑制耐药细胞增殖，诱导细胞凋亡，增强药物敏感性	17
		EGFR↓	诱导耐药细胞凋亡	21
		PKM2/STAT3/cyclinD1 信号通路↓	诱导耐药细胞周期阻滞和凋亡	22
		EMT↓、Akt↓、HGF↓	逆转耐药	23
		PKM2↓、p-EGFR↓、P-gp↓、HIF-1 α ↓	促进耐药细胞凋亡，逆转耐药	24
奥沙利铂	结直肠癌	ROS↑、ERS↑	抑制耐药细胞增殖，促进细胞凋亡，克服耐药	25
	大肠癌	Bax↑、Caspase-3↑、Bcl-2↓、	促进耐药细胞凋亡，提高化疗敏感性	26
	胃癌	PI3K/Akt/mTOR 信号通路↓	促进耐药细胞凋亡和自噬；逆转耐药	27
阿霉素	骨肉瘤	Caspase-3↑、Caspase-8↑、Bax↑、PARP↑	诱导耐药细胞凋亡	29
	肺癌	MRP1↓、P-gp↓、BCRP↓、ATP↓	增强药物作用	30
紫杉醇	肝癌	ROS↑	促进耐药细胞凋亡，增强药物敏感性	33
	食管癌	P53↑、Bcl-2↓	抑制耐药细胞增殖，促进细胞凋亡	34
	肺癌	Akt↓	抑制耐药细胞生长，诱导细胞凋亡	35
他莫昔芬	乳腺癌	PI3K/Akt/Caspase-9 信号通路	抑制耐药细胞增殖，促进细胞凋亡	36
5-氟尿嘧啶	结肠癌	EMT↓	降低细胞耐药性	38
阿法替尼	肺癌	PI3K/Akt 信号通路↓	抑制耐药细胞增殖，诱导细胞凋亡	40
吉西他滨	胰腺癌	MCT4↓、CAF↓	逆转耐药	42
替莫唑胺	胶质母细胞瘤	PI3K/Akt 信号通路↓、 β 3 整合素↓、	抑制耐药细胞增殖和迁移，逆转耐药	43
		MMP-2↓、MMP-9↓、Slug↓、vimentin↓、GMT↓		
普萘洛尔	婴儿血管瘤	ROS↑	增强药物敏感性，逆转耐药	45

↑: 上调或激活; ↓: 下调或抑制。
↑: upregulation or activation; ↓: downregulation or inhibition.

8 结语

在现代医学时代,中药与化疗药物联合治疗肿瘤是当前的趋势。从临床前景来看,由于其对肿瘤的多靶点作用,紫草素与其他化疗药物联合使用具有很大的潜力,未来有可能成为一种广泛应用的抗肿瘤策略。尽管有证据表明紫草素可能逆转肿瘤的耐药性,但还需要更多的研究来评估其他因素:首先,临床试验是验证和进一步调查基础研究成果的必要条件,部分研究缺乏体内实验,未来需要进行更全面的研究来确定其在人体中的有效性;其次,应全面阐明其他机制,如ROS介导的自噬,对紫草素如何对抗结直肠癌中的奥沙利铂耐药也有重要意义;最后,紫草素衍生物种类众多,这些衍生物是否能影响肿瘤耐药也有待进一步研究。因此,需要更多的实验来解决这些问题。紫草素作为一种增敏剂和化疗药物,可能是克服肿瘤耐药的理想候选物,具有临床价值,可作为其他中药开发的范本。紫草素与化疗药物联用有望为临床克服肿瘤耐药这一难题提供新的研究思路,对深入阐释中药治疗肿瘤的科学内涵有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gonçalves A C, Richiandone E, Jorge J, *et al.* Impact of cancer metabolism on therapy resistance - Clinical implications [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100797.
- [2] Joyce H, McCann A, Clynes M, *et al.* Influence of multidrug resistance and drug transport proteins on chemotherapy drug metabolism [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(5): 795-809.
- [3] 薛晓川,周阳云,魏兰懿,等. 中药联合化疗药物治疗骨肉瘤的研究进展 [J]. *中成药*, 2024, 46(6): 1948-1954.
- [4] 张尚龙,连小龙,张楠,等. 顺铂联合中药活性成分抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *联勤军事医学*, 2024, 38(3): 263-267.
- [5] 杲飞莹,卢丹. 紫草素抑制卵巢癌作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(23): 7358-7363.
- [6] Ke L N, Kong L Q, Xu H H, *et al.* Research progress on structure and anti-gynecological malignant tumor of shikonin [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 935894.
- [7] Dasari S, Njiki S, Mbemi A, *et al.* Pharmacological effects of cisplatin combination with natural products in cancer chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1532.
- [8] Wang X, Zhang F, Wu X R. Inhibition of pyruvate kinase M2 markedly reduces chemoresistance of advanced bladder cancer to cisplatin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45983.
- [9] Mazurek S, Grimm H, Boschek C B, *et al.* Pyruvate kinase type M2: A crossroad in the tumor metabolome [J]. *Br J Nutr*, 2002, 87(Suppl 1): S23-29.
- [10] Gong Y, Fan Z, Luo G, *et al.* The role of necroptosis in cancer biology and therapy [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 100.
- [11] Wang Y, Hao F, Nan Y, *et al.* PKM2 inhibitor shikonin overcomes the cisplatin resistance in bladder cancer by inducing necroptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(13): 1883-1891.
- [12] Shilnikova K, Piao M J, Kang K A, *et al.* Shikonin induces mitochondria-mediated apoptosis and attenuates epithelial-mesenchymal transition in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5417-5424.
- [13] Ni M, Zhou J, Zhu Z, *et al.* Shikonin and cisplatin synergistically overcome cisplatin resistance of ovarian cancer by inducing ferroptosis via upregulation of HMOX1 to promote Fe²⁺ accumulation [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154701.
- [14] Zhong C, Qiu S, Li J, *et al.* Ellagic acid synergistically potentiates inhibitory activities of chemotherapeutic agents to human hepatocellular carcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152921.
- [15] 武向丽. 紫草素对人肝癌细胞化疗增敏作用及机制研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(8): 1085-1088.
- [16] 许静,郭哲,王秋宇,等. 紫草素对卵巢癌细胞 SKOV3/DDP 顺铂耐药的逆转作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(9): 1616-1621.
- [17] 刘亚楠,王炳先,路臣桂,等. 紫草素对子宫内膜癌细胞增殖、凋亡和顺铂耐药性的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(8): 2219-2224.
- [18] 周娟,钟询龙,黄素超,等. 紫草素逆转人肺腺癌顺铂耐药的实验研究 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(34): 4327-4330.
- [19] Kumar P, Mangla B, Javed S, *et al.* Gefitinib: An updated review of its role in the cancer management, its nanotechnological interventions, recent patents and clinical trials [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*,

- 2023, 18(4): 448-469.
- [20] Levantini E, Maroni G, Del Re M, *et al.* EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 253-275.
- [21] Li X, Fan X X, Jiang Z B, *et al.* Shikonin inhibits gefitinib-resistant non-small cell lung cancer by inhibiting TrxR and activating the EGFR proteasomal degradation pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 45-55.
- [22] Tang J C, Ren Y G, Zhao J, *et al.* Shikonin enhances sensitization of gefitinib against wild-type EGFR non-small cell lung cancer via inhibition PKM2/stat3/cyclinD1 signal pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 204: 71-77.
- [23] 路京, 陈子龙, 闵朕, 等. 紫草素逆转由肝细胞生长因子诱导的肺癌吉非替尼耐药 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(1): 62-67.
- [24] 艾鑫仪, 侯雪峰, 冯年平. 紫草素与吉非替尼联用逆转人非小细胞肺癌耐药及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 175-184.
- [25] Zhang Z, Shen C, Zhou F, *et al.* Shikonin potentiates therapeutic efficacy of oxaliplatin through reactive oxygen species-mediated intrinsic apoptosis and endoplasmic reticulum stress in oxaliplatin-resistant colorectal cancer cells [J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(3): 542-555.
- [26] 孙艳华, 徐建立, 李明, 等. 紫草素对人大肠癌 HT29 细胞化疗增敏作用研究 [J]. 中医学报, 2021, 36(2): 361-365.
- [27] 张欣, 霍浩然, 秦瑞峰, 等. 紫草素抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路逆转人胃癌细胞奥沙利铂耐药 [J]. 医学研究杂志, 2023, 52(6): 127-131.
- [28] Chen Y, Jia Y, Mao M, *et al.* PLAC8 promotes adriamycin resistance via blocking autophagy in breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 6948-6962.
- [29] Yang Q, Li S, Fu Z, *et al.* Shikonin promotes adriamycin-induced apoptosis by upregulating caspase-3 and caspase-8 in osteosarcoma [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1347-1352.
- [30] Liu X, Sun G. Shikonin enhances Adriamycin antitumor effects by inhibiting efflux pumps in A549 cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4270-4276.
- [31] Liu Y, Zhao F, Wang Q, *et al.* Current perspectives on paclitaxel: Focus on its production, delivery and combination therapy [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23(18): 1780-1796.
- [32] Mahabady M K, Mirzaei S, Saebfar H, *et al.* Noncoding RNAs and their therapeutics in paclitaxel chemotherapy: Mechanisms of initiation, progression, and drug sensitivity [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(5): 2309-2344.
- [33] Wang Z, Yin J, Li M, *et al.* Combination of shikonin with paclitaxel overcomes multidrug resistance in human ovarian carcinoma cells in a P-gp-independent manner through enhanced ROS generation [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 7.
- [34] Du W, Hao X, Yuan Z, *et al.* Shikonin potentiates paclitaxel antitumor efficacy in esophageal cancer cells via the apoptotic pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3195-3201.
- [35] Zang F, Rao Y, Zhu X, *et al.* Shikonin suppresses NEAT1 and Akt signaling in treating paclitaxel-resistant non-small cell of lung cancer [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 28.
- [36] Lin H Y, Han H W, Wang Y S, *et al.* Shikonin and 4-hydroxytamoxifen synergistically inhibit the proliferation of breast cancer cells through activating apoptosis signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 23.
- [37] Paul T, Ghatak S, Ghosh A. Percolative switching in transition metal dichalcogenide field-effect transistors at room temperature [J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(12): 125706.
- [38] 徐建立, 孙艳华, 李明, 等. 紫草素通过抑制上皮间质转化缓解结肠癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药 [J]. 陕西中医, 2022, 43(3): 296-300.
- [39] Tabari A R, Gavidel P, Sabouni F, *et al.* Synergy between sublethal doses of shikonin and metformin fully inhibits breast cancer cell migration and reverses epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 4307-4319.
- [40] Li B, Yuan Z, Jiang J, *et al.* Anti-tumor activity of shikonin against afatinib resistant non-small cell lung cancer via negative regulation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181693.
- [41] Zeng S, Pöttler M, Lan B, *et al.* Chemoresistance in pancreatic cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4504.
- [42] Hu X, Peng X, Zhang Y, *et al.* Shikonin reverses cancer-associated fibroblast-induced gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells by suppressing monocarboxylate transporter 4-mediated reverse Warburg effect [J].

Phytomedicine, 2024, 123: 155214.

- [43] Matias D, Balça-Silva J, Dubois L G, *et al.* Dual treatment with shikonin and temozolomide reduces glioblastoma tumor growth, migration and glial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Oncol* (Dordr), 2017, 40(3): 247-261.
- [44] Sebaratnam D F, Bandera A L R, Wong L F, *et al.* Infantile

hemangioma. Part 2: Management [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(6): 1395-1404.

- [45] Yang E, Wang X, Huang S, *et al.* Shikonin reverses pyruvate kinase isoform M2-mediated propranolol resistance in infantile hemangioma through reactive oxygen species-induced autophagic dysfunction [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(3): 806-821.

【责任编辑 解学星】