

补骨脂抗肿瘤作用机制研究进展

刘改廷¹, 勾文峰², 许飞飞², 郭江红², 王跃飞¹, 李伟亮^{2*}, 侯文彬^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 北京协和医学院&中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

摘要: 补骨脂 *Psoraleae Fructus* 具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等功能, 常用于心血管疾病、肾炎、骨质疏松症、癌症和白斑病等的治疗。现代研究表明, 补骨脂中主要含有香豆素类、黄酮类、单萜酚类等多种化合物, 其中含有多抗肿瘤活性成分, 包括补骨脂素、补骨脂定、补骨脂二氢黄酮、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂查耳酮和补骨脂酚等。对乳腺癌、肝癌、肺癌、胃癌、结肠癌及前列腺癌等恶性肿瘤细胞具有较好的增殖抑制作用, 其作用机制主要包括增殖凋亡、周期阻滞、氧化应激、多药耐药、自噬、迁移和侵袭。通过对补骨脂中活性成分抗肿瘤的作用机制进行综述, 探讨其抗肿瘤研究现状及其开发应用前景, 为补骨脂抗肿瘤的研究与发展提供有用的信息。

关键词: 补骨脂; 抗肿瘤; 增殖凋亡; 氧化应激; 周期阻滞; 多药耐药; 补骨脂素; 补骨脂定; 补骨脂二氢黄酮

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)10-3529-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.030

Research progress on antitumor mechanism of *Psoraleae Fructus*

LIU Gaiting¹, GOU Wenfeng², XU Feifei², GUO Jianghong², Wang Yuefei¹, LI Yiliang², HOU Wenbin²

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

2. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Peking Union Medical College & Institute of Radiation Medicine Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) has various functions, including warming the kidneys and assisting with yang, nourishing qi, calming asthma, warming the spleen, and stopping diarrhea. It is commonly used in the treatment of cardiovascular diseases, nephritis, osteoporosis, cancer, and leukoplakia. Recent research indicates that *Psoraleae Fructus* contains coumarins, flavonoids, monoterpene phenols, and other compounds. These compounds contain various antitumor active ingredients, including psoralen, psoralidin, bavachin, bavachinin, bakuchalcone and bakuchiol. *Psoraleae Fructus* has been found to inhibit the proliferation of malignant tumor cells such as breast cancer, liver cancer, lung cancer, gastric cancer, colon cancer, and prostate cancer. The mechanism of action of psoraleae mainly involves proliferation and apoptosis, cycle blockade, oxidative stress, multidrug resistance, autophagy, migration, and invasion. This article reviews the antitumor mechanism of action of the active ingredients in *Psoraleae Fructus* and explores the current status of their antitumor research and their development and application prospects. The aim is to provide useful information for the research and development of psoraleae in antitumor research.

Key words: *Psoraleae Fructus*; antitumor; proliferation and apoptosis; oxidative stress; cycle blockade; multidrug resistance; psoralen; psoralidin; bavachin

肿瘤是严重影响人类健康的非传染性慢性病之一, 是指机体在各种致癌因子作用下, 局部组织细胞增生形成的新生物, 细胞失去原有功能, 异常增

殖, 影响人体正常生理功能^[1]。我国新发肿瘤和死亡病例约占世界比例的 1/4, 发病率和死亡率逐年升高, 极大地威胁人类的健康和生活质量^[2-4]。肿瘤治

收稿日期: 2023-11-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82202950); 中央高校基本科研业务费专项资金 (3332022063); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目资助 (2021-I2M-1-042)

作者简介: 刘改廷, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 3291036874@qq.com

***通信作者:** 侯文彬, 研究员, 从事中药新药研发研究。E-mail: houwenbin@irm-cams.ac.cn

李伟亮, 研究员, 从事药物化学研究。E-mail: liyiliang@irm-cams.ac.cn

疗的传统临床用药主要有氟尿嘧啶、6-羟基嘌呤、环磷酰胺、长春花碱、阿霉素、阿糖胞苷、博来霉素、顺铂等,另外,从植物中提取的紫杉类和喜树碱类等抗癌物质常应用于临床^[5]。中药因其有效性和低不良反应而得到广泛关注,并逐渐被人们广泛的应用^[6-8]。补骨脂是亚洲传统药物中最常用的药用植物之一^[9],是豆科一年生草本植物,补骨脂是其干燥成熟的种子,具有补肾助阳、纳气平喘、温脾止泻及消风祛斑等功效^[10]。已有研究表明,补骨脂对感染性疾病、炎症性疾病、肿瘤和抑郁具有独特的疗效^[9,11-12]。近年来,随着大量研究者对中药抗肿瘤作用的深入研究,发现补骨脂对乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌、胃癌、肺癌、骨肉瘤和人脑胶质瘤等恶性肿瘤细胞有较好的抑制作用^[11],表现出其良好的抗肿瘤应用前景。本文将对补骨脂抗肿瘤活性成分及抗肿瘤机制的研究进行综述,为中药补骨脂抗肿瘤的进一步研究与开发提供借鉴和参考。

1 补骨脂抗肿瘤的主要活性成分

补骨脂是豆科植物补骨脂的干燥成熟果实,其化学成分复杂,随着现代中药化学成分提取分离技术及化合物分析鉴定技术的不断发展,截至目前,已从补骨脂中分离出约 90 种相关化合物,包括香豆素类、黄酮类、单萜酚类、香豆酮类及脂类化合物,其中具有抗肿瘤的化合物主要有香豆素类、黄

酮类及单萜酚类化合物等^[7]。

1.1 香豆素类化合物

香豆素类化合物是补骨脂中主要的活性成分之一,其中具有抗肿瘤活性的化学成分主要有补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂定、补骨脂呋喃香豆精、8-甲氧基补骨脂素等,结构式见图 1。

1.2 黄酮类化合物

黄酮类化合物在补骨脂中所含种类最多,其中具有抗肿瘤活性成分也比较多,主要有补骨脂二氢黄酮、补骨脂二氢黄酮甲醚、异补骨脂二氢黄酮、补骨脂宁、补骨脂查耳酮、异补骨脂查耳酮、新补骨脂异黄酮、6-异戊烯柚皮素、补骨脂色烯素等,结构式见图 1。

1.3 单萜酚类化合物

单萜酚类化合物在补骨脂中的含量相对较少,其中具有抗肿瘤活性的成分主要有补骨脂酚、次苷酸查耳酮等,结构式见图 1。

2 补骨脂的抗肿瘤作用

现代研究表明,补骨脂及其提取物对乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、胃癌、肾癌等具有良好的抑制及治疗作用,是一种潜在的抗肿瘤传统中药。本文将重点从机制研究较为广泛深入的几种肿瘤展开综述,包括乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌和胃癌。

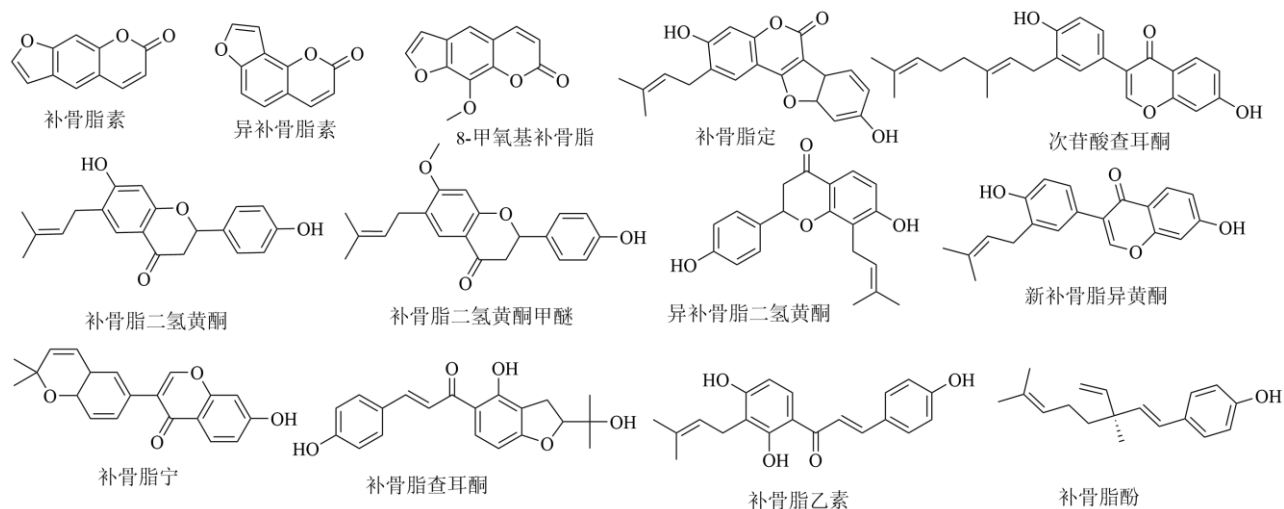


图 1 补骨脂抗肿瘤的活性成分

Fig. 1 Antitumor active components of *Psoraleae Fructus*

2.1 抗乳腺癌

乳腺癌在女性中的发生较为常见^[13],据 2013 年国际癌症研究机构发布的统计数据显示,在 2012 年有近 170 万女性被诊断出患有乳腺癌,其中造成女

性死亡数近 50 多万^[14],其也是东亚和东南亚女性死亡的主要原因^[13]。补骨脂中具有抗乳腺癌作用的活性成分主要有补骨脂素、补骨脂酚和补骨脂定,其在乳腺癌治疗上具有潜在的应用价值。

2.1.1 增殖和凋亡 细胞数量的生物稳态是通过细胞增殖和细胞死亡间的平衡来维持的。细胞增殖是生物体生长、发育、繁殖和遗传的基础^[15]，而细胞凋亡是一种高度有序和协调的细胞死亡^[16]。细胞凋亡是许多治疗策略的热门靶点^[17-18]。Li 等^[19]研究发现补骨脂素可通过激活线粒体内在凋亡途径诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡，抑制细胞增殖。其诱导的细胞凋亡与含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteine-aspartate protease, Caspase）家族和 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）家族蛋白的表达增加有关。研究表明，补骨脂素作用于人乳腺癌阿霉素耐药 MCF-7/ADR 细胞后，可使细胞周期 S 期细胞减少，G₀/G₁ 期细胞增加，并上调凋亡基因 *p53* 和凋亡执行基因 *Caspase-3*，下调抑制凋亡基因 *Bcl-2*，从而促进细胞凋亡^[20]。此外，补骨脂素还可阻滞乳腺癌干细胞的增殖^[21]。

2.1.2 周期阻滞 Wnt 信号通路通过调节细胞周期，在调节癌细胞增殖中具有关键作用。经典的 Wnt/ β -连环蛋白（ β -catenin）途径与通过阻滞细胞周期来调控肿瘤的发生有关。当 β -catenin 稳定时，其在细胞核中积累，并在结构上激活与细胞周期相关的靶基因，如 *fra-1* 多肽蛋白可以在功能上增加细胞和血管的侵袭性^[22-23]。Wang 等^[24]研究发现补骨脂素通过调节乳腺癌细胞中 Wnt/ β -catenin 通路诱导其细胞周期阻滞，从而显著抑制乳腺癌细胞增殖。补骨脂素通过诱导 MCF-7 细胞的 G₀/G₁ 期阻滞和人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的 G₂/M 期阻滞显著抑制乳腺癌细胞增殖，在分子水平上，补骨脂素可增加 β -catenin 的磷酸化，从而降低总的 β -catenin 及其下游靶点 *fra-1* 的蛋白表达。

2.1.3 氧化应激 氧化应激是指有利于活性氧生成增加和/或先天抗氧化能力降低的失衡^[25-26]，活性氧的适度增加可诱导细胞增殖，而过量的活性氧可促进细胞凋亡^[27]。Ren 等^[28]发现补骨脂素可呈剂量和时间相关性诱导 MCF-7 细胞的 DNA 损伤。此外，还证实了补骨脂素可显著诱导活性氧的生成，揭示补骨脂素通过 NADPH 氧化酶 4（NADPH oxidase 4, NOX4）介导的通路诱导乳腺癌细胞中活性氧依赖的 DNA 损伤。

2.1.4 多药耐药 此外，补骨脂素可通过抑制或逆转癌细胞多药耐药从而起到抗癌的作用。补骨脂素可以通过减少 MCF-7/ADR 细胞中谷胱甘肽-S-转移酶 π 的表达水平逆转 MCF-7/ADR 细胞多药耐药，

从而起到一定的抗癌作用^[29]。此外，Wang 等^[30]通过补骨脂素抑制 MCF-7/ADR 细胞释放外泌体的分子机制，发现补骨脂素通过多聚 ADP 核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP）和 *p53* 信号通路诱导外泌体抗性传递的减少，从而逆转 MCF-7/ADR 细胞多药耐药。

2.1.5 迁移和侵袭 肿瘤细胞迁移和侵袭是恶性肿瘤转移扩散的重要过程，称为侵袭-迁移级联反应，涉及多环节、多因素的参与^[31]。近年来，国内外众多基础及临床研究证实，上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）进程在肿瘤的迁移与侵袭过程中发挥重要作用。在 EMT 进程中，肿瘤细胞间的黏附性减弱，上皮细胞特性减弱，而间质细胞特性增强，具体表现为 N-钙黏蛋白（N-cadherin）表达升高，E-cadherin 表达降低^[32-33]。Wang 等^[34]研究发现补骨脂素可能通过抑制核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）激活 EMT 抑制 MCF-7/ADR 细胞的迁移能力。有望为乳腺癌的化疗耐受提供一种新的治疗策略，为乳腺肿瘤的治疗提供新的契机。Wu 等^[35]研究发现补骨脂素可抑制荷瘤小鼠的癌细胞、成骨细胞和破骨细胞间的相互作用，且显著抑制小鼠骨转移，从而降低乳腺癌骨转移的肿瘤负担。

2.2 抗肝癌

肝细胞癌是最常见的肝癌^[36]，也是全球第 5 大最常见的癌症，每年大约有 70 万人被诊断为肝细胞癌。补骨脂素在肝癌方面的抗肿瘤机制研究已有大量报道，其中具有明显的抗肝癌效果的活性成分主要有补骨脂素、补骨脂定、补骨脂宁、补骨脂查耳酮。

2.2.1 增殖和凋亡 补骨脂素可诱导人肝癌 SMMC7721 细胞周期 G₁ 期阻滞，激活内质网应激信号通路，从而抑制细胞的恶性增殖，并诱导细胞凋亡^[37]。Yu 等^[38]揭示了补骨脂素在人肝癌 HepG2 细胞中通过内在和外在途径促进肝癌细胞凋亡的作用。发现补骨脂素可呈剂量相关性上调 *Caspase-3*、-8 和 -9 的蛋白水平，升高促凋亡基因 *Bcl-2* 相关 X 蛋白（*Bcl-2* associated X protein, Bax）、*Bid* 和 *p53* 的表达，降低抑凋亡基因 *Bcl-2* 和 *Bcl-xL* 的表达。Jiang 等^[39]研究表明补骨脂素通过调节 *Caspase-3* 的活性及 *p53* 和 *Bcl-2/Bax* 蛋白的表达来诱导细胞凋亡，从而抑制 SMMC-7721 细胞的生长。另外，补骨脂查耳酮可阻滞 HepG2 细胞周期 G₁/S 期，增加促凋亡蛋白 Bax 的表达、降低抑凋亡蛋白 *Bcl-2* 的表达，并促进凋亡蛋白 *Bid*、*Caspase-3* 和 PARP 的裂解，

诱导 HepG2 细胞凋亡^[40]。

2.2.2 自噬 自噬是一种通过自噬体-溶酶体途径降解细胞质成分的细胞过程,该途径在癌症的发生和进展中发挥了重要作用^[41-42]。单丹磺酰尸胺(monodansylcadavrine, MDC)染色和胞质微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)被广泛用作自噬标记物。MDC 是一种嗜酸染料,可标记晚期自噬小体或自噬囊泡,胞质 LC3 的一个小多肽片段被酶降解形成 LC3-I,在自噬小体形成过程中,通过酰胺键与磷脂结合形成自噬小体膜型 LC3-II^[43]。因此,MDC 染色和 LC3-I、LC3-II 的表达率是自噬活性的指标^[44]。补骨脂查耳酮可通过抑制蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路促进 HepG2 细胞自噬^[40]。

2.2.3 周期阻滞 刘继新等^[45]发现补骨脂素和异补骨脂素可抑制 HepG2 细胞中与药物代谢相关的细胞色素 P4503A4 酶的 mRNA 合成和蛋白表达,使细胞周期 G₂/M 期阻滞,进而抑制 HepG2 细胞的生长增殖。

2.2.4 迁移和侵袭 补骨脂宁通过抑制肝癌细胞的 DNA 损伤修复能力显著抑制 HepG2 细胞和人肝癌 Huh7 细胞的增殖、迁移及侵袭,具体机制为补骨脂宁通过诱导长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)RAD51-AS1 与 RAD51 mRNA 结合而抑制 RAD51 蛋白的表达,进而抑制肝癌细胞的 DNA 损伤修复能力。此外,在动物实验中,补骨脂宁联合化疗药依托泊苷(VP-16)治疗显著提高药物对肿瘤生长的抑制作用^[46]。可见补骨脂宁作为肝癌细胞癌治疗的辅助药物具有很大的潜力,可以显著增强化疗和放疗的疗效。

2.3 抗前列腺癌

前列腺癌每年都会造成人口大量死亡,是男性中最常见的恶性肿瘤之一,也是美国男性癌症死亡的主要原因^[47]。前列腺癌由于其具有潜伏期长、发病年龄晚、生长和进展速度相对较慢、肿瘤标志物的可用性等特征,成为化学预防干预的理想疾病^[48-49],在对前列腺癌的研究及治疗方面,补骨脂中起主要作用的活性成分主要有补骨脂定、补骨脂素、补骨脂酚、新补骨脂异黄酮、异补骨脂查耳酮。

2.3.1 氧化应激 研究表明,补骨脂定可显著诱导人前列腺癌 PC-3 和 PzHPV-7 细胞产生活性氧,导致线粒体膜电位丧失、细胞色素 C 释放、Caspase-3

和 Caspase-9 及 PARP 的激活,从而导致前列腺癌细胞凋亡^[50]。另外, Szliszka 等^[51]通过研究新补骨脂异黄酮和补骨脂定联用对人前列腺癌 LNCaP 细胞的细胞毒性和凋亡作用。发现 LNCaP 细胞对肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)诱导的细胞凋亡具有抗性,而给予新补骨脂异黄酮和补骨脂定可显著增强 TRAIL 介导的凋亡和细胞毒性。Li 等^[52]研究发现异补骨脂查耳酮可与含有抗氧化酶硫氧还蛋白还原酶 1(thioredoxin reductase 1, TrxR1)的硒代半胱氨酸(selencoysetine, Sec)相互作用,诱导活性氧介导的细胞凋亡,并诱导致死性的内质网应激,为异补骨脂查耳酮的抗癌机制提供了有力的证据和见解。

2.3.2 增殖和凋亡 相关研究表明,补骨脂酚可通过抗雄激素受体(androgen receptor, AR)和雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)抑制 NF- κ B 信号,抑制 PC-3 细胞的增殖和迁移^[53]。而补骨脂乙醇提取物可诱导 PC-3 细胞凋亡和自噬^[54]。陈书尚等^[55]研究发现补骨脂素在体外呈剂量和时间相关性抑制人前列腺癌 LNCaP-AD 细胞增殖,其机制可能与其下调 LNCaP-AD 细胞的增殖细胞核抗原表达和影响 AR 表达有关。

2.3.3 周期阻滞 李少鹏等^[56]研究表明,补骨脂素具有抑制 LNCaP-AI 细胞增殖和降低 Ki67 表达的作用,初步探索其机制可能与其将细胞阻滞于 G₁、G₂ 期和上调 ER β mRNA 表达有关。补骨脂素可显著抑制 PC3 细胞的增殖,同时可通过引起 PC3 细胞 G₀/G₁ 期和 G₂/M 期阻滞的方式发挥抗肿瘤作用。另外,发现 lncRNA 和 mRNA 在补骨脂素处理前后的 PC3 细胞组中存在差异^[57],由此可见,补骨脂素发挥作用的机制较为复杂,可能通过引起多基因、多通路的改变而发挥抗肿瘤作用。

2.4 抗结肠癌

结肠癌是世界上第 3 大最常见的癌症类型^[58],其发病率和死亡率都较高^[59]。结肠癌最常发生在消化系统的结肠黏膜,统计数据表明,40~50 岁更容易患结肠癌^[60]。中医药治疗结肠癌具有不良反应低且疗效显著等优点,在结肠癌治疗方面具有较大的潜力与优势^[61-62]。补骨脂中具有抗结肠癌作用的活性成分主要有补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂定、补骨脂酚、补骨脂素。

2.4.1 氧化应激 Sun 等^[63]研究了补骨脂定对人结

肠癌细胞 HT-29 和 HCT-116 的细胞毒性作用及其潜在机制,发现补骨脂定可有效诱导 Caspase-3/7 介导的结肠癌细胞凋亡,并揭示了补骨脂定诱导结肠癌细胞凋亡可能是由活性氧和 c-Jun 氨基末端激酶 1/2 (c-Jun N-terminal kinase 1/2, JNK1/2) 通路介导的。补骨脂酚和 TRAIL 联合处理也可增加 HT-29 和 HCT-116 细胞中 Caspase-3/8/9 的裂解,进一步探究表明,补骨脂酚通过激活活性氧/JNK 信号通路促进癌细胞中 TRAIL 诱导的细胞凋亡^[64]。

2.4.2 增殖和凋亡 Zhao 等^[65]利用二甲基胍和葡聚糖硫酸钠诱导的大鼠结肠癌模型研究了补骨脂二氢黄酮甲醚的抗癌特性,发现补骨脂二氢黄酮甲醚通过改变与细胞凋亡相关的 p53/Bcl-2/Bax 信号通路减轻二甲基胍诱导的大鼠结肠癌。Jin 等^[66]研究发现补骨脂定通过促进 NF- κ B 和 Bcl-2/Bax 蛋白信号通路降低人结肠癌 SW480 细胞活力及增强细胞凋亡。此外,补骨脂定对人结肠癌 HT29 细胞也有显著的细胞毒性作用^[67]。

2.4.3 周期阻滞 Park 等^[68]探究了补骨脂乙醇提取物通过下调细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 在人结直肠癌 HCT116、SW480、LoVo、HT-29 细胞的抗癌作用机制,补骨脂介导的 cyclin D1 和 CDK4 降解机制依赖于细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 或糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)。

2.4.4 迁移和侵袭 补骨脂素可抑制人结肠癌 HCT-116 细胞侵袭转移,其机制可能与下调 β -catenin、转录因子 4 (transcription factor 4, TCF4) 蛋白表达水平及其下游靶基因血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein 9, MMP9) 的表达相关^[69]。因此,补骨脂有望成为开发结直肠癌的化学预防或治疗药物的候选药物,是一种很有前途的结肠癌治疗药物。

2.5 抗胃癌

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,据估计,在亚洲和欧洲,胃癌将近占有癌症相关死亡率的 10%,且发病率相对较高^[70]。尽管已有先进的诊断技术和改进的治疗方案,但这种癌症仍然是一个严重的健康威胁^[71-72]。补骨脂中具有抗胃癌作用的活性成分主要有补骨脂酚、补骨脂素和异补骨脂素。

2.5.1 增殖和凋亡 补骨脂酚可降低人胃癌 NUGC3 细胞活力,并诱导 Caspase 相关性的细胞凋亡,揭示了补骨脂酚通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路触发 NUGC3 细胞的细胞凋亡的作用机制^[73]。此外,补骨脂酚可通过诱导细胞周期 G₁ 期阻滞和细胞凋亡抑制 SGC-7901 细胞的增殖^[74]。闫伟伟等^[75]研究发现补骨脂素可抑制人胃癌 BGC-803 细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,其机制可能是补骨脂素引起纤维状肌动蛋白的解聚。另外,郭江宁等^[76]对补骨脂进行了化学成分和抗癌活性的研究。发现从补骨脂中分离的补骨脂素和异补骨脂素对人胃癌 BGC-823 细胞的生长有较强的抑制作用。Yang 等^[77]研究发现补骨脂素对胃癌细胞具有细胞毒活性,人胃癌 SNU-I、SNU-16 细胞的半数抑制浓度分别为 53、203 μ g/mL。

2.5.2 多药耐药 Jin 等^[78]研究了补骨脂素对人胃癌 MGC803/DDP 多药耐药细胞 miR-196a-5p 表达和功能的影响,并揭示了 miR-196a-5p 介导的抑制和逆转顺铂耐药的机制。因此,使用补骨脂素提高化疗疗效,及靶向 miR196a-5p/同源框 B7(homeobox B7, HOXB7) /人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 信号通路对进一步研究顺铂耐药的胃癌治疗具有重要意义。

2.6 抗肺癌

肺癌是全球第 2 大最常见的诊断癌症,是导致癌症发病率和死亡的主要原因,据统计,其 5 年生存率仅为 18%^[79-80]。补骨脂中具有抗肺癌作用的活性成分主要有补骨脂定、补骨脂酚、新补骨脂异黄酮、补骨脂素。

2.6.1 自噬 Hao 等^[81]研究了补骨脂定抑制人肺癌 A549 细胞增殖的作用机制。研究发现,补骨脂定可显著降低 A549 细胞活力,另外,补骨脂定显著增强 A549 细胞中 MDC 荧光强度和 LC3-II/LC3-I 的值,且自噬抑制剂 3-MA 可明显逆转这一现象。同时,补骨脂定显著诱导细胞内活性氧的产生。研究结果揭示了补骨脂定主要通过介导活性氧的产生促进细胞发生自噬而抑制 A549 细胞的增殖。

2.6.2 氧化应激 Chen 等^[82]研究了补骨脂酚对 A549 细胞的抗肿瘤活性,发现补骨脂酚可呈剂量和时间相关性降低细胞活力和细胞线粒体膜电位,此外,在补骨脂酚处理的 A549 细胞中观察到 S 期阻

滞、Caspase-9/3 激活、p53 和 Bax 上调及 Bcl-2 下调。表明补骨脂酚通过介导活性氧的产生激活线粒体凋亡信号通路来诱导 A549 细胞的凋亡。

2.6.3 多药耐药 Hsieh 等^[83]研究探讨了补骨脂素逆转多烯紫杉醇诱导的 A549/D16 细胞的多药耐药的潜力及机制。补骨脂素可能通过抑制 ATP 结合盒亚家族 B 成员 1 (ATP binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*) 基因和蛋白的表达来逆转多药耐药, 表明补骨脂素与化疗药物联合使用时会使耐药细胞对死亡敏感。

2.7 其他

研究表明, 异补骨脂素可促进人肾癌 Caki 细胞 Caspase-3 的裂解, 降低细胞型 FLICE 抑制蛋白 (cellular FLICE-like inhibitory protein, c-FLIP) 的表达, 增强 TRAIL 诱导的细胞凋亡^[84]。Lu 等^[85]研究表明补骨脂素和异补骨脂素对骨肉瘤裸鼠移植瘤有

生长抑制作用, 并能诱导肿瘤细胞凋亡或坏死, 且无明显的不良反应。此外, 补骨脂素和异补骨脂素可呈剂量相关性降低口腔癌 KB、KBv200、K562 细胞的活力^[12]。而补骨脂酚可通过靶向非受体酪氨酸激酶和 p38/MAPK 激酶抑制人上皮癌 A431 细胞的增殖^[86]。

此外, Kim 等^[87]研究发现新补骨脂异黄酮能够使人胶质瘤 U373MG 细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡敏感。TRAIL 和新补骨脂异黄酮联合作用可有效诱导 Bid 裂解、激活 Caspase-3、8 和 9, 并增加 Bax 的表达。进一步研究发现死亡受体 5 (death receptor 5, DR5) 的表达上调, 证明了新补骨脂异黄酮通过抑制癌细胞迁移和侵袭来诱导 TRAIL 介导的人胶质瘤细胞凋亡。因此, 新补骨脂异黄酮介导的致敏作用可能是一种新的治疗策略。

补骨脂抗肿瘤分子机制见图 2。

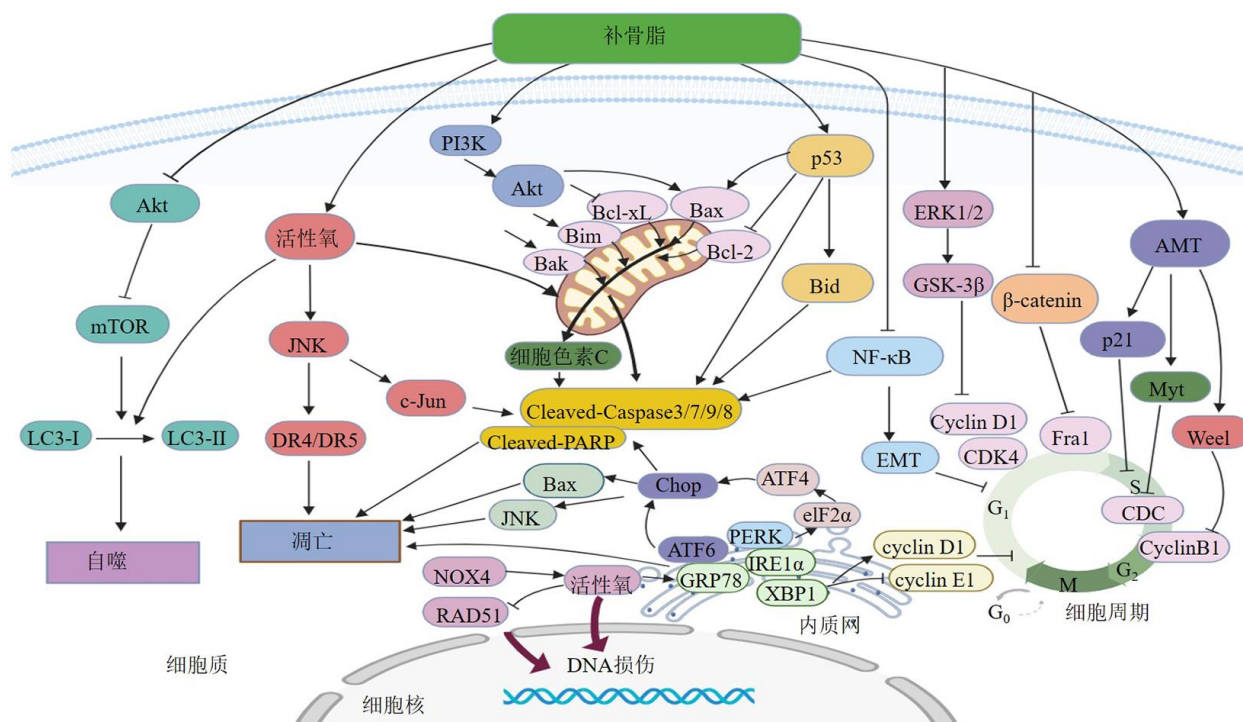


图 2 补骨脂抗肿瘤机制通路图

Fig. 2 Pathway diagram of antitumor mechanism of *Psoraleae Fructus*

3 结语与展望

众所周知, 癌症是一种多因素的疾病^[88], 其死亡率和发病率较高^[89]。补骨脂又名破故纸、婆固脂、胡韭子, 是豆科植物补骨脂的干燥成熟果实, 始载于《雷公炮制论》, 现代药理研究表明, 补骨脂具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗骨质疏松、心血管系统及

免疫调节作用等^[90-91]。本文对补骨脂的主要抗肿瘤活性成分及抗肿瘤的机制研究进行了展开性综述。

本文简要概述了补骨脂中具有抗肿瘤作用的主要活性成分。其中抗肿瘤机制研究较多且效果较为显著的活性成分主要有补骨脂素、补骨脂定、补骨脂酚、异补骨脂素、补骨脂查耳酮。另外, 重点介

绍了补骨脂在抗肿瘤机制方面的研究进展,研究表明,补骨脂对乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌、胃癌及肺癌等恶性肿瘤细胞均具有抑制作用,主要通过诱导癌细胞凋亡、细胞周期阻滞、增加活性氧而诱导自噬或诱导 DNA 损伤、抑制癌细胞的迁移和侵袭或体内骨转移、抑制癌细胞 DNA 损伤修复等方式来抑制肿瘤细胞的增殖。

补骨脂素是补骨脂中研究时间较长的活性成分之一,具有多样的药理作用,在疾病治疗过程中,通常是由多种途径相互影响、共同发挥治疗的作用^[92],其抗肿瘤作用机制的研究较为广泛且明确,部分机制得到揭示,值得全面了解补骨脂素药理作用机制。补骨脂抗乳腺癌、肝癌、前列腺癌的机制研究相对广阔且清晰,重点可关注补骨脂素、补骨脂酚和补骨脂定抗肿瘤的机制研究。在对结肠癌和胃癌的研究方面,其抗肿瘤作用机制研究还不够深入,值得进一步研究开发。补骨脂对肺癌的机制研究相对较少,但其对肿瘤的作用机制较为明确,为补骨脂对其他肿瘤的机制研究可提供一定的参考。

癌症大都由多种致病因素共同作用导致而成,其致病机制比较复杂。目前已有较多关于补骨脂抗肿瘤作用的研究报道,多种补骨脂活性成分的抗肿瘤作用已被证实,且安全性较好,因此,补骨脂在治疗恶性肿瘤上具有巨大的潜力及较为广阔的发展前景。然而,补骨脂抗肿瘤的作用机制有待进一步深入研究,此外,可进一步将补骨脂单一成分、单一靶点、单一机制为核心的研究与多成分、多靶点、复杂机制的研究有机串联起来,同时,研究模型可进一步与临床结合,另外,可对化合物进行相应的结构改造和优化,并注重体内抗肿瘤活性及药物体内过程的研究,以开发出更具有实际临床应用意义的抗肿瘤药物。相信随着研究的不断深入,补骨脂在抗肿瘤方面将会发挥更大的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang Y, Lou Y N, Wang J B, *et al.* Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609705.
- [2] Wu C C, Li M N, Meng H B, *et al.* Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(5): 640-647.
- [3] Feng R M, Zong Y N, Cao S M, *et al.* Current cancer situation in China: Good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 22.
- [4] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] 陈新谦. 我国现代抗肿瘤药发展简史 [J]. 中国科技史料, 1986, 7(2): 37-47.
- [6] Yin F Z, Li L, Lu T L, *et al.* Quality assessment of *Psoralea Fructus* by HPLC fingerprint coupled with multi-components analysis [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2015, 77(6): 715-722.
- [7] hang X N, Zhao W W, Wang Y, *et al.* The chemical constituents and bioactivities of *Psoralea corylifolia* Linn.: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(1): 35-60.
- [8] 张学农, 王燕燕, 吴英华, 等. 中药补骨脂抗肿瘤活性成分及作用机制的研究进展 [J]. 巴楚医学, 2019, 2(1): 102-106.
- [9] Lee S W, Yun B R, Kim M H, *et al.* Phenolic compounds isolated from *Psoralea corylifolia* inhibit IL-6-induced STAT3 activation [J]. *Planta Med*, 2012, 78(9): 903-906.
- [10] 王静宜, 吕明月, 殷佳, 等. 补骨脂炮制沿革和机制研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5759-5772.
- [11] Chopra B, Dhingra A K, Dhar K L. *Psoralea corylifolia* L. (Buguchi)-folklore to modern evidence: Review [J]. *Fitoterapia*, 2013, 90: 44-56.
- [12] Wang Y, Hong C T, Zhou C G, *et al.* Screening antitumor compounds psoralen and isopsoralen from *Psoralea corylifolia* L. seeds [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 363052.
- [13] Chen W Q, Zheng R S, Zhang S W, *et al.* Report of cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(7): 61.
- [14] Chen W Q, Zeng H M, Zheng R S, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2007 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(1): 1-8.
- [15] Godlewski M, Kobylńska A. Programmed cell death-strategy for maintenance cellular organisms homeostasis [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2016, 70(0): 1229-1244.
- [16] Abu-Hamad S, Arbel N, Calo D, *et al.* The VDAC1 N-terminus is essential both for apoptosis and the protective effect of anti-apoptotic proteins [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 11): 1906-1916.
- [17] Kasibhatla S, Tseng B. Why target apoptosis in cancer treatment? [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(6): 573-580.
- [18] Jiang S, Li T, Ji T, *et al.* AMPK: Potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Theranostics*, 2018, 8(16): 4535-4551.
- [19] Li L, Chen X P, Liu C C, *et al.* Phytoestrogen bakuchiol

- exhibits *in vitro* and *in vivo* anti-breast cancer effects by inducing S phase arrest and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 128.
- [20] 赵万忠, 程凯, 王晓红, 等. 补骨脂素对乳腺癌耐药细胞株周期和细胞凋亡的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(14): 2111-2115.
- [21] 沙新海, 邢广琳, 黄强. 补骨脂素对乳腺癌干细胞的毒性作用及 *TopoIIa* 基因 mRNA 和蛋白表达水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(22): 2397-2400.
- [22] Liu X J, Yang X W, Zhu R R, *et al.* Involvement of Fra-1 in retinal ganglion cell apoptosis in rat light-induced retina damage model [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1): 83-92.
- [23] Gao X Q, Ge Y S, Shu Q H, *et al.* Expression of Fra-1 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317709635.
- [24] Wang X H, Xu C F, Hua Y T, *et al.* Psoralen induced cell cycle arrest by modulating Wnt/ β -catenin pathway in breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14001.
- [25] Peluso I, Morabito G, Urban L, *et al.* Oxidative stress in atherosclerosis development: The central role of LDL and oxidative burst [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2012, 12(4): 351-360.
- [26] 黄晓飞, 张琼. ROS 与细胞自噬在 II 型糖尿病中的生物学作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016, 25(4): 366-370.
- [27] Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(7): 579-591.
- [28] Ren G W, Luo W W, Sun W, *et al.* Psoralidin induced reactive oxygen species (ROS)-dependent DNA damage and protective autophagy mediated by NOX4 in breast cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(9): 939-947.
- [29] 花义同, 王晓红, 许乘风, 等. 补骨脂素逆转谷胱甘肽-S-转移酶 π 介导的乳腺癌干细胞耐药性 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(13): 2003-2008.
- [30] Wang X H, Xu C F, Hua Y T, *et al.* Exosomes play an important role in the process of psoralen reverse multidrug resistance of breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 186.
- [31] Liu S J, Dang H X, Lim D A, *et al.* Long noncoding RNAs in cancer metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(7): 446-460.
- [32] Wang X Z, Xia L, Zhang X Y, *et al.* The multifaceted mechanisms of paeoniflorin in the treatment of tumors: State-of-the-Art [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112800.
- [33] Chen F Y, Pan Y X, Xu J, *et al.* Research progress of matrine's anticancer activity and its molecular mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 286: 114914.
- [34] Wang X H, Cheng K, Han Y, *et al.* Effects of psoralen as an anti-tumor agent in human breast cancer MCF-7/ADR cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(5): 815-822.
- [35] Wu C Y, Sun Z P, Ye Y Y, *et al.* Psoralen inhibits bone metastasis of breast cancer in mice [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 205-210.
- [36] Wong M C, Jiang J Y, Goggins W B, *et al.* International incidence and mortality trends of liver cancer: A global profile [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45846.
- [37] Wang X M, Peng P K, Pan Z Q, *et al.* Psoralen inhibits malignant proliferation and induces apoptosis through triggering endoplasmic reticulum stress in human SMMC7721 hepatoma cells [J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 34.
- [38] Yu B, Wang A H, Zhou K, *et al.* Molecular pathway of psoralidin-induced apoptosis in HepG2 cell line [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(10): 757-762.
- [39] Jiang Z Y, Xiong J. Induction of apoptosis in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells *in vitro* by psoralen from *Psoralea corylifolia* [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1075-1081.
- [40] Song H S, Jang S, Kang S C. Bavachalcone from *Cullen corylifolium* induces apoptosis and autophagy in HepG2 cells [J]. *Phytomedicine*, 2018, 40: 37-47.
- [41] Gu C H, Li T, Jiang S, *et al.* AMP-activated protein kinase Sparks the fire of cardioprotection against myocardial ischemia and cardiac ageing [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 168-175.
- [42] Janku F, McConkey D J, Hong D S, *et al.* Autophagy as a target for anticancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(9): 528-539.
- [43] Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(12): 2503-2518.
- [44] Klionsky D J. Developing a set of guidelines for your research field: A practical approach [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(5): 733-738.
- [45] 刘继新, 高庆剑, 陆铖, 等. 同分异构体补骨脂素和异补骨脂素对 HepG2 细胞及细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5): 438-441.
- [46] Chen C C, Chen C Y, Ueng S H, *et al.* Corylin increases the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to chemotherapy through long noncoding RNA RAD51-AS1-mediated inhibition of DNA repair [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 543.

- [47] Siegel R, Miller K, Fuchs H E, *et al.* Cancer statistics, 2021 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7 - 33.
- [48] Barqawi A, Thompson I M, Crawford E D. Prostate cancer chemoprevention: An overview of United States trials [J]. *J Urol*, 2004, 171(2 Pt 2): S5-S8.
- [49] Thorpe J F, Jain S, Marczylo T H, *et al.* A review of phase III clinical trials of prostate cancer chemoprevention [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007, 89(3): 207-211.
- [50] Das T P, Suman S M, Damodaran C. Induction of reactive oxygen species generation inhibits epithelial-mesenchymal transition and promotes growth arrest in prostate cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(7): 537-547.
- [51] Szliszka E, Czuba Z P, Sędek Ł, *et al.* Enhanced TRAIL-mediated apoptosis in prostate cancer cells by the bioactive compounds neobavaisoflavone and psoralidin isolated from *Psoralea corylifolia* [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(1): 139-148.
- [52] Li K, Zheng Q S, Chen X Y, *et al.* Isobavachalcone induces ROS-mediated apoptosis via targeting thioredoxin reductase 1 in human prostate cancer PC-3 cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1915828.
- [53] Miao L, Yun X T, Tao R, *et al.* Bakuchiol exhibits anti-metastasis activity through NF- κ B cross-talk signaling with AR and ER β in androgen-independent prostate cancer cells PC-3 [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(1): 1-8.
- [54] Lin C H, Funayama S, Peng S F, *et al.* The ethanol extraction of prepared *Psoralea corylifolia* induces apoptosis and autophagy and alters genes expression assayed by cDNA microarray in human prostate cancer PC-3 cells [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(7): 770-788.
- [55] 陈书尚, 翁铭芳, 王水良, 等. 补骨脂素对前列腺癌 LNCaP-AD 细胞增殖的影响及其分子机制研究 [J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2017, 7(4): 219-223.
- [56] 李少鹏, 蔡建通, 翁铭芳, 等. 补骨脂素对前列腺癌 LNCaP-AI 细胞增殖和周期调控及雌激素受体 β 表达的影响 [J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2018, 8(1): 1-5.
- [57] 翁铭芳. 补骨脂素对前列腺癌 PC3 细胞株增殖的抑制作用及其机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [58] Vasaikar S, Huang C, Wang X J, *et al.* Proteogenomic analysis of human colon cancer reveals new therapeutic opportunities [J]. *Cell*, 2019, 177(4): 1035-1049.
- [59] Shen Y, Lu B, Zhang S, *et al.* Diterpenoid C of *Radix Curcumae*: An inhibitor of proliferation and inducer of apoptosis in human colon adenocarcinoma cells acting via inhibiting MAPK signaling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(9): 1158-1165.
- [60] Driver J A, Gaziano J M, Gelber R P, *et al.* Development of a risk score for colorectal cancer in men [J]. *Am J Med*, 2007, 120(3): 257-263.
- [61] 王双双, 安红梅, 胡兵. 中医药防治大肠癌转移作用机制 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(1): 64-66.
- [62] 刘婷, 高飞云, 张转红, 等. 姜黄素抗结肠癌作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7933-7940.
- [63] Sun C, Zhao L, Wang X Z, *et al.* Psoralidin, a natural compound from *Psoralea corylifolia*, induces oxidative damage mediated apoptosis in colon cancer cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(7): e23051.
- [64] Park M H, Kim J H, Chung Y H, *et al.* Bakuchiol sensitizes cancer cells to TRAIL through ROS- and JNK-mediated upregulation of death receptors and downregulation of survival proteins [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(2): 586-592.
- [65] Zhao C, Ghosh B, Chakraborty T, *et al.* Bavachinin mitigates DMH induced colon cancer in rats by altering p53/Bcl2/Bax signaling associated with apoptosis [J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(3): 179-190.
- [66] Jin Z L, Yan W, Jin H, *et al.* Differential effect of psoralidin in enhancing apoptosis of colon cancer cells via nuclear factor- κ B and B-cell lymphoma-2/B-cell lymphoma-2-associated X protein signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 267-272.
- [67] Mar W, Je K H, Seo E K. Cytotoxic constituents of *Psoralea corylifolia* [J]. *Arch Pharm Res*, 2001, 24(3): 211-213.
- [68] Park G H, Sung J H, Song H M, *et al.* Anti-cancer activity of *Psoralea fructus* through the downregulation of cyclin D1 and CDK4 in human colorectal cancer cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 373.
- [69] 冯媛媛, 周利红, 刘宁宁, 等. 补骨脂素对人结肠癌细胞侵袭转移及 β -catenin/TCF4-MMP-9 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7033-7037.
- [70] Guggenheim D E, Shah M A. Gastric cancer epidemiology and risk factors [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(3): 230-236.
- [71] Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention [J]. *Salud Publica Mex*, 1997, 39(4): 318-330.
- [72] Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan [J]. *Postgrad Med J*, 2005, 81(957): 419-424.
- [73] Lv L, Liu B. Anti-tumor effects of bakuchiol on human gastric carcinoma cell lines are mediated through PI3K/Akt and MAPK signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8977-8982.
- [74] Lin J, Yao H J, Li R Y. Bakuchiol inhibits cell proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in SGC-7901

- human gastric cancer cells [J]. *J BUON*, 2016, 21(4): 889-894.
- [75] 闫伟伟, 章永红, 刘军楼, 等. 补骨脂素对胃癌细胞株 BGC-803 增殖和凋亡的影响及其机制 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(10): 1064-1067.
- [76] 郭江宁, 吴侯, 翁新楚, 等. 补骨脂中活性成分的提取分离与抗癌实验研究 [J]. 中药材, 2003, 26(3): 185-187.
- [77] Yang Y M, Hyun J W, Sung M S, *et al.* The cytotoxicity of psoralidin from *Psoralea corylifolia* [J]. *Planta Med*, 1996, 62(4): 353-354.
- [78] Jin L, Ma X M, Wang T T, *et al.* Psoralen suppresses cisplatin-mediated resistance and induces apoptosis of gastric adenocarcinoma by disruption of the miR196a-HOXB7-HER2 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2803-2827.
- [79] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2009 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225-249.
- [80] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [81] Hao W H, Zhang X N, Zhao W W, *et al.* Psoralidin induces autophagy through ROS generation which inhibits the proliferation of human lung cancer A549 cells [J]. *Peer J*, 2014, 2: e555.
- [82] Chen Z, Jin K, Gao L Y, *et al.* Anti-tumor effects of bakuchiol, an analogue of resveratrol, on human lung adenocarcinoma A549 cell line [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 643(2/3): 170-179.
- [83] Hsieh M J, Chen M K, Yu Y Y, *et al.* Psoralen reverses docetaxel-induced multidrug resistance in A549/D16 human lung cancer cells lines [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 970-977.
- [84] Min K J, Um H J, Seo S U, *et al.* Angelicin potentiates TRAIL-induced apoptosis in renal carcinoma Caki cells through activation of Caspase 3 and down-regulation of c-FLIP expression [J]. *Drug Dev Res*, 2018, 79(1): 3-10.
- [85] Lu H H, Zhang L H, Liu D H, *et al.* Isolation and purification of psoralen and isopsoralen and their efficacy and safety in the treatment of osteosarcoma in nude rats [J]. *Afr Health Sci*, 2014, 14(3): 641-647.
- [86] Kim J E, Kim J H, Lee Y, *et al.* Bakuchiol suppresses proliferation of skin cancer cells by directly targeting Hck, Blk, and p38 MAP kinase [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 14616-14627.
- [87] Kim Y J, Choi W I, Ko H, *et al.* Neobavaisoflavone sensitizes apoptosis via the inhibition of metastasis in TRAIL-resistant human glioma U373MG cells [J]. *Life Sci*, 2014, 95(2): 101-107.
- [88] Yang Z, Jiang S, Cheng Y C, *et al.* FOXC1 in cancer development and therapy: Deciphering its emerging and divergent roles [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(12): 797-816.
- [89] Jiang S, Li T, Yang Z, *et al.* Deciphering the roles of FoxO1 in human neoplasms [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(7): 1560-1568.
- [90] 张莹, 吕惠子. 补骨脂的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(30): 195.
- [91] 张潇予, 王丹妮, 柴欣, 等. 补骨脂的质量特征解析及其在减毒工艺中的应用 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2784-2791.
- [92] 杨阔, 高茸, 马亚中, 等. 补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 289-298.

[责任编辑 赵慧亮]