

• 综述 •

## 丹参酮抗肿瘤作用的研究进展

李桃桃<sup>1</sup>, 洪阁<sup>2</sup>, 刘玥彤<sup>3</sup>, 刘天军<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 生物医学工程研究所 天津市生物医学材料重点实验室, 天津 300192

3. 天津医科大学肿瘤医院 乳腺二科 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

**摘要:** 丹参酮是从唇形科植物丹参中提取的脂溶性菲醌化合物, 具有多种药理作用, 可通过诱导细胞死亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤细胞迁移和侵袭、增加放疗和化疗敏感性发挥抗肿瘤作用。阐述了丹参酮抗肿瘤作用的研究进展, 以为丹参酮未来癌症疗法的优化和发展提供依据。

**关键词:** 丹参酮; 抗肿瘤; 细胞死亡; 细胞增殖; 细胞迁移; 化疗敏感性

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3246-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.040

## Research progress on anti-tumor effect of tanshinones

LI Taotao<sup>1</sup>, HONG Ge<sup>2</sup>, LIU Yuetong<sup>3</sup>, LIU Tianjun<sup>2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Biomedical Materials, Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

3. The Second Department of Surgical Breast Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

**Abstract:** Tanshinones are a kind of fat-soluble phenanthraquinone compounds extracted from *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, which have many pharmacological activities. Tanshinones exert anti-tumor effects by inducing tumor cell death, inhibiting tumor cell proliferation, preventing tumor cell invasion and metastasis, and increasing the sensitivity of radiotherapy and chemotherapy. This article elaborates on the research progress on the anti-tumor effect of tanshinones, in order to provide a basis for the optimization and development of tanshinones in future cancer therapies.

**Key words:** tanshinone; anti-tumor; cell death; cell proliferation; cell invasion; chemotherapy sensitivity

恶性肿瘤严重危害着人类健康, 已成为人类死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。世界卫生组织最新的全球癌症研究数据显示, 每年新增癌症病例约为 1 930 万例, 导致约 1 000 万人死亡。近年来, 癌症发病率正在稳步上升, 到 2040 年, 估计将影响 2 840 万人<sup>[2]</sup>。鉴于这种情况, 恶性肿瘤的临床治疗方法成为人们关注的焦点。源自植物的天然化合物因其独特的治疗优势在癌症治疗中占据了重要地位。自 20 世纪

30 年代以来, 丹参作为一种天然药物被广泛研究<sup>[3]</sup>。丹参以其止痛化瘀、促进血液循环、清心、消炎的功效而闻名。丹参含有众多有效的脂溶性和水溶性成分<sup>[4]</sup>。丹参中水溶性成分包括丹参酸 A、丹参酸 B、丹参酸 C、迷迭香酸、原儿茶酸、原儿茶醛、丹参素、石子酸等; 脂溶性成分主要是丹参酮, 包括丹参酮 I、丹参酮 II<sub>A</sub>、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹参新醌 A、紫丹参醌 A 等。丹参酮展现出多种显著

收稿日期: 2024-09-02

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (2022-1-4041); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-I2M-1-052)

作者简介: 李桃桃 (2001—), 女, 山东菏泽人, 硕士研究生, 研究方向为丹参类化合物抗肿瘤。E-mail: 3164606586@qq.com

\*通信作者: 刘天军, 研究员, 硕博生导师, 从事中药及光动力抗肿瘤研究。E-mail: liutianjun@hotmail.com

的药理作用,包括抗肿瘤、抗炎、抗心肌缺血、抗氧化应激、抗血栓形成、抑制左心室肥厚、促进血管扩张、抗动脉粥样硬化、保护脑组织损伤、改善微循环、激活免疫系统,并有效抑制肺纤维化进程等<sup>[5]</sup>。丹参酮作为脂溶性菲醌化合物,具有多重作用机制、较低的不良反应和经济实惠等优点<sup>[6]</sup>。尽管与人工合成的抗癌药物相比,天然抗肿瘤物质可能在效力上略逊一筹,但已有证据表明,从植物中提取的天然化合物可作为辅助治疗手段,与传统化疗药物协同作用,共同对抗癌症<sup>[7]</sup>。引人关注的是,丹参酮能增强癌细胞对化疗的敏感性,促进化疗诱导的细胞凋亡和细胞周期阻滞,进而提高整体治疗效果<sup>[8]</sup>。鉴于上述特性,丹参酮被视为癌症治疗中颇具潜力的候选药物。丹参酮通过诱导细胞死亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤细胞迁移和侵袭、增加放疗和化疗敏感性发挥抗肿瘤作用。本文阐明了丹参酮抗肿瘤作用的研究进展,以期对丹参酮未来癌症疗法的优化和发展提供依据。

## 1 诱导细胞死亡

### 1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

**1.1.1 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路** 在细胞信号传导中,PI3K 对于 Akt 的激活是至关重要的,而 Akt 则是增强细胞存活和增殖能力的核心角色<sup>[9]</sup>。Liao 等<sup>[10]</sup>研究表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 直接抑制 PI3K/Akt 通路的磷酸化过程,并上调半胱天冬酶 (Caspase) -3 的表达,从而有效促进 A549 非小细胞肺癌细胞凋亡。Zhou 等<sup>[11]</sup>研究显示,丹参酮 I 可激活 Caspase-3 裂解,抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路,诱导 A2780、ID-8 卵巢癌细胞凋亡。Su<sup>[12]</sup>研究指出,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过降低表皮生长因子受体 (EGFR)、胰岛素样生长因子受体 (IGFR) 和血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 的表达水平抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的活性,进而诱导 MiaPaCa-2 胰腺癌细胞凋亡。此外,Su 等<sup>[13]</sup>还证实了丹参酮 II<sub>A</sub> 在体外和体内实验中均能显著降低 AGS 胃癌细胞中 EGFR、IGFR、PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达,进一步强调丹参酮 II<sub>A</sub> 作为抗癌药物的潜力。除 PI3K/Akt 通路外,c-Jun N-末端激酶 (JNK) 作为另一个重要的信号传导节点也在细胞凋亡过程中扮演关键角色。研究显示,JNK 在受到细胞因子、生长因子或应激信号刺激时会发生磷酸化激活。Zhang 等<sup>[14]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 通过抑制 PI3K/Akt/

JNK 信号通路激活 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 一系列凋亡相关酶,并下调抗凋亡蛋白 Bcl-w 和 Mcl-1L 的表达,成功诱导 A2780 卵巢癌细胞凋亡。

**1.1.2 核因子-κB (NF-κB) 信号通路** NF-κB 作为关键调节蛋白,在细胞凋亡过程中发挥着不可替代的核心作用<sup>[15]</sup>。Su 等<sup>[16]</sup>研究表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 特异性地下调 NF-κBp65 的表达,上调 Caspase-3 的表达,从而有效诱导 MDA-MB-231 乳腺癌细胞凋亡。Bai 等<sup>[17]</sup>研究表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 下调 NF-κB 调控的 COX-2、c-MYC、Bcl-2 基因表达,并降低 NF-κBp65 磷酸化水平,诱导 HCT116/COLO205 结肠癌细胞凋亡。此外,Ke 等<sup>[18]</sup>聚焦于隐丹参酮,揭示了其直接抑制 NF-κB 信号通路,降低凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 比值,进而在 HCC-9810 和 RBE 胆管癌细胞中触发凋亡机制。

**1.1.3 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 家族调控** Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白,主要位于线粒体或内质网上,具有抑制细胞凋亡、促进细胞生存作用<sup>[19]</sup>。Su 等<sup>[20]</sup>研究显示,丹参酮 II<sub>A</sub> 双重调控,即上调促凋亡蛋白 Bax 表达的同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,促进 MDA-MB-231 乳腺癌细胞凋亡。此外,另有研究指出,翻译调节肿瘤蛋白 (TCTP) 通过与 Mcl-1、Bcl-xL 等抗凋亡蛋白的结合,以及拮抗 Bax 等促凋亡蛋白的功能,在抵抗细胞凋亡过程中发挥重要的作用<sup>[21]</sup>。Yang 等<sup>[22]</sup>研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 能够通过多靶点协同作用上调 Bax 和 Caspase-3 的表达,同时下调 TCTP、Mcl-1、Bcl-xL 的表达,诱导 BxPC-3 胰腺癌细胞凋亡。同样地,Liu 等<sup>[23]</sup>研究显示,丹参酮 II<sub>A</sub> 上调 P53 的表达,下调 Bcl-2 和 TCTP 的表达,激活 Caspase 通路,从而促进 4T1 乳腺癌细胞凋亡。

**1.1.4 Caspase 级联反应** Caspase 作为内源性蛋白酶家族,在接收到特定信号后激活底物,引发细胞凋亡的级联反应<sup>[24]</sup>。Wang 等<sup>[25]</sup>研究发现二氢丹参酮能够促使线粒体释放细胞色素 C,这一关键步骤直接激活 Caspase 级联反应,从而诱导 HCT116 结肠癌细胞凋亡。Chiu 等<sup>[26]</sup>研究指出,丹参酮 II<sub>A</sub> 增加内质网应激相关蛋白 (如 PERK、IRE1α) 的表达,导致 Bcl-2 的表达下调,进而激活 Caspase-3 介导的凋亡通路,诱导 BxPC-3 胰腺癌细胞凋亡。Lin 等<sup>[27]</sup>研究表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 抑制凋亡抑制基因 *survivin* 的表达,增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 TRAIL

效应,促进 Caspase-9、Caspase-3 和多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 的活化,从而有效诱导 TOV-21G 卵巢癌细胞凋亡。在白血病领域,丹参酮 I 和丹参酮 II<sub>A</sub> 能够通过多种途径 (如 PI3K/Akt/survivin 信号通路的失活、线粒体膜电位的下降等) 激活 Caspase 级联反应,分别促进 K562 和 HL-60 细胞凋亡<sup>[28-29]</sup>。

此外,Chien 等<sup>[30]</sup>在动物模型水平上验证了丹参酮 II<sub>A</sub> 的抗肿瘤效果,在 HCC J5 肝细胞癌模型中,丹参酮 II<sub>A</sub> 不仅能够抑制肿瘤的生长,还涉及 Caspase-3 的激活和 Bax 表达的上调,进一步证实 Caspase 级联反应在丹参酮 II<sub>A</sub> 诱导细胞凋亡中的核心作用。

**1.1.5 MicroRNA (miRNA) 表达调控** miRNA 是非编码 RNA,在肿瘤发生、进展中发挥关键作用<sup>[31]</sup>。Li 等<sup>[32]</sup>研究指出,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调控 miR-125b/STARD13 轴诱导 MDA-MB-231 和 MCF-7 乳腺癌细胞凋亡。类似地,Ge 等<sup>[33]</sup>发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调控 miR-30b-5p/AVEN 轴促进 SW480 结肠癌细胞凋亡。Sun 等<sup>[34]</sup>研究结果表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调控 circ\_0020123/miR1299/HMGB3 轴促进 A549 和 H292 非小细胞肺癌细胞凋亡。Nie 等<sup>[35]</sup>指出,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调控 miR-497-5p/Akt3 轴促进 HL-60 和 THP-1 急性白血病细胞凋亡。此外,Ye 等<sup>[36]</sup>发现,丹参酮 I 通过调控 circ\_0000376/miR-432-5p/Bcl-2 轴诱导 U2OS 和 MG63 骨肉瘤细胞凋亡。

## 1.2 调节肿瘤细胞自噬

自噬在癌症生物学中的表现错综复杂,既可能作为细胞的保护机制来应对压力,也可能在某些条件下转化为促进细胞死亡的途径<sup>[37]</sup>。丹参酮作为一种天然化合物,在调控癌症自噬方面展现出了多样化的作用机制。在黑色素瘤、胶质瘤和多种白血病模型中,丹参酮 II<sub>A</sub> 阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,激活自噬,抑制癌细胞生长<sup>[38-40]</sup>。在这一过程中,丹参酮 II<sub>A</sub> 不仅降低了 PI3K、Akt、mTOR 等关键信号蛋白的磷酸化水平,还提升了自噬相关标记物 LC3-II 的表达,从而强化自噬的抗癌效应。在肾癌模型中,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过阻止  $\beta$ -catenin 进入细胞核这一关键环节上调自噬相关基因 LC3-II 和 Beclin-1 的表达,促进自噬体形成和成熟,最终诱导细胞自噬性死亡<sup>[41]</sup>。此外,研究还发现丹参酮 II<sub>A</sub> 诱导的自噬与活性氧 (ROS) 的积累密切相关。在前列腺癌和胶质母细胞瘤中,丹参酮 II<sub>A</sub> 增加 ROS 水平触发自噬,从而引发细胞死亡<sup>[42-43]</sup>。值得注意的是,Liu 等<sup>[44]</sup>在肝癌研究中发现了自噬在癌症中的双面

性,丹参酮 I 通过抑制 P53/DRAM 通路反而抑制了人肝细胞癌中的自噬,进而促进细胞死亡。

## 1.3 诱导肿瘤细胞铁死亡

铁死亡是一种涉及铁依赖性脂质过氧化的细胞死亡方式<sup>[45]</sup>。Guan 等<sup>[46]</sup>研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 激活 P53,抑制溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的功能,增强脂质过氧化,上调铁死亡标志物 Ptgs2 和 Chac1 的表达,同时伴随细胞内谷胱甘肽和半胱氨酸水平的下降以及 ROS 水平的升高,进而共同促进 BGC-823 胃癌细胞铁死亡。同样地,Ni 等<sup>[47]</sup>研究表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过 SLC7A11 介导的铁死亡抑制 SGC-7901、BGC-823 胃癌细胞的干细胞性,并减少 CD44<sup>+</sup> 细胞亚群比例。Luo 等<sup>[48]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 对 MCF-7 和 T47D 乳腺癌细胞系也具有类似的铁死亡诱导作用。Mao 等<sup>[49]</sup>研究指出,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过抑制 FTH1 的表达促进头颈部鳞状细胞癌 FaDu 细胞铁死亡。此外,Xia 等<sup>[50]</sup>发现丹参酮 I 下调铁死亡抗性相关蛋白 GPX4、SLC7A11 和 FTH1 的表达水平,上调铁死亡促进相关蛋白 TFR1、ACSL4 表达水平,从而引起 AGS 和 HGC27 胃癌细胞的铁死亡。

## 1.4 诱导肿瘤细胞焦亡

焦亡是一种伴有炎症特性的程序性细胞死亡方式,涉及炎性小体和促炎细胞因子的释放<sup>[51]</sup>。Tong 等<sup>[52]</sup>研究指出,丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调节 miR-145/Gasdermin-D (GSDMD) 级联诱导 HeLa 宫颈癌细胞焦亡。Wang 等<sup>[53]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 精准调控 miR-125b/foxp3/Caspase-1 级联反应,不仅上调 GSDMD 和 Caspase-1 的表达,还显著提升 ROS 和乳酸脱氢酶 (LDH) 的水平,并且促进白细胞介素 (IL) -18 和 IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子的释放,进而诱导 HK1 鼻咽癌细胞焦亡。Wang 等<sup>[54]</sup>聚焦于丹参酮 I 在逆转细胞药物抗性中的作用,发现丹参酮 I 能够通过激活 NF- $\kappa$ B/Caspase-3/GSDME 信号通路有效诱导细胞焦亡,成功逆转 BGC823 和 SGC7901 胃癌细胞对顺铂的抗性。

## 2 抑制肿瘤细胞增殖

### 2.1 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

MAPK 作为丝氨酸/苏氨酸激酶家族的一员,其活性受多种信号途径的调控,对细胞的生存、增殖和凋亡过程起关键作用<sup>[55]</sup>。Su<sup>[56]</sup>研究表明,丹参酮 II<sub>A</sub> 增强 p-P38 和 p-JNK 的活性,进而激活 P53,并促使 P21 蛋白水平上升,同时伴随着对 p-ERK 活性

的抑制, CDC2 和 cyclin B1 表达的下调, 这一综合效应导致 AGS 胃癌细胞在细胞周期的 G<sub>2</sub>/M 期发生停滞, 有效抑制胃癌细胞增殖。同样地, Yan 等<sup>[57]</sup>研究发现丹参酮 II<sub>A</sub> 通过 MAPK 通路的特定调节模式(上调 p-P38 和 p-JNK, 下调 p-ERK)来抑制 BT-20 人乳腺癌细胞增殖。

## 2.2 P21 细胞周期抑制

P21 作为一种关键的周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂, 能够有效调控细胞周期, 使其在 G<sub>1</sub> 期或 S 期发生停滞<sup>[58]</sup>。Won 等<sup>[59]</sup>研究表明, 丹参酮 II<sub>A</sub> 激活 P53/P21 信号通路, 下调细胞周期蛋白 CDK2 和 CDK4 的表达, 并抑制雄激素受体的活性, 从而诱导 LNCaP 前列腺癌细胞在 G<sub>1</sub> 期的停滞。Yu 等<sup>[60]</sup>指出, 丹参酮 II<sub>A</sub> 能够下调 FOXM1 的表达, 进而引发 P21 表达的上调以及 PCNA 和 Ki-67 表达的下调, 最终抑制 SGC-7901 胃癌细胞增殖。此外, Zanrè 等<sup>[61]</sup>在研究中发现, 隐丹参酮能够增强 P21 和 P53 的表达, 同时抑制视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)的磷酸化、CDK2 的激活以及 cyclin A2 的表达, 最终抑制 A375 黑色素瘤细胞生长。

## 2.3 信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 转录因子调控

STAT3 是一种原癌基因, 其激活与多种癌症的发生有关<sup>[62]</sup>。Wang 等<sup>[63]</sup>研究显示, 丹参酮 I 能够特异性地阻断 IL-6 诱导的 JAK1/2 和 STAT3 的激活及其磷酸化级联反应, 这一抑制效应直接干扰 STAT3 与其下游关键靶基因(*Bcl-2*、*Cyclin B1* 和 *MMP2*)的结合, 从而有效遏制 MOS-J 骨肉瘤细胞的生长和转移。此外, Yang 等<sup>[64]</sup>研究发现, 隐丹参酮通过靶向 STAT3/SIRT3 信号通路下调糖酵解过程中核心酶类(GLUT1、LDHA、HK2)表达的水平, 成功阻断糖酵解驱动的 Hey 和 A2780 卵巢癌细胞异常增殖。Zhang 等<sup>[65]</sup>研究表明, 丹参酮 II<sub>A</sub> 能够激活 Bax 和 Caspase-3, 抑制 STAT3 的磷酸化水平, 显著降低 SNU-638、MKN1 和 AGS 胃癌细胞的存活率。

## 3 阻止肿瘤细胞迁移和侵袭

### 3.1 上皮-间质转化(EMT)

EMT 的激活使癌细胞能够迁移和侵袭, 在癌症的进展中起着关键作用<sup>[66]</sup>。Zhang 等<sup>[67]</sup>研究揭示, 丹参酮 II<sub>A</sub> 上调 E-cadherin 的表达, 下调 MMP-2、N-cadherin、Vimentin、Snail 等生物标志物蛋白的水平, 有效地抵消表皮生长因子和转化生长因子诱导

的 EMT 过程, 从而抑制 HepG2 人肝癌细胞迁移和侵袭。Zhang 等<sup>[68]</sup>研究显示, 丹参酮 II<sub>A</sub> 下调 MMP-9 和 Vimentin 的表达, 并上调 E-cadherin 的表达, 阻碍 EMT 的进展; 另一方面, p-PI3K、p-Akt 和 p-ERK 的表达水平也被成功逆转, 进而降低 SW480 结肠癌细胞的迁移和侵袭能力。

### 3.2 $\beta$ -catenin 信号调控

$\beta$ -catenin 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的关键组成部分对癌细胞的迁移、侵袭和血管生成具有核心调控作用<sup>[69]</sup>。Sui 等<sup>[70]</sup>研究表明, 丹参酮 II<sub>A</sub> 在正常条件和缺氧环境下均能有效抑制 VEGF 介导的血管生成过程, 其机制在于丹参酮 II<sub>A</sub> 能够在不同环境条件下阻断 TGF- $\beta$ 1/ $\beta$ -catenin/TCF3/LEF1 或 HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin/TCF3/LEF1 信号通路, 抑制  $\beta$ -catenin 的功能, 进而遏制 HT-29 结肠癌细胞扩散和侵袭。Ma 等<sup>[71]</sup>指出, 丹参酮 II<sub>A</sub> 不仅抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 减少 COX-2 和 VEGF 这两种关键分子的表达, 还直接降低  $\beta$ -catenin 的表达水平, 从源头上阻断 VEGF 的产生, 进而有效抑制 HC8693 结肠癌细胞生长和迁移。此外, Yuan 等<sup>[72]</sup>研究发现, 丹参酮 II<sub>A</sub> 调节 miR-874/HMGB2/ $\beta$ -catenin 信号通路, 并下调包括 c-MYC、cyclin D1、N-cadherin、Vimentin 在内的多种与癌细胞扩散和侵袭密切相关的下游分子的表达, 从而抑制 AGS 和 MGC-803 胃癌细胞扩散和侵袭。

### 3.3 S 期激酶相关蛋白 2 (Skp2) 信号通路

在人类癌症中, Skp2 表达显著升高, 表明其对癌症进展有关键作用。Skp2 通过调控 EMT 相关蛋白(MMP-9 和 Snail1)促进癌细胞扩散和迁移, 并控制 RhoA 转录, 影响细胞骨架重排和迁移能力, 从而增强癌症的侵袭性<sup>[73]</sup>。Lin 等<sup>[74]</sup>研究发现, 二氢丹参酮 I 降低 Skp2 的表达, 进而下调 RhoA 和 Snail1 的表达, 有效地抑制 HCT116 和 HT29 结肠癌细胞扩散。这一发现不局限于结肠癌, Wu 等<sup>[75]</sup>发现, 二氢丹参酮 I 同样能够通过抑制 Skp2 及其下游 EMT 相关基因 *RhoA*、*Snail1* 的表达, 从而阻碍 PC-3 和 DU145 前列腺癌细胞转移。

## 4 增加放疗和化疗敏感性

在癌症治疗的解决方案中, 化疗、放疗虽为重要手段, 却常伴随严重的不良反应、肿瘤耐药性等问题<sup>[76]</sup>。Yan 等<sup>[77]</sup>针对肺癌的研究发现丹参酮 I 的应用显著影响了放射耐药细胞 H358-IR 和 H157-IR 的生物学特性。具体而言, 丹参酮 I 降低磷酸核糖

焦磷酸氨基转移酶 (PPAT) 的表达水平, 同时上调 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达, 加剧 DNA 损伤, 从而显著提升细胞凋亡率。这一发现预示着丹参酮 I 可能通过下调 PPAT 水平提高细胞对放疗的敏感性。对于化疗领域, 多药耐药现象是制约治疗效果的关键因素。多药耐药的产生往往与癌细胞内 ABC 转运蛋白 (MRP1、P-gp、BCRP) 的高表达有关, 这些转运蛋白能够外排化疗药物, 削弱其临床治疗效果<sup>[78]</sup>。Amawi 等<sup>[79]</sup>研究表明, 丹参酮 II<sub>A</sub> 在降低特定 ABC 转运蛋白表达方面展现出潜力, 如减少胃癌细胞中 MRP1 的表达, 导致 MGC-803 细胞周期停滞和凋亡增加。不仅如此, Hu 等<sup>[80]</sup>发现, 隐丹参酮和二氢丹参酮下调 P-gp mRNA 的表达水平, 并降低 P-gp ATP 酶活性, 逆转结肠癌 SW620 细胞对阿霉素和伊立替康的耐药性。Li 等<sup>[81]</sup>研究指出, 丹参酮 II<sub>A</sub> 在乳腺癌 MCF-7 细胞中通过阻断 PI3K/Akt 信号通路和下调 ABC 转运蛋白水平来克服阿霉素的耐药机制, 同时伴随抑癌基因 PTEN 表达上调, 进一步抑制 Akt 的活性。体内实验进一步证实了丹参酮 II<sub>A</sub> 在提高化疗效果、减轻不良反应方面的积极作用。在裸鼠 AGS 细胞异种移植模型中, 丹参酮 II<sub>A</sub> 不仅增强了阿霉素的治疗效果, 还有效缓解了体质量下降、骨髓抑制、肾毒性等不良反应, 为癌症治疗提供了新的希望。

## 5 结语

在多种恶性肿瘤中, 丹参酮展现出显著的抗肿瘤效果, 且多项研究均证实丹参酮通过促进肿瘤细胞死亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤细胞侵袭和迁移以及增加放疗和化疗敏感性等多种分子机制发挥抗肿瘤能力。尽管已有不少研究成果, 但丹参酮的抗肿瘤机制仍需进一步的研究。网络药理学和分子对接等技术为揭示其潜在机制提供了有力工具。然而, 为了确保研究成果能够为临床工作者提供可靠参考, 进行实验验证至关重要。此外, 丹参酮作为化疗中的重要成分, 对改善患者预后具有显著影响。当与其他化疗药物联合使用时, 丹参酮能够增强治疗效果, 进一步改善患者的预后。然而, 在口服时丹参酮的生物利用度有限, 这一局限性限制了其广泛应用。因此, 研究人员需要开发新的制剂, 以改善其药动学特性, 从而提高其疗效和生物利用度。总之, 为了充分挖掘在临床应用中丹参酮的潜在益处, 需要持续进行深入研究, 探索其更全面的药理作用和作用机制, 同时不断优化其药物制

剂, 以更好地服务于患者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Li Y G, Song L, Liu M, et al. Advancement in analysis of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1941-1953.
- [4] Pang H, Wu L, Tang Y, et al. Chemical analysis of the herbal medicine *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen) [J]. *Molecules*, 2016, 21(1): 51.
- [5] Qin C, Liu S, Zhou S, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> promotes vascular normalization and boosts Sorafenib's anti-hepatoma activity via modulating the PI3K-AKT pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1189532.
- [6] Naeem A, Hu P, Yang M, et al. Natural products as anticancer agents: Current status and future perspectives [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8367.
- [7] Liu W, Li Q, Hu J, et al. Application of natural products derivatization method in the design of targeted anticancer agents from 2000 to 2018 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(23): 115150.
- [8] Scaria B, Sood S, Raad C, et al. Natural health products (NHP's) and natural compounds as therapeutic agents for the treatment of cancer; mechanisms of anti-cancer activity of natural compounds and overall trends [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8480.
- [9] Yu L, Wei J, Liu P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 69-94.
- [10] Liao X Z, Gao Y, Huang S, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> combined with cisplatin synergistically inhibits non-small-cell lung cancer *in vitro* and *in vivo* via down-regulating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signalling pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(9): 2298-2309.
- [11] Zhou J, Jiang Y Y, Chen H, et al. Tanshinone I attenuates the malignant biological properties of ovarian cancer by inducing apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2): e12739.
- [12] Su C C. Tanshinone II<sub>A</sub> can inhibit MiaPaCa-2 human pancreatic cancer cells by dual blockade of the Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways [J]. *Oncol*

- Rep, 2018, 40(5): 3102-3111.
- [13] Su C C, Chiu T L. Tanshinone II<sub>A</sub> decreases the protein expression of EGFR, and IGFR blocking the PI3K/Akt/mTOR pathway in gastric carcinoma AGS cells both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2): 1173-1179.
- [14] Zhang X, Zhou Y, Gu Y E. Tanshinone II<sub>A</sub> induces apoptosis of ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo* through attenuation of PI3K/AKT/JNK signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 1896-1902.
- [15] Poma P. NF-κB and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9181.
- [16] Su C C, Chien S Y, Kuo S J, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits human breast cancer MDA-MB-231 cells by decreasing LC3-II, Erb-B2 and NF-κBp65 [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(4): 1019-1022.
- [17] Bai Y, Zhang L, Fang X, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> enhances chemosensitivity of colon cancer cells by suppressing nuclear factor-κB [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 1085-1089.
- [18] Ke F, Wang Z, Song X, *et al.* Cryptotanshinone induces cell cycle arrest and apoptosis through the JAK2/STAT3 and PI3K/Akt/NFκB pathways in cholangiocarcinoma cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1753-1766.
- [19] Warren C F A, Wong-Brown M W, Bowden N A. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 177.
- [20] Su C C, Lin Y H. Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits human breast cancer cells through increased Bax to Bcl-xL ratios [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(3): 357-361.
- [21] Thébault S, Agez M, Chi X, *et al.* TCTP contains a BH3-like domain, which instead of inhibiting, activates Bcl-xL [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19725.
- [22] Yang Y, Yang F, Xiong Z, *et al.* An N-terminal region of translationally controlled tumor protein is required for its antiapoptotic activity [J]. *Oncogene*, 2005, 24(30): 4778-4788.
- [23] Liu J, Zhang C, Liu S, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> promotes apoptosis by downregulating BCL2 and upregulating TP53 in triple-negative breast cancer [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2023, 396(2): 365-374.
- [24] Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [25] Wang L, Hu T, Shen J, *et al.* Dihydrotanshinone I induced apoptosis and autophagy through caspase dependent pathway in colon cancer [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(12): 1079-1087.
- [26] Chiu T L, Su C C. Tanshinone II<sub>A</sub> increases protein expression levels of PERK, ATF6, IRE1α, CHOP, caspase-3 and caspase-12 in pancreatic cancer BxPC-3 cell-derived xenograft tumors [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 3259-3263.
- [27] Lin J Y, Ke Y M, Lai J S, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> enhances the effects of TRAIL by downregulating survivin in human ovarian carcinoma cells [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10): 929-938.
- [28] Liu J J, Liu W D, Yang H Z, *et al.* Inactivation of PI3k/Akt signaling pathway and activation of caspase-3 are involved in tanshinone I-induced apoptosis in myeloid leukemia cells *in vitro* [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(11): 1089-1097.
- [29] Yun S M, Jeong S J, Kim J H, *et al.* Activation of c-Jun N-terminal kinase mediates tanshinone II<sub>A</sub>-induced apoptosis in KBM-5 chronic myeloid leukemia cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(2): 208-214.
- [30] Chien S Y, Kuo S J, Chen Y L, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits human hepatocellular carcinoma J5 cell growth by increasing Bax and caspase 3 and decreasing CD31 expression *in vivo* [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(1): 282-286.
- [31] Tang T, Yang Z, Zhu Q, *et al.* Up-regulation of miR-210 induced by a hypoxic microenvironment promotes breast cancer stem cells metastasis, proliferation, and self-renewal by targeting E-cadherin [J]. *FASEB J*, 2018: fj201801013R.
- [32] Li X, Jia Q, Zhou Y, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> attenuates the stemness of breast cancer cells via targeting the miR-125b/STARD13 axis [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 2.
- [33] Ge T, Zhang Y. Tanshinone II<sub>A</sub> reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer through microRNA-30b-5p/AVEN axis [J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 1228-1240.
- [34] Sun F, Yang X, Song W, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> (TSIIA) represses the progression of non-small cell lung cancer by the circ\_0020123/miR-1299/HMGB3 pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(9): 1973-1986.
- [35] Nie Z Y, Zhao M H, Cheng B Q, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> regulates human AML cell proliferation, cell cycle, and apoptosis through miR-497-5p/AKT3 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 379.
- [36] Ye B, Qiao K, Zhao Q, *et al.* Tanshinone I restrains osteosarcoma progression by regulating circ\_0000376/miR-432-5p/BCL2 axis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(1): 1-13.
- [37] Levy J M M, Towers C G, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542.
- [38] Li X, Li Z, Li X, *et al.* Mechanisms of Tanshinone II<sub>A</sub>

- inhibits malignant melanoma development through blocking autophagy signal transduction in A375 cell [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 357.
- [39] Ding L, Ding L, Wang S, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> affects autophagy and apoptosis of glioma cells by inhibiting phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway [J]. *Pharmacology*, 2017, 99(3-4): 188-195.
- [40] Pan Y, Chen L, Li R, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> induces autophagy and apoptosis via PI3K/Akt/mTOR Axis in acute promyelocytic leukemia NB4 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3372403.
- [41] Kim N Y, Jung Y Y, Yang M H, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> exerts autophagic cell death through down-regulation of  $\beta$ -catenin in renal cell carcinoma cells [J]. *Biochimie*, 2022, 200: 119-130.
- [42] Li C, Han X, Zhang H, *et al.* The interplay between autophagy and apoptosis induced by tanshinone II<sub>A</sub> in prostate cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 7667-7674.
- [43] Jian S, Chen L, Minxue L, *et al.* Tanshinone I induces apoptosis and protective autophagy in human glioblastoma cells via a reactive oxygen species-dependent pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 983-992.
- [44] Liu X, Liu J. Tanshinone I induces cell apoptosis by reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress and by suppressing p53/DRAM-mediated autophagy in human hepatocellular carcinoma [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 488-497.
- [45] Mou Y, Wang J, Wu J, *et al.* Ferroptosis, a new form of cell death: Opportunities and challenges in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 34.
- [46] Guan Z, Chen J, Li X, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20201807.
- [47] Ni H, Ruan G, Sun C, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits gastric cancer cell stemness through inducing ferroptosis [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(2): 192-200.
- [48] Luo N, Zhang K, Li X, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> destabilizes SLC7A11 by regulating PIAS4-mediated SUMOylation of SLC7A11 through KDM1A, and promotes ferroptosis in breast cancer [J]. *J Adv Res*, 2024: S2090-1232(24)00152-8.
- [49] Mao W, Ding J, Li Y, *et al.* Inhibition of cell survival and invasion by tanshinone II<sub>A</sub> via FTH1: A key therapeutic target and biomarker in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(2): 521.
- [50] Xia M, Wu Y, Zhu H, *et al.* Tanshinone I induces ferroptosis in gastric cancer cells via the KDM4D/p53 pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271231216963.
- [51] Li Y, Fu Y, Sun J, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> alleviates NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in mycobacterium tuberculosis-(H37Ra-) infected macrophages by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114595.
- [52] Tong W, Guo J, Yang C. Tanshinone II<sub>A</sub> enhances pyroptosis and represses cell proliferation of HeLa cells by regulating miR-145/GSDMD signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(4): BSR20200259.
- [53] Wang Y, Jin W, Wang J. Tanshinone II<sub>A</sub> regulates microRNA-125b/foxp3/caspase-1 signaling and inhibits cell viability of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 371.
- [54] Wang G, Li Y, Guo Z, *et al.* Tanshinone I stimulates pyroptosis of cisplatin-resistant gastric cancer cells by activating the NF- $\kappa$ B/caspase-3(8)/GSDME signaling pathway [J]. *DNA Cell Biol*, 2024, 43(4): 185-196.
- [55] Bahar M E, Kim H J, Kim D R. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: From mechanism to clinical studies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 455.
- [56] Su C C. Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits gastric carcinoma AGS cells through increasing p-p38, p-JNK and p53 but reducing p-ERK, CDC2 and cyclin B1 expression [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12): 7097-7110.
- [57] Yan M Y, Chien S Y, Kuo S J, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits BT-20 human breast cancer cell proliferation through increasing caspase 12, GADD153 and phospho-p38 protein expression [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(5): 855-863.
- [58] Jr Roskoski R. Cyclin-dependent protein serine/threonine kinase inhibitors as anticancer drugs [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 471-488.
- [59] Won S H, Lee H J, Jeong S J, *et al.* Activation of p53 signaling and inhibition of androgen receptor mediate tanshinone II<sub>A</sub> induced G1 arrest in LNCaP prostate cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(5): 669-674.
- [60] Yu J, Wang X, Li Y, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> suppresses gastric cancer cell proliferation and migration by downregulation of FOXM1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1394-1400.
- [61] Zanrè V, Campagnari R, Cerulli A, *et al.* Salviolone from *Salvia miltiorrhiza* roots impairs cell cycle progression, colony formation, and metalloproteinase-2 activity in A375 melanoma cells: Involvement of P21 (Cip1/Waf1) expression and STAT3 phosphorylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1121.

- [62] Liu Y, Liao S, Bennett S, *et al.* STAT3 and its targeting inhibitors in osteosarcoma [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(2): e12974.
- [63] Wang W, Li J, Ding Z, *et al.* Tanshinone I inhibits the growth and metastasis of osteosarcoma via suppressing JAK/STAT3 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6454-6465.
- [64] Yang Y, Cao Y, Chen L, *et al.* Cryptotanshinone suppresses cell proliferation and glucose metabolism via STAT3/SIRT3 signaling pathway in ovarian cancer cells [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4610-4618.
- [65] Zhang Y, Guo S, Fang J, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits cell proliferation and tumor growth by downregulating STAT3 in human gastric cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 2931-2937.
- [66] Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Orouei S, *et al.* Recent advances and future directions in anti-tumor activity of cryptotanshinone: A mechanistic review [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 155-179.
- [67] Zhang L, Lin W, Chen X, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> reverses EGF- and TGF- $\beta$ 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in HepG2 cells via the PI3K/Akt/ERK signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 6554-6562.
- [68] Zhang R W, Liu Z G, Xie Y, *et al.* *In vitro* inhibition of invasion and metastasis in colon cancer cells by tanII<sub>A</sub> [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3). doi: 10.4238/gmr.15039008.
- [69] Liu J, Xiao Q, Xiao J, *et al.* Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [70] Sui H, Zhao J, Zhou L, *et al.* Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits  $\beta$ -catenin/VEGF-mediated angiogenesis by targeting TGF- $\beta$ 1 in normoxic and HIF-1 $\alpha$  in hypoxic microenvironments in human colorectal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 86-97.
- [71] Ma S, Lei Y, Zhang L, *et al.* Research on the inhibiting effect of tanshinone II<sub>A</sub> on colon cancer cell growth via COX-2-Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1337-1342.
- [72] Yuan F, Zhao Z T, Jia B, *et al.* TSN inhibits cell proliferation, migration, invasion, and EMT through regulating miR-874/HMGB2/ $\beta$ -catenin pathway in gastric cancer [J]. *Neoplasma*, 2020, 67(5): 1012-1021.
- [73] Cai Z, Moten A, Peng D, *et al.* The Skp2 pathway: A critical target for cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 2): 16-33.
- [74] Lin Y Y, Lee I Y, Huang W S, *et al.* Danshen improves survival of patients with colon cancer and dihydroisotanshinone I inhibit the proliferation of colon cancer cells via apoptosis and skp2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 305-316.
- [75] Wu C Y, Yang Y H, Lin Y Y, *et al.* Anti-cancer effect of danshen and dihydroisotanshinone I on prostate cancer: targeting the crosstalk between macrophages and cancer cells via inhibition of the STAT3/CCL2 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40246-40263.
- [76] Davern M, Lysaght J. Cooperation between chemotherapy and immunotherapy in gastroesophageal cancers [J]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 89-99.
- [77] Yan Y, Su W, Zeng S, *et al.* Effect and mechanism of tanshinone I on the radiosensitivity of lung cancer cells [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11): 4843-4853.
- [78] Bharathiraja P, Balamurugan K, Govindasamy C, *et al.* Solasodine targets NF- $\kappa$ B signaling to overcome P-glycoprotein mediated multidrug resistance in cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 441(1): 114153.
- [79] Amawi H, Sim H M, Tiwari A K, *et al.* ABC transporter-mediated multidrug-resistant cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1141: 549-580.
- [80] Hu T, To K K, Wang L, *et al.* Reversal of P-glycoprotein (P-gp) mediated multidrug resistance in colon cancer cells by cryptotanshinone and dihydrotanshinone of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1264-1272.
- [81] Li K, Liu W, Zhao Q, *et al.* Combination of tanshinone II<sub>A</sub> and doxorubicin possesses synergism and attenuation effects on doxorubicin in the treatment of breast cancer [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(6): 1658-1669.

[责任编辑 解学星]