

灯盏乙素抗肿瘤作用机制研究进展

王佳恩^{1,2}, 殷子喻^{1,2}, 马莉^{1,2}, 李双良^{1,2}, 符德欢^{1,2*}

1. 云南省药物研究所, 云南 昆明 650111

2. 云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南 昆明 650111

摘要: 灯盏乙素是从菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (灯盏花) 中提取得到的黄酮类化合物。作为其最主要的有效成分, 灯盏乙素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗胆固醇血症、抗心肌梗死等药理活性。近年来, 其抗肿瘤作用被逐渐发现并受到广泛关注。研究发现灯盏乙素能显著抑制非小细胞肺癌、结直肠癌、肝癌、黑色素瘤、骨髓瘤、宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等癌症的发生发展。其抗肿瘤作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、阻碍肿瘤侵袭和迁移、减轻肿瘤炎症反应、增强抗肿瘤药物敏感性等多个方面, 在抗肿瘤治疗领域具有巨大开发潜力。结合文献, 针对灯盏乙素抗肿瘤作用机制进行综述, 以期为进一步的研究和应用提供参考。

关键词: 短葶飞蓬; 灯盏乙素; 抗肿瘤活性; 作用机制; 黄酮类

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)13-4608-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.032

Research progress on antitumor mechanism of scutellarin

WANG Jiaen^{1,2}, YIN Ziyu^{1,2}, MA Li^{1,2}, LI Shuangliang^{1,2}, FU Dehuan^{1,2}

1. Yunnan Institute of Materia Medica, Kunming 650111, China

2. Yunnan Province Company Key Laboratory of New Drug Creation of TCM and Ethnic Drug, Kunming 650111, China

Abstract: Scutellarin is a flavonoid compound extracted from *Erigeron breviscapus*. As a main active ingredient, scutellarin has a wide range of pharmacological properties such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-fibrotic, anti-cholesterol, anti-myocardial infarction, etc. In recent years, its antitumor effect has been gradually discovered and widely concerned. Some researchers have found that scutellarin can significantly inhibit the occurrence and development of non-small cell lung cancer, colorectal cancer, liver cancer, melanoma, myeloma, cervical cancer, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, and other cancers. The anti-tumor mechanism includes inhibiting tumor cell proliferation, promoting tumor cell apoptosis, hindering tumor invasion and migration, reducing tumor inflammatory response, and enhancing the sensitivity of antitumor drugs. It has great potential in the field of anti-tumor therapy. By combining literatures, this paper reviews the anti-tumor mechanism of scutellarin to provide references for further investigation and application.

Key words: *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz.; scutellarin; antitumor activity; mechanism of action; flavonoids

根据国际癌症研究中心 2020 年发布的《世界癌症统计》, 2020 年全球新增肿瘤病例高达 1 930 万例, 死亡近 1 000 万例, 在全世界 185 个国家中肿瘤成为导致过早死亡的重要因素^[1]。肿瘤作为一类发病机制复杂、预后较差、发病率和病死率较高的疾病, 其预防和治疗成为医学界的难题与挑战。近

年来, 多种天然药物因为其优异的抗肿瘤活性和治疗效果得到越来越多的关注, 正在逐渐成为肿瘤防治的重要手段。

灯盏细辛 (灯盏花) 为菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 的干燥全草 (以下均称“灯盏花”), 主要分布于我国西南省

收稿日期: 2023-12-03

基金项目: 云南省重大科技专项 (生物医药) (202002AA100007)

作者简介: 王佳恩 (1996—), 女, 硕士研究生, 初级药师, 研究方向为中药、民族药资源研究, 中药新药研发。

E-mail: wangjen3@mail2.sysu.edu.cn

*通信作者: 符德欢 (1976—), 男, 正高级工程师, 从事中药、民族药资源研究。E-mail: fudehuan@126.com

区，始载于明代学者兰茂编著的《滇南本草》^[2]，后收载于《中国药典》^[3]。《中国药典》2020年版记载：“其味辛、微苦，性温。归心、肝经。有活血通络止痛、祛风散寒的功效。用于治疗中风偏瘫、胸痹心痛、风湿痹痛、头痛、牙痛。”

灯盏花中具有多种活性成分，目前已经从中分离得到近 200 种化合物，其中黄酮及其苷类、多糖类、咖啡酰类等化合物是灯盏花的主要活性成分^[4]。灯盏乙素 (scutellarin, SCU) 是灯盏花中的主要活性物质，也是评价灯盏花质量的主要指标，《中国药典》2020年版规定灯盏花干燥药材中其含量不得低于 0.3%^[3]。

灯盏乙素药理作用丰富，具有扩张血管^[5]、抑制血小板聚集^[6]等作用，对动脉粥样硬化^[6]、糖尿病^[7-8]、非酒精性脂肪肝^[9]、骨关节炎^[10]、视网膜病变^[11]、阿尔茨海默病^[12-13]等都具有良好的活性^[14]。临床上已被用于脑梗死^[15]、中风偏瘫^[16]、冠心病^[17]和心绞痛^[18]等疾病的治疗。最近研究发现灯盏乙素在抗肿瘤方面也具有较大潜力，且其抑瘤作用广谱，对肺癌^[19]、肝癌^[20]、肾癌^[14,21]、结肠癌^[20,22]、胃癌^[23]、乳腺癌^[24-25]、宫颈癌^[26]、卵巢癌^[27]、黑色素瘤^[28-29]、多发性骨髓瘤^[30]、前列腺癌^[31]、食管鳞状细胞癌^[32]等均有良好抑制作用。灯盏乙素在体内和体外的抗肿瘤活性和作用机制得到广泛研究，其抗肿瘤作用

机制包括：诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻碍肿瘤细胞侵袭和迁移、减轻肿瘤炎症反应、增强抗肿瘤药物耐药性等。而目前有关灯盏乙素在抗肿瘤作用机制方面的系统分析还较少，故本文通过检索近年来灯盏乙素在抗肿瘤方面的相关文献，系统综述灯盏乙素抗肿瘤作用机制 (图 1、表 1)，以期为进一步的研究和应用提供参考。

1 调控 Bcl-2/Bax/Caspase 凋亡通路

细胞凋亡是一种细胞的程序性死亡方式，以细胞收缩、染色质凝结、染色体 DNA 碎片化等为主要特征，该过程对于维持机体内环境稳态具有关键作用^[54]。在肿瘤的发展进程中，癌细胞常常因凋亡不足而导致增殖不受控制，因此，诱导细胞凋亡成为治疗肿瘤的有效策略。在凋亡程序中，Bcl-2 蛋白和 Bcl 蛋白、Bcl-XL 以及 Caspase 家族作为主要成员，协同调控着细胞的凋亡^[55]；Bax 作为线粒体膜的成分之一，驱动 Cyt-C 穿过线粒体膜进入细胞基质，激活细胞凋亡程序中的调控因子 Caspase-9，进而激活 Caspase-3，促使细胞凋亡，而 Bcl-2、Bcl-XL 则作为凋亡抑制因子协同调控^[56-57]。以上几类蛋白均已成为多种抗肿瘤药物的治疗靶标。灯盏乙素能够在多条通路中发挥作用，级联式调控以上几种凋亡相关蛋白，诱导细胞凋亡。

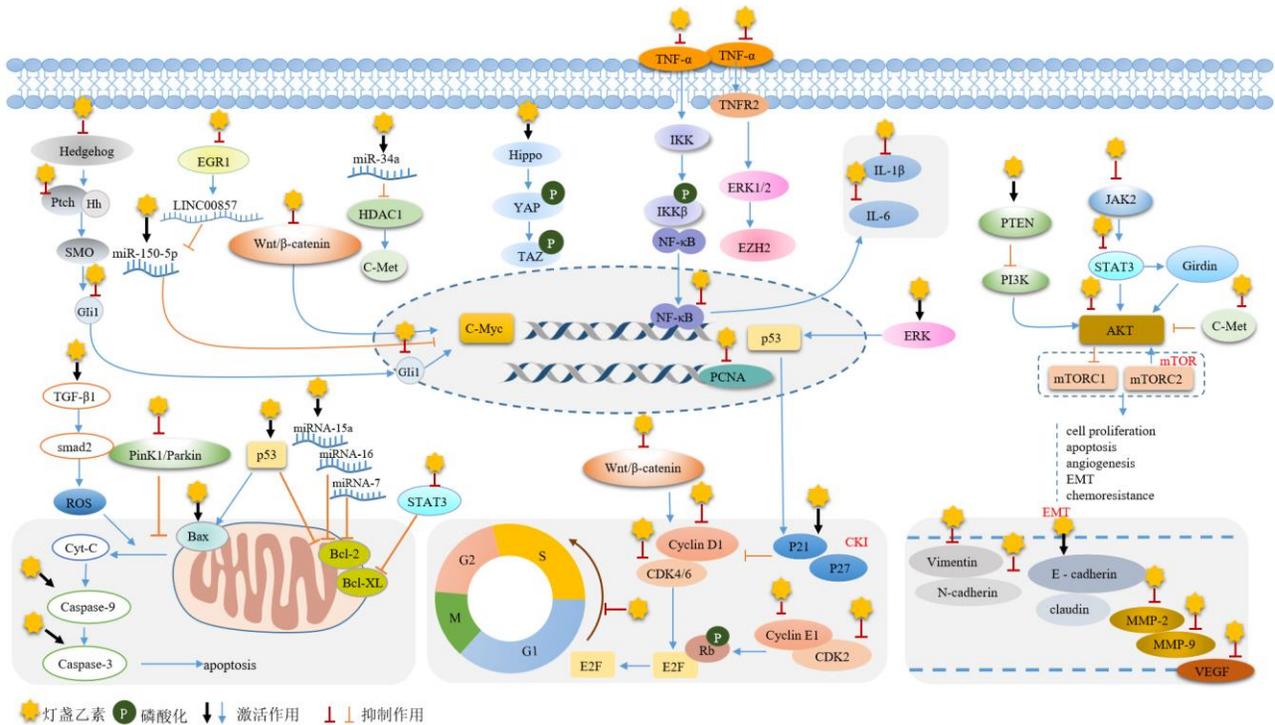


图 1 灯盏乙素抗肿瘤作用机制
Fig. 1 Antitumor mechanism of scutellarin

表1 灯盏乙素抗肿瘤作用机制和效应

Table 1 Antitumor effects and mechanism of scutellarin

作用肿瘤类型	细胞(动物)模型	给药剂量	作用机制和效应	文献
结肠癌	HCT-116	10、30、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	上调 p53 的表达水平, 增加 p21 的表达, 上调 Bax 和 Caspase-3 水平, 抑制 Bcl-2 水平, 促进细胞凋亡, 抑制细胞增殖	22
	HT-29; 雄性 C57BL/6 小鼠	90、180、360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 60~400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (小鼠)	抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低周期蛋白 cyclin D1 和癌基因 c-Myc 的表达, 降低 Bcl-2 表达, 上调 Bax 表达水平	33
	HT-29CSC; 裸鼠	40、80、160 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (约 86、173、346 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$); 25、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (裸鼠)	下调 Hedgehog 信号通路相关蛋白 Ptch1、Gli1 等的表达, 并通过抑制 Hedgehog 信号通路下调 c-Myc 表达水平, 抑制结肠肿瘤干细胞分化	34
非小细胞肺癌	A549	15、30、50、80、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制由 TNF- α 激活引起的 IKK β 磷酸化, 阻碍 IKK β /NF- κ B 通路的激活, 减少 NF- κ B p65 核入位, 抑制促癌分子的转录	19
	A549; 雌性 BALB/c-nu/nu 裸鼠	25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (裸鼠)	上调 Bax 水平, 抑制 Bcl-2 水平, 激活 Caspase-3, 促进细胞凋亡	35
	A549	100、250、500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	激活 TGF- β 1/smad2 信号通路, 介导细胞内活性氧水平的上调, 激活 Caspase-3, 诱导细胞的凋亡	36
	A549 和 NCLH460	25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	上调 A549 细胞中 miRNA-7 的水平, 上调 Bax 水平, 降低 Bcl-2 水平, 诱导细胞凋亡	37
	A549; BALB/c 裸鼠	0~160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (裸鼠)	通过激活 ERK/p53 信号通路增加顺铂诱导的细胞凋亡, 通过抑制 c-met/AKT 信号通路增加细胞自噬	38
	A549	20、40、80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	降低细胞中的 PCNA、Cyclin D1 的表达, 增加 p21 蛋白的表达, 阻滞细胞周期; 抑制 Bcl-2 水平, 上调 Bax 水平, 激活 Caspase-3 和 Caspase-9, 诱导细胞凋亡	39
前列腺癌	LNCap 和 PC3	0~320 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	通过上调 MCM-7 水平, 诱导 DNA 损伤来抑制癌细胞的生长; 上调 Cyt-C、Bax 水平, 下调 Bcl-2、Caspase-3 水平, 诱导细胞凋亡; 下调 Cyclin D1、Cyclin E1、CDK 的表达, 上调 p21、p27 的表达, 诱导细胞周期停滞, 抑制细胞增殖	31
肾癌	ACHN 和 786-O	30、60、90 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	通过上调 PTEN 的水平, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 下调 Cyclin D1、CDK2、Bcl-2、MMP-2 和 MMP-9 的水平, 阻滞细胞周期, 抑制细胞迁移和侵袭	21
宫颈癌	Hela	0~400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	通过抑制 PINK1/Parkin 信号通路, 诱导细胞氧化应激和线粒体功能障碍, 上调 Cyt-C 水平, 抑制细胞活力, 诱导细胞凋亡	26
肝癌	HepG2	80、160、320 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (约 173、346、629 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	上调 Cyt-C、Bax、Caspase-3 水平, 下调 Bcl-2 水平, 诱导细胞凋亡	40
	HepG2	3、10、30、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	下调 STAT3 水平, 进而降低 Bcl-XL 水平, 诱导细胞凋亡	41
	HepG2 和 MHCC97H	0.01、0.02、0.04 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (约 22、43、86 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 上调 E-cadherin 水平, 下调 Vimentin 水平, 抑制 EMT 进程, 抑制癌细胞的转移	42
	HepG2; BALB/c 裸鼠	5、10、20、30、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (裸鼠)	通过调控 STAT3/Girdin/AKT 信号通路, 抑制癌细胞的迁移和侵袭并抑制肿瘤增殖	43
腹水瘤	H22	10~120 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	减少 TNF- α 、IL-6 的水平, 降低 TGF- β 1 的表达, 增加 p53 的基因表达, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖	44
乳腺癌	MCF-7 裸鼠	0~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (裸鼠)	通过激活 HIPPO-YAP 信号通路, 上调 YAP 和 TAZ 的磷酸化水平, 使其无法入细胞核进行转录, 抑制癌细胞增殖	25
	MCF-7	20~160 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (约 43~346 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	通过上调 miRNA-15 和 miRNA-16 水平, 下调 Bcl-2 水平, 诱导细胞凋亡	45
	MDA-MB-231; Balb/c 雌性小鼠	5、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 1、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (小鼠)	通过抑制 TNF α -ERK1/2-EZH2 信号通路, 阻止连接蛋白表达的减少, 抑制血管内皮屏障破坏, 减少三阴性乳腺癌细胞的跨内皮转移	24

表 1 (续)

作用肿瘤类型	细胞 (动物) 模型	给药剂量	作用机制和效应	文献
黑色素瘤	A375	5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 增加 E-cadherin 的表达, 降低 VEGF-A、MMP-2、MMP-9 和 N-cadherin 的表达, 抑制 EMT 和血管生成, 抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭、黏附	46
	B16; C57BL/6 小鼠	20~640 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 30、60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (小鼠)	较高浓度下能显著抑制细胞增殖和侵袭。降低小鼠循环血液中 VEGFR2 ⁺ 、BMDC 细胞等的计数, 间接阻止肿瘤血管生成	28
髓性白血病	K562	10、30 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (约 22、66 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	促进 Cyt-C 释放, 激活 Caspase-8 和 Caspase-3, 上调 p53 的表达, 诱导细胞凋亡, 并促进阿霉素对 K562 细胞的抑制	47
人早幼粒白血病	HL-60	20、50、100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (约 43、108、216 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	与马利兰合用能上调细胞中 p53 表达水平, 上调 Caspase-8 和 Caspase-3 水平, 下调 Bcl-2 水平, 诱导细胞凋亡	48
舌鳞癌	SAS; Balb/ca 裸鼠	3、15、75 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (裸鼠)	降低细胞中 MMP-2、MMP-9 以及整合素 $\alpha\beta 6$ 的表达, 抑制肿瘤细胞侵袭和转移能力	49
淋巴瘤	Namalwa	15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	下调 Cyclin D1、CDK4 的表达, 诱导细胞周期阻滞于 G ₀ /G ₁ 期	50
卵巢癌	OVCAR-3 和 SKOV-3	60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	降低细胞对顺铂的耐药性, 上调 Bax/Bcl-2 的值, 诱导细胞凋亡	51
胃癌	MGC-803 和 AGS	5、10、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	上调 PTEN 的表达, 降低 PI3K 的水平, 上调 Bax/Bcl-2 的值, 提高 Caspase-3 的表达, 诱导细胞凋亡, 并显著抑制肿瘤细胞生长和 EMT 进程	23
多发性骨髓瘤	MM.1S Balb/c 裸鼠	30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	通过上调 miR-34a 的表达, 激活 miR-34a/HDAC 信号通路, 下调 c-Met 的表达水平, 抑制癌细胞增殖和迁移、促进细胞凋亡, 并减轻顺铂的耐药性	30
骨肉瘤	143B 和 U2OS; 裸鼠	0~500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (裸鼠)	通过降低细胞中 EGR1 水平, 降低长基因间非编码 RNA857 的水平, 升高 miR-150-5p 的水平, 进而下调 c-Myc 的水平, 抑制细胞增殖	52
脑胶质瘤	U87 和 U251	50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 抑制 EMT 过程, 阻碍细胞的迁移, 抑制细胞生长	53
食管鳞状细胞癌	KYSE30 和 KYSE510; 小鼠	20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 0、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (小鼠)	与蛋白激酶 AKT1/2 结合, 抑制 AKT1/2 的活性, 诱导细胞周期停滞在 G ₂ 期, 抑制细胞增殖	32

Bax-促凋亡基因 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白; Caspase-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶; Bcl-抗凋亡基因 B 细胞淋巴瘤蛋白; Ptch-膜蛋白受体; Gli1-Gli 家族锌指蛋白 1; TNF- α -肿瘤坏死因子- α ; IKK β -抑制性 kappa B 蛋白激酶 β ; NF- κ B-促炎转录核因子 κ B; I κ B-NF- κ B 抑制剂; TGF- β -转化生长因子- β ; ERK-细胞外信号调节激酶; PCNA-增殖细胞核抗原; MCM-7-微小染色体维持蛋白-7; Cyt-C-细胞色素-C; CDK-细胞周期素依赖性激酶; PTEN-磷酸酶和紧张素蛋白同源物; PI3K-磷脂酰肌醇 3 激酶; mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; MMP-基质金属蛋白酶; PINK1-磷酸酶和紧张素蛋白同源物诱导假定激酶 1; STAT3-信号转导器和转录激活因子 3; JAK2-Janus 激酶 2; E-cadherin-上皮细胞钙黏蛋白; EMT-上皮间充质转化; Girdin-肌动蛋白丝束; IL-6-白细胞介素-6; YAP-Yes 相关蛋白; TAZ-含有 PDZ 结合基序的转录共激活因子; miRNA-微 RNA; VEGF-血管内皮生长因子; N-cadherin-神经细胞钙黏蛋白; HDAC-组蛋白去乙酰化酶; EGR1-早期生长反应基因-1; BMDCs-小鼠骨髓来源树突状细胞。

Bax-B-cell lymphoma-2 associated X protein; Caspase-cysteine aspartic protease; Bcl-B-cell lymphoma; Ptch-ptched; Gli1-recombinant GLI family zinc finger protein 1; TNF- α -tumor necrosis factor- α ; IKK β -inhibitory kappa B kinases β ; NF- κ B-nuclear factor kappa B; I κ B-inhibitor of NF- κ B; TGF- β -transforming growth factor- β ; ERK-extracellular signal regulated protein kinase; PCNA-proliferating cell nuclear antigen; MCM-7-minichromosome maintenance protein-7; Cyt-C-cytochrome-C; CDK-cyclin-dependent kinases; PTEN-phosphatase and tensin homolog; PI3K-phosphatidy lino-sitol 3-kinase; mTOR-mammalian target of rapamycin; MMP-matrix metalloproteinase; PINK1-phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1; STAT3-signal transducer and activator of transcription 3; JAK2-Janus kinase 2; E-cadherin-epithelial-cadherin; EMT-epithelial-mesenchymal transition; Girdin-girders of actin filaments; IL-6-interleukin-6; YAP-Yes-associated protein; TAZ-transcriptional coactivator with PDZ-binding motif; miRNA-microRNAs; VEGF-vascular endothelial growth factor; N-cadherin-neural-cadherin; HDAC-histone deacetylase; EGR1-early growth response gene-1; BMDCs-bone marrow-derived dendritic cells.

1.1 PINK1/Parkin 调控通路

由于线粒体信号通路在细胞凋亡中起关键作用。其中由磷酸酶和 PINK1 以及 E3 泛素连接酶 Parkin 构成的 PINK1/Parkin 通路在线粒体功能障碍和细胞凋亡中起调控作用。抑制 PINK1 的表达

有助于加速 Cyt-C 从线粒体释放到细胞质中, 促进多种癌细胞凋亡^[58]。王婧等^[26]使用浓度为 30、60 和 120 nmol/L 的灯盏乙素对人宫颈癌 HeLa 细胞进行处理, 发现灯盏乙素能剂量相关性抑制 PINK1 和 Parkin 的表达水平, 通过抑制

PINK1/Parkin 通路, 上调 Caspase-3、Cyt-C 表达水平, 增加细胞中 Bax/Bcl-2 的值, 诱导 HeLa 细胞发生线粒体功能障碍, 进而抑制细胞活力, 增加细胞的凋亡百分率。

1.2 TGF- β 1/Smad2/活性氧调控通路

肿瘤细胞中过量的活性氧能启动细胞内线粒体凋亡途径, 促使 Cyt-C 从线粒体释放到胞质中, 引发癌细胞凋亡^[59]。Wu 等^[40]发现在人肝癌 HepG2 细胞中使用 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及其以上浓度的灯盏乙素, 能显著上调细胞中活性氧和 Cyt-C 水平, 下调 Bcl-2 水平, 诱导细胞凋亡。TGF- β 作为一种重要的生长因子, 发生在肿瘤的早期阶段, TGF- β 1 可以通过激活下游因子 Smad2 来调节细胞凋亡, 发挥肿瘤抑制功能^[60]。同时, TGF- β 1/Smad2 是细胞内活性氧生成的中介物, 可以介导活性氧的产生。Zhang 等^[36]使用 500 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的灯盏乙素处理人肺癌 A549 细胞 24 h 后, 发现细胞中 TGF- β 1 和 p-Smad2 的表达水平显著提高, 进一步研究发现灯盏乙素通过激活 TGF- β 1/Smad2 信号通路, 介导细胞内活性氧水平上调和 Caspase-3 等的激活, 促进 A549 细胞的凋亡。

1.3 STAT3 调控通路

STAT3 是一种细胞质转录因子, 可调节细胞增殖、分化、凋亡进程。在肿瘤细胞中, STAT3 往往发生异常激活, 促进恶性肿瘤的发展^[61]。抗凋亡蛋白 Bcl-XL 是 STAT3 的直接作用靶点, 作为 STAT3 致癌途径的下游发挥作用^[62]。Xu 等^[41]研究发现, 在 HepG2 细胞中使用浓度为 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的灯盏乙素进行给药处理后, 能够显著下调 STAT3 的表达水平, 继而下调 Bcl-XL 的表达水平, 诱导细胞凋亡。

1.4 miRNA 调控通路

miRNAs 是一类非编码小 RNA, 通过与互补靶 mRNA 结合, 诱导其翻译抑制或降解。miRNAs 可以调控细胞代谢、增殖、发育、凋亡等过程^[63]。miRNAs 在多种肿瘤组织中异常表达, 主要表现为具有肿瘤抑制功能的 miRNAs 下调以及具有致癌功能的 miRNAs 过表达^[64]。而灯盏乙素能够通过调控多种 miRNAs 的水平来调节 Bax 和 Bcl-2 水平, 诱导细胞凋亡。

miRNA-7 是一种广泛分布于实体瘤中的肿瘤抑制因子^[65], miRNA-7 能够直接作用于 Bcl-2 的 3' 非翻译区 (3'untranslated regions, 3'UTR), 下调 Bcl-2

的表达^[66]。Zeng 等^[37]研究发现, 在 25~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的浓度范围内, 灯盏乙素能剂量相关性上调 A549 细胞中 miRNA-7 的表达, 继而增加 Bax/Bcl-2 的值, 抑制癌细胞增殖, 加速细胞凋亡。

miRNA-15 和 miRNA-16 作为肿瘤抑制因子, 在肿瘤细胞中的含量低于正常组织, 因此可以作为癌症标志物。miRNA-15 和 miRNA-16 同样可以靶向 Bcl-2 的 mRNA, 从而调控 Bcl-2 蛋白的表达^[67]。郭晓菲等^[45]发现使用 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的灯盏乙素进行处理能够显著增加人乳腺癌 MCF-7 细胞中 miRNA-15 和 miRNA-16 水平, 下调 Bcl-2 的表达水平, 进而降低 Bcl-2/Bax 的值, 诱导细胞凋亡。

1.5 p53 调控通路

p53 是一种重要的肿瘤抑制基因, 可直接调节 500 多个靶基因^[68], 从而广泛地控制各种细胞活动。p53 在 50% 的人类癌症中发生突变, 长期以来的研究发现, p53 阻止肿瘤发展的主要机制是诱导新生肿瘤细胞发生凋亡^[68-69]。

p53 能直接调节 Bcl-2、Bcl-XL 和 Bax 等的表达水平, 并能间接促进 Cyt-C 的释放来诱导多种癌细胞的凋亡^[68]。Yang 等^[22]分别使用浓度为 10、30、100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的灯盏乙素对人结肠癌 HCT-116 细胞进行给药处理, 发现即使在较低剂量下, 灯盏乙素也能显著上调细胞内磷酸化 p53 和总 p53 水平, 而上调 Bax 的表达, 下调 Bcl-2 的表达, 降低 Bcl-2/Bax 的值, 诱导 HCT116 细胞凋亡。

此外, ERK 作为 p53 的上游调节因子, 能够调控 p53 的表达^[70]。Sun 等^[38]发现 120 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的灯盏乙素能显著上调 A549 细胞中的 ERK 水平, 增加 p53 的表达, 激活 Caspase-3, 通过调控 ERK/p53 信号通路, 诱导 A549 细胞的凋亡, 有效抑制癌细胞增殖。

2 阻滞 CDK-Rb-E2F 周期调控通路

正常情况下, 细胞的分裂受到周期调控机制的严格调控, 为防止细胞分裂过程中出现遗传错误的积累和繁殖, 细胞中进化出多个“周期检查点”作为 DNA “监视系统”。检查点的存在能延迟细胞周期进程, 或诱导损伤不可修复的细胞退出周期或死亡。而癌细胞往往能够进化出一套避开信号通路和细胞检查点的机制, 使其能不受控制的分裂、分化和增殖。因此, 靶向细胞周期调控机制被认为是极有潜力的肿瘤治疗方式^[71]。

细胞周期蛋白 (Cyclin) 通过与 CDK 结合而在细胞中发挥周期调节作用^[71-72]。如 Cyclin D1 是

CDK4 和 CDK6 的 1 个亚基, 合成于细胞的 G₁ 期, Cyclin D1 通过与 CDK4、CDK6 结合形成复合物, 催化视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma, Rb) 磷酸化, 并诱导转录因子 E2F 活化, 调节细胞从 G₁ 期到 S 期转换。同样, Cyclin E 与 CDK2 结合诱导 Rb 磷酸化, 释放 E2F。因此 CDK-Rb-E2F 信号轴作为驱动细胞周期进程的核心转录机制, 调控基因组的复制进程和保真度^[71]。

同时, 细胞内还有 1 组 CDK 抑制因子 (CDK inhibitor, CKI), 通过结合 CDK 并抑制其活性, 对细胞增殖和细胞周期起负调节作用, 如 p21、p27 等均为 CKI 的成员^[71]。另外, 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 作为一种 DNA 聚合酶辅助因子, 通过协助 DNA 的复制合成, 对细胞的增殖和生长也具有重要作用。

细胞周期靶向治疗的一个方向就是通过调控 Cyclin 和 CDKs 或其他使细胞周期检查点表达异常的分子来调控癌细胞的生长。Guan 等^[31]研究发现, 在人前列腺癌 LNCap 细胞和 PC3 细胞中, 使用 80 μg/mL 及其以上浓度的灯盏乙素进行给药后, 能够下调细胞中 Cyclin D1、CDK、PCNA 的表达, 降低 Rb 的磷酸化水平, 增加 p21 和 p27 等抑制因子的表达, 从而阻滞细胞从 G₀/G₁ 期到 S 期转化, 抑制 LNCap 细胞和 PC3 细胞的生长。刘婷等^[39]分别使用低 (20 μmol/L)、中 (40 μmol/L)、高 (80 μmol/L) 剂量的灯盏乙素对 A549 细胞进行处理, Western-blot 检测发现低剂量的灯盏乙素在 A549 细胞中也能降低 PCNA、Cyclin D1 的表达水平, 增加 p21 的表达, 最终使细胞周期停滞。

3 抑制肿瘤细胞转移相关通路

肿瘤细胞从原发部位扩散到继发部位的过程称为转移。恶性肿瘤转移是癌症患者死亡的主要原因, 其过程涉及多个步骤, 包括肿瘤细胞的迁移、局部侵袭、进入循环、继发部位的阻滞、定植等^[73]。

上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在癌细胞原位侵袭和远处转移的过程中起着关键性作用。在 EMT 过程中, 细胞会失去上皮特征, 获得间充质特性^[74]。EMT 发生的重要标志是间充质标志物波形蛋白 (Vimentin) 和神经细胞钙黏蛋白 (N-cadherin) 的表达增加, 而上皮细胞钙黏蛋白 (E-cadherin)、连接蛋白 claudin 等的表达减少^[75], 这使得细胞间黏附能力显著下降, 细胞极性降低, 细胞间连接变得松散, 造成癌细胞的

侵袭和转移。

肿瘤的转移还需要细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分蛋白的降解, 而基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 可以降解 ECM 成分, EMT 可以通过提高 MMPs 的表达, 破坏肿瘤细胞转移的组织屏障, 有助于癌细胞的脱离和转移^[74,76]。此外, 新血管生成是肿瘤细胞浸润增殖和转移过程中非常重要的病理过程, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与其跨膜受体的结合增强了内皮细胞的再生和血管的通透性, 从而导致肿瘤生长的启动和血管网络的形成, 在肿瘤从良性到恶性的过程中往往过表达^[77]。因此, 靶向以上相关因子是抑制肿瘤转移的重要途径, 近年来得到广泛研究, 灯盏乙素在不同肿瘤细胞系中能够通过多种通路级联式调控以上转移相关因子, 抑制癌细胞的转移。

3.1 PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) / mTOR 和 PTEN/PI3K 调控通路

mTOR 是肿瘤细胞生长、转移和血管生成的显著调节因子。由 PI3K、蛋白激酶 AKT 和 mTOR 组成的 PI3K/AKT/mTOR 信号级联通路的激活对于 EMT 相关蛋白的合成具有显著调节作用。同时, 该通路还可影响 VEGF 的分泌, 从而调节血管生成, 因此被认为是抑制癌细胞 EMT 和血管生成的关键靶点^[78]。Li 等^[46]研究发现在人黑色素瘤 A375 细胞中使用 20 μmol/L 的灯盏乙素能够显著下调 AKT 和 mTOR 的磷酸化水平, 增加 E-cadherin 的表达, 降低 VEGF-A、MMP-2、MMP-9 和 N-cadherin 的表达。证明灯盏乙素通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 抑制 EMT 的转化和新血管的生成, 并诱导 ECM 降解, 最终抑制肿瘤细胞的转移。

PTEN 是一种重要的突变肿瘤抑制因子, 通过质膜上的脂质磷酸酶拮抗 PI3K/AKT 通路, 抑制肿瘤的生长和 EMT 进程, 发挥抗肿瘤功能^[79]。Li 等^[23]使用浓度分别为 5、10、25 μmol/L 的灯盏乙素对人胃癌 MGC-803 细胞和 AGS 细胞给药, 发现低浓度的灯盏乙素即可增强细胞中 PTEN 的表达水平, 并降低 PI3K 的磷酸化水平, 显著上调 E-cadherin 水平, 下调 N-cadherin、Vimentin 水平。而当 PTEN 被敲除时, 灯盏乙素对以上蛋白的调节作用大大降低。表明灯盏乙素可以通过 PTEN/PI3K 信号通路调控 MGC-803 细胞和 AGS 细胞的 EMT 进程, 抑制癌细胞的转移。

3.2 JAK/STAT3 调控通路

JAK2 是 JAK 家族中的一员, 在细胞癌变过程中发挥多种功能。其能够调控信号转换和转录激活因子 STAT3 的水平, 而 STAT3 作为 EMT 的上游中介物, 能诱导 EMT 的发生^[80]。因此, JAK/STAT3 信号通路的激活能够加速多种肿瘤细胞中的 EMT 进程, 介导肿瘤细胞的转移。Liu 等^[42]使用 0.01、0.02、0.04 g/L 3 种质量浓度的灯盏乙素分别对人高转移性肝癌 MHCC97-H 细胞和 HepG2 细胞进行处理, 发现低质量浓度下的灯盏乙素就能显著抑制 2 种细胞中 JAK2 的表达水平。进一步研究发现灯盏乙素通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 上调 E-cadherin 水平, 下调 Vimentin 等相关因子的水平, 抑制 EMT 进程, 显著抑制肝癌细胞的转移。

3.3 STAT3/Girdin/AKT 调控通路

Girdin 也被称为 AKT 磷酸化增强子 (AKT-phosphorylation enhancer, APE), 可以被受体和非受体相关酪氨酸激酶磷酸化, 然后激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进细胞增殖、肌动蛋白细胞骨架重排和细胞迁移^[81-82]。Girdin 在人肝细胞癌组织中表达上调, Girdin 沉默可抑制肿瘤细胞的侵袭、细胞外基质降解, 表明 Girdin 是肝癌细胞潜在的抗转移靶点^[83-84]。而 STAT3 作为 Girdin/AKT 信号通路的上游调控因子, 通过调控该信号通路调节癌细胞的转移^[43]。

Ke 等^[43]研究发现, 灯盏乙素能剂量相关性降低 HepG2 细胞的活力, 并抑制体外 HepG2 细胞的迁移和侵袭。在使用浓度为 30 $\mu\text{mol/L}$ 的灯盏乙素对 HepG2 细胞进行处理后, 发现细胞中 STAT3、Girdin 水平显著下调, AKT 磷酸化程度增加。进一步研究发现灯盏乙素通过调控 STAT3/Girdin/AKT 信号通路, 实现对肝癌细胞迁移和侵袭的抑制。

3.4 TNFR2-ERK1/2-Zeste 增强子同源物-2 (enhancer of Zeste homolog-2, EZH2) 调控通路

TNF- α 能调控其受体 TNFR2 的作用, 而由 TNFR2 与 EZH2、ERK1/2 组成的 TNFR2-ERK1/2-EZH2 信号通路能降低 E-cadherin、咬合蛋白和血小板内皮细胞黏附分子 31 (endothelial cell adhesion molecule 31, CD31) 等的表达, 进而破坏血管内皮屏障的完整性^[24]。Mei 等^[24]的研究结果表明, 使用较低浓度 (5 $\mu\text{mol/L}$) 的灯盏乙素即可降低人乳腺微血管内皮细胞 (human mammary microvascular endothelial cells, HMMECs) 和人脐静脉内皮细胞

(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中 ERK1/2 的磷酸化水平, 下调 EZH2 的表达水平。灯盏乙素通过调节 TNFR2-ERK1/2-EZH2 信号通路来挽救 E-cadherin、claudin 等的表达, 抑制由 TNF α 激活引起的血管内皮屏障破坏, 减少人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的跨内皮迁移。

4 抑制癌基因 *c-Myc* 表达水平

原癌基因 *c-Myc* 被证明在肿瘤的起始过程中发挥作用。*c-Myc* 基因的表达会引发基因组不稳定, 造成癌细胞异常增殖、转移、以及免疫逃逸等, 加速肿瘤的形成和发展^[85-86]。*c-Myc* 位于许多信号转导途径的十字路口, 是许多配体-膜受体复合物下游的即时早期反应基因, 因此 *c-Myc* 的表达受到多种调控机制的严格调控^[86-87]。灯盏乙素能够通过多条信号通路, 下调 *c-Myc* 基因的表达水平, 抑制癌细胞的发生发展。

4.1 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 调控通路

Wnt 通路是由效应因子 β -catenin 控制的一条信号通路, 该通路也被称为 Wnt/ β -catenin 信号通路, 在正常成熟细胞中处于沉默状态。沉默状态下, 细胞质中结肠腺瘤息肉病蛋白 (adenoma polyposis coli, APC)、轴蛋白 (Axin)、糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 以及酪氨酸蛋白激酶 1 (casein kinase1, CK1) 所形成的降解复合物结合 β -catenin, 促使其降解^[88]。当 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活时, 降解复合体失活, β -catenin 游离出去, 发生核转位, 进而调控靶基因的表达。Cyclin D1 和原癌基因 *c-Myc* 都是 Wnt/ β -catenin 的下游靶基因^[89]。因此, Wnt/ β -catenin 信号通路能够在肿瘤发生发展中发挥重要作用, 成为潜在的治疗靶点。Zeng 等^[33]发现当使用 90、180、360 $\mu\text{mol/L}$ 3 种浓度的灯盏乙素对人结肠癌 HT-29 细胞进行给药后, 随着灯盏乙素浓度的升高, 细胞中 GSK-3 β 的表达水平逐渐升高, β -catenin 的表达水平逐渐降低, 同时细胞中 *c-Myc*、Cyclin D1、Bcl-2 等的表达也被明显抑制。表明灯盏乙素通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低 *c-Myc* 水平, 阻碍结肠癌的发生发展。

4.2 Hedgehog 调控通路

近年来发现 Hedgehog 信号通路参与多种肿瘤的发生和发展^[90]。Hedgehog 信号通路主要由分泌性蛋白配体 (Hh)、2 种膜蛋白受体 [(ptched, Ptch) 和 (smoothened, SMO)]、融合抑制因子 (suppressor

of fused, SUFU)、转录因子 (glioma1, Gli1) 及下游靶基因等组成。当配体 Hh 出现时, Ptch 与其结合, 与 SMO 解离。此时 SMO 被激活, 将信号往下传导, 并与转录因子 Gli1 分离, 游离出的 Gli1 被转运进入细胞核内开始参与下游靶基因转录, 引起 *c-Myc* 基因的表达水平增高, 进而引发肿瘤细胞过度增殖、转移以及侵袭等多种过程^[90]。雷楠等^[34]使用浓度为 40、80、160 $\mu\text{g/mL}$ 的灯盏乙素对人结肠癌干细胞 HT-29CSC 给药, 发现灯盏乙素能够浓度依赖性下调细胞中 Ptch1、Gli1 等相关蛋白的表达, 通过抑制 Hedgehog 信号通路抑制 *c-Myc* 水平, 同时下调结肠癌干细胞标记物基因 *CD133* 和增殖基因 *ki-67* 水平, 抑制 HT-29CSC 细胞的分化。

4.3 长基因间非编码 RNA857 (long non-coding RNA857, LINC00857) /miR-150-5p/c-Myc 信号通路

早期生长反应基因 1 (early growth response gene 1, EGR1) 能够以单体形式与 DNA 结合来激活转录^[91]。EGR1 可在生长因子、激素、神经递质等多种刺激的诱导下快速表达, 进而调控下游靶基因^[92]。LINC00857 作为一种致癌因子, 可调节癌细胞的生长、转移和死亡^[93]。LINC00857 作为 miR-150-5p 的竞争性内源性 RNA, 能够抑制 miR-150-5p 的活性, 进而引起 *c-Myc* 的水平增加^[52,94]。Han 等^[52]研究发现 EGR1 能与 LINC00857 启动子区域结合, 抑制 LINC00857 的表达。当使用 500 $\mu\text{mol/L}$ 的灯盏乙素进行处理时, 能显著增加人骨肉瘤 143B 细胞和 U2OS 细胞中 EGR1 的表达, 从而降低 LINC00857 的表达, 使得 miR-150-5p 的表达增加, 抑制 *c-Myc* 水平, 进而抑制细胞的增殖和生长。

5 通过调控其他信号通路发挥抗肿瘤作用

5.1 Hippo-Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) /含有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 信号通路

Hippo-Yes 通路及其下游效应因子, 即 YAP 和 TAZ 在人体细胞中广泛表达并参与机体的多种生物学反应, 在细胞增殖与凋亡、组织修复与再生以及肿瘤的发展中发挥重要调控作用^[95]。Hippo-Yes 通路通过磷酸化控制 YAP 途径, 正常情况下, 当存在细胞间接触或接收到上游膜蛋白传递的生长抑制信号时, Hippo-YAP/TAZ 通路被

激活, 进而磷酸化失活下游效应因子 YAP 和 TAZ, 使其保留在细胞质中而无法进入细胞核进行转录激活, 抑制肿瘤发生。而在多种癌细胞中, 该通路往往失调^[96-98]。Hou 等^[25]发现灯盏乙素能够调节 Hippo-YAP/TAZ 信号通路, 发挥肿瘤抑制作用: 当使用浓度为 120 $\mu\text{mol/L}$ 的灯盏乙素对 MCF-7 细胞给药后, 细胞中 YAP 的磷酸化水平显著增加, 而当使用 5mg/kg 的灯盏乙素对异种移植瘤小鼠给药后, 组织中 TAZ 的表达水平明显降低, 细胞增殖和生长受到明显抑制。

5.2 IKK β /NF- κ B 信号通路

抑制性 κ B 激酶 (inhibitory kappa B kinases, IKKs) 是 NF- κ B 的重要调控因子^[99]。IKK β 作为 IKKs 复合物的重要亚基, 其磷酸化能够激活 NF- κ B, 并使其转运入核, 进而发挥转录调控功能, 上调促癌靶基因的表达, 进而调节癌细胞的存活、增殖、血管生成、转移和侵袭, 并能够诱导肿瘤细胞产生耐药。王超等^[19]研究发现, 在 A549 细胞中, 使用 30 $\mu\text{mol/L}$ 及其以上浓度的灯盏乙素能够抑制由 TNF α 激活引起的 IKK β 的磷酸化, 阻碍 IKK β /NF- κ B 通路的激活, 减少 NF- κ B 的核入位, 并降低细胞中 Bcl-2、CDK4、Cyclin D1 等蛋白的表达, 使细胞周期阻滞在 G₁ 期, 上调 Caspase-3 的表达, 促进癌细胞的凋亡, 并延缓癌细胞对紫杉醇的耐药性。

5.3 HDAC/miR-34a/c-Met 信号通路

miR-34 家族包含 3 个成员 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c, 靶向多个调控细胞周期 (如 CDK4 和 CDK6)、凋亡 (如 Bcl-2) 因子的 mRNA。同时, miR-34 家族还能靶向致癌因子 *c-Met* 的 mRNA, *c-Met* 是一种受体酪氨酸激酶, 介导许多调节细胞功能的重要信号通路, 其致瘤信号机制极大地促进了肿瘤的发生。因此 miR-34 家族在抑制癌症发生过程中起到重要作用^[100]。miR-34a 是 HDAC 的上游调节因子, HDAC 能够调节基因表达、抑制基因转录, 下调抑癌蛋白的表达, 促使癌症的发生。而 miR-34a 能够与其结合, 抑制 HDAC1 的表达, 促进多种癌细胞凋亡^[101-102]。

Li 等^[30]使用剂量为 60 mg/kg 的灯盏乙素对多发性骨髓瘤模型小鼠给药, 发现给药后肿瘤组织中 HDAC 水平发生下调, 而 miR-34a 水平上调。同时, 肿瘤组织中 *c-Met* 的表达增加, 细胞增殖受到显著抑制。研究结果表明灯盏乙素通过上调 miR-34a 的

表达, 激活 miR-34a/HDAC 信号通路, 下调 c-Met 的表达水平, 抑制癌细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡。当与硼替佐米联合用药时 (30 mg/kg 灯盏乙素+30 mg/kg 硼替佐米) 能极大提高对多发性骨髓瘤的治疗效果。

6 增强抗肿瘤药物的敏感性

癌症患者随着化疗次数的不断增加, 会逐渐产生耐药现象, 产生耐药后, 化疗药物的作用会明显降低, 因此抑制耐药性是肿瘤治疗过程的关键。顺铂是治疗多种恶性肿瘤的化疗药物。顺铂分子由 1 个铂原子与 2 个酰胺基团和 2 个活性氯化物配位组成, Bcl-2 家族成员的过表达可导致对顺铂产生耐药性。多项研究发现, 灯盏乙素与顺铂联合治疗可以增强对人卵巢癌 OVCAR-3 细胞^[51]、小鼠皮肤黑色素瘤 B16F10 细胞^[29]、人脑胶质瘤 U87 细胞和人神经胶质瘤 U251 细胞^[53]的抑制作用, 通过降低细胞中 Bcl-2/Bax 的值, 促进细胞凋亡。Xie 等^[51]根据光谱检测结果发现, 灯盏乙素可与顺铂形成复合物, 其与顺铂的相互作用增加了顺铂与 DNA 相结合的能力, 从而导致 DNA 发生更大的构象变化, 这种 DNA 构象的变化可能会阻碍修复蛋白在 DNA 上发挥作用, 导致 DNA 损伤增加, Bax/Bcl-2 的值升高, 增加细胞凋亡。当使用 40 μmol/L 顺铂+60 μmol/L 灯盏乙素联合治疗时, 能够显著抑制 OVCAR-3 细胞的生长。

博来霉素是一种广谱抗肿瘤药物, 可诱导肺纤维化^[44], 作为一种没有免疫抑制的抗肿瘤药物, 迫切需要找到能够抵抗其不良反应的辅助药物。Nie 等^[44]研究发现, 博来霉素与灯盏乙素联合使用能够增加 p53 的基因表达, 增加 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达水平。当使用 30 μmol/L 的博来霉素与 6 μmol/L 及其以上浓度的灯盏乙素联合治疗时, 就能够显著抑制小鼠肝腹水瘤 H₂₂ 细胞的活力, 促进细胞凋亡, 并减少博来霉素诱导的肺纤维化, 成为博来霉素的潜在佐剂。

放射性碘 ¹²⁵I 是一种能有效杀死肿瘤细胞、保护周围正常组织的内部放射性治疗方法, 是晚期肺癌的治疗方法之一。He 等^[103]的研究发现, 在使用 ¹²⁵I 对 A549 细胞异种移植瘤小鼠进行给药的同时, 给予灯盏乙素进行处理, 发现 2 种药物合用能够显著增强对肿瘤增长的抑制作用。进一步研究发现灯盏乙素增强 ¹²⁵I 对非小细胞肺癌的治疗作用是通过下调 AKT/mTOR 信号通路实现的。

7 抗炎作用辅助肿瘤治疗

在癌症的早期阶段, 首先开始炎症反应, 这会进一步提高肿瘤细胞增殖和存活的机会, 长期反复性的炎症会通过炎症因子、活性氧以及一氧化氮等间接导致遗传不稳定性, 进而导致癌症发生^[104-105]。细胞炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 与细胞外基质构成新的炎症浸润微环境, 极易引起癌变。而在癌症易感细胞中, 由炎症细胞和 NF-κB 等转录因子引起的细胞因子水平也较高^[104,106]。研究发现, 灯盏乙素能显著抑制 NF-κB 转录活性, 同时减少炎症因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的表达, 通过抑制炎症微环境间接抑制结肠癌、胃癌、肺癌等肿瘤的发生发展^[33,107-108], 对使用黄毒素 B、顺铂等抗肿瘤药所引起的炎症性损伤也具有较强保护作用^[109-110]。

8 结语与展望

近几年来, 肿瘤的发病率和死亡率都呈不断上升趋势, 成为困扰医学界的重大难题。其发病机制复杂、预后较差、极易产生耐药性等问题一直困扰患者, 因此迫切需要寻找新的安全有效且不良反应少的抗肿瘤药物, 而天然产物近年来在肿瘤治疗过程中发挥了独特作用。

灯盏乙素作为灯盏花的主要成分, 因其在心脑血管疾病、糖尿病方面具有显著疗效而被熟知。而近年来, 越来越多的研究发现其具有广谱的抗肿瘤作用, 对数十种类型的肿瘤均有不同程度的抑制作用。随着现代生物学技术的不断发展, 灯盏乙素抗肿瘤作用的分子机制逐渐得以阐释。对于不同的癌症类型, 灯盏乙素通过调控不同的信号通路发挥作用, 能够显著抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞上皮间充质转化、抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移。其中对 MGC803 细胞、HCT-116 细胞, 人淋巴瘤 Namalwa 细胞、A375 细胞、A549 细胞、人舌鳞状细胞癌 SAS 细胞的抑制作用较强, 而对部分种类的癌细胞在较高浓度下才显示出明显的抑制作用 (表 1)。除此之外, 灯盏乙素与部分抗肿瘤药合用还能降低药物耐药性、增强疗效, 还能通过减轻癌症中的炎症反应发挥辅助抗癌效果。

尽管目前已经阐明灯盏乙素抗肿瘤作用的诸多机制, 然而目前对于部分通路更上游调控机制的研究尚不明确。另外, 天然提取的灯盏乙素对多数肿瘤类型的药效较低, 而目前通过化学修饰

丰富该结构的衍生物、提高单体特异靶向性，以期进一步提高药效方面的研究也还很缺乏。为了充分证明灯盏乙素在临床治疗中的有效性，使其更高效的服务于癌症患者，仍需未来更进一步的研究和探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] 兰茂. 滇南本草 [M]. 于乃义, 于兰馥整理主编. 昆明: 云南科技出版社, 2004: 499-500.

[3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 154.

[4] 郭欣, 林珊, 吴丽明, 等. 灯盏细辛化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2019, 41(2): 393-402.

[5] 张永辉, 王学昌, 陈晨, 等. 灯盏花乙素联合硝普钠对大鼠离体冠状动脉血管环的影响 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 5(14): 28-30.

[6] 刘杨, 张方博, 孙慧峰. 灯盏细辛治疗心脑血管疾病的药理与临床 [J]. *中医学报*, 2020, 35(12): 2580-2583.

[7] Gao L Y, Tang H, Zeng Q F, et al. The anti-insulin resistance effect of scutellarin may be related to antioxidant stress and AMPK α activation in diabetic mice [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14(4): 368-374.

[8] Huo Y, Mijiti A, Cai R N, et al. Scutellarin alleviates type 2 diabetes (HFD/low dose STZ)-induced cardiac injury through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis and fibrosis in mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12_suppl): S460-S474.

[9] Zhang X X, Ji R P, Sun H J, et al. Scutellarin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease through the PPAR γ /PGC-1 α -Nrf2 pathway [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(2): 198-211.

[10] Yang H, Wang Z T, Wang L H, et al. Scutellarin ameliorates osteoarthritis by protecting chondrocytes and subchondral bone microstructure by inactivating NF- κ B/MAPK signal transduction [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2022, 155: 113781.

[11] Zhu J Y, Chen L, Qi Y, et al. Protective effects of *Erigeron breviscapus* Hand.-Mazz. (EBHM) extract in retinal neurodegeneration models [J]. *Mol Vis*, 2018, 24: 315-325.

[12] 刘美琪, 卫东锋, 刘振权, 等. 灯盏花乙素改善认知功能障碍的作用及机制研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(1): 139-142.

[13] Dong X Y, Qu S T. *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz.: A promising natural neuroprotective agent for Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877872.

[14] 葛文秀, 罗云, 谢学恒, 等. 灯盏花乙素药理作用机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 193-200.

[15] 宋清雅, 魏瑞丽, 谢雁鸣, 等. 注射用灯盏花素治疗 6795 例脑梗死患者真实世界特征分析 [J]. *现代中医临床*, 2022, 29(4): 8-16.

[16] 章瑜芳, 柯细彤, 李宝才, 等. 灯盏细辛注射液与灯盏花素注射液治疗缺血性中风急性期临床疗效间接比较的 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(6): 1194-1201.

[17] 代新光. 灯盏花素治疗冠心病心绞痛效果观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(33): 135-136.

[18] 张蕾, 黎元元, 谢雁鸣, 等. 注射用灯盏花素治疗心绞痛真实世界研究 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(8): 857-861.

[19] 王超, 贾瑞, 李健. 灯盏花素通过抑制 I κ B 激酶 β /核因子 κ B 通路抑制耐药非小细胞肺癌细胞的作用及其机制 [J]. *世界临床药物*, 2021, 42(8): 638-647.

[20] 曹昌娥, 赖泳, 杜一民. 灯盏花素对肝癌细胞 HepG2 和结肠癌细胞 Caco2 的体外抗肿瘤活性筛选 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(10): 1-5.

[21] Deng W T, Han W, Fan T, et al. Scutellarin inhibits human renal cancer cell proliferation and migration via upregulation of PTEN [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2018, 107: 1505-1513.

[22] Yang N, Zhao Y Y, Wang Z P, et al. Scutellarin suppresses growth and causes apoptosis of human colorectal cancer cells by regulating the p53 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 929-935.

[23] Li F, Wang S P, Niu M X. Scutellarin inhibits the growth and EMT of gastric cancer cells through regulating PTEN/PI3K pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(6): 780-788.

[24] Mei X Y, Zhang J N, Jia W Y, et al. Scutellarin suppresses triple-negative breast cancer metastasis by inhibiting TNF α -induced vascular endothelial barrier breakdown [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2666-2677.

[25] Hou L C, Chen L, Fang L. Scutellarin inhibits proliferation, invasion, and tumorigenicity in human breast cancer cells by regulating HIPPO-YAP signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5130-5138.

[26] 王婧, 杨雯, 涂琦, 等. 灯盏花素通过调节 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体功能诱导人宫颈癌

- HeLa 细胞凋亡 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(24): 3333-3337.
- [27] 姚侠, 方杭, 金鑫. 灯盏乙素通过下调 TRIM32 的表达增强卡铂的抗卵巢癌活性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 282-287.
- [28] 田冲冲, 张琦, 包小波, 等. 灯盏花乙素对黑色素瘤 B16 体内外的作用及机制研究 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(17): 406-412.
- [29] 刘美辉, 朱劲华. 灯盏花素联合顺铂治疗小鼠黑色素瘤作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 629-632.
- [30] Li L, Zheng Y, Zhang W H, *et al.* Scutellarin circumvents chemoresistance, promotes apoptosis, and represses tumor growth by HDAC/miR-34a-mediated down-modulation of Akt/mTOR and NF- κ B-orchestrated signaling pathways in multiple myeloma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(2): 212-219.
- [31] Guan Y B, Yang D R, Nong S J, *et al.* Breviscapine (BVP) inhibits prostate cancer progression through damaging DNA by minichromosome maintenance protein-7 (MCM-7) modulation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 103-116.
- [32] Liu F F, Zu X Y, Xie X M, *et al.* Scutellarin suppresses patient-derived xenograft tumor growth by directly targeting AKT in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Prev Res*, 2019, 12(12): 849-860.
- [33] Zeng S, Chen L, Sun Q, *et al.* Scutellarin ameliorates colitis-associated colorectal cancer by suppressing Wnt/ β -catenin signaling cascade [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174253.
- [34] 雷楠, 熊思会, 谭漂, 等. 野黄芩苷通过 hedgehog 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1676-1683.
- [35] 魏为添, 陈晟, 汪亮, 等. 灯盏花素对非小细胞肺癌 A549 细胞的促凋亡作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(6): 618-624.
- [36] Zhang G Y, Chen W Y, Li X B, *et al.* Scutellarin-induced A549 cell apoptosis depends on activation of the transforming growth factor- β 1/smad2/ROS/caspase-3 pathway [J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1): 961-968.
- [37] Zeng J, Cai S N. Breviscapine suppresses the growth of non-small cell lung cancer by enhancing microRNA-7 expression [J]. *J Biosci*, 2017, 42(1): 121-129.
- [38] Sun C Y, Zhu Y, Li X F, *et al.* Scutellarin increases cisplatin-induced apoptosis and autophagy to overcome cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via ERK/p53 and c-Met/AKT signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 92.
- [39] 刘婷, 李洋, 石志红. 灯盏花素对非小细胞肺癌 A549 细胞的作用及机制研究 [J]. 陕西中医, 2021, 42(10): 1363-1366.
- [40] Wu Y L, Fan Q Q, Lu N, *et al.* Breviscapine-induced apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 was involved in its antitumor activity [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(8): 1188-1194.
- [41] Xu H T, Zhang S Y. Scutellarin-induced apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via a STAT3 pathway [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(10): 1524-1528.
- [42] Liu K, Tian T, Zheng Y, *et al.* Scutellarin inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells via down-regulation of JAK2/STAT3 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 3040-3044.
- [43] Ke Y, Bao T H, Wu X S, *et al.* Scutellarin suppresses migration and invasion of human hepatocellular carcinoma by inhibiting the STAT3/Girdin/Akt activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 509-515.
- [44] Nie J, Yang H M, Sun C Y, *et al.* Scutellarin enhances antitumor effects and attenuates the toxicity of bleomycin in H₂₂ ascites tumor-bearing mice [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 615.
- [45] 郭晓菲, 高树建, 闫朝岐, 等. 野黄芩苷抑制人乳腺癌细胞系 MCF-7 的增殖并上调 miRNA 表达 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(2): 197-200.
- [46] Li C Y, Wang Q, Wang X M, *et al.* Scutellarin inhibits the invasive potential of malignant melanoma cells through the suppression epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172463.
- [47] 杜钢军, 林海红, 许启泰. 灯盏花素促进阿霉素诱导的 K562 细胞凋亡 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(8): 1043-1047.
- [48] 任亮, 马菲, 李晓莉, 等. 灯盏花素增强马利兰抑制 HL-60 细胞作用的实验研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(19): 1749-1751.
- [49] Li H X, Huang D Y, Gao Z, *et al.* Scutellarin inhibits the growth and invasion of human tongue squamous carcinoma through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 and α β 6 integrin [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(5): 1674-1681.
- [50] Feng Y Z, Zhang S S, Tu J, *et al.* Novel function of scutellarin in inhibiting cell proliferation and inducing cell apoptosis of human Burkitt lymphoma Namalwa cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(12): 2456-2464.

- [51] Xie Z F, Guo Z Y, Lei J C, *et al.* Scutellarin synergistically enhances cisplatin effect against ovarian cancer cells through enhancing the ability of cisplatin binding to DNA [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 844: 9-16.
- [52] Han J, Wang P, Xia X, *et al.* EGR1 promoted anticancer effects of Scutellarin via regulating LINC00857/miR-150-5p/c-Myc in osteosarcoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(17): 8479-8489.
- [53] Tang S L, Gao Y L, Hu W Z. Scutellarin inhibits the metastasis and cisplatin resistance in glioma cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 587-598.
- [54] Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao E A. Programmed cell death as a defence against infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(3): 151-164.
- [55] Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(1): 26-34.
- [56] Hannibal L, Tomasina F, Capdevila D A, *et al.* Alternative conformations of cytochrome C: Structure, function, and detection [J]. *Biochemistry*, 2016, 55(3): 407-428.
- [57] Kalpage H A, Bazyljanska V, Recanati M A, *et al.* Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: Respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 1540-1553.
- [58] Yao N, Wang C R, Hu N, *et al.* Inhibition of PINK1/Parkin-dependent mitophagy sensitizes multidrug-resistant cancer cells to B5G1, a new betulinic acid analog [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 232.
- [59] 周建敏, 刘鑫玉, 刘远莉, 等. ROS 在肿瘤细胞中的调控作用及相关的抗肿瘤策略 [J]. *生命的化学*, 2022, 42(12): 2214-2221.
- [60] Derynck R, Budi E H. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaav5183.
- [61] Lee H, Jeong A J, Ye S K. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(7): 415-423.
- [62] Bhattacharya S, Ray R M, Johnson L R. STAT3-mediated transcription of Bcl-2, Mcl-1 and c-IAP2 prevents apoptosis in polyamine-depleted cells [J]. *Biochem J*, 2005, 392(Pt 2): 335-344.
- [63] Saliminejad K, Khorram Khorshid H R, Soleymani Fard S, *et al.* An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [64] Menon A, Abd-Aziz N, Khalid K, *et al.* miRNA: A promising therapeutic target in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11502.
- [65] Kalinowski F C, Brown R A, Ganda C, *et al.* microRNA-7: A tumor suppressor miRNA with therapeutic potential [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 54: 312-317.
- [66] Xiong S D, Zheng Y J, Jiang P, *et al.* microRNA-7 inhibits the growth of human non-small cell lung cancer A549 cells through targeting BCL-2 [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(6): 805-814.
- [67] Cimmino A, Calin G A, Fabbri M, *et al.* miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(39): 13944-13949.
- [68] Aubrey B J, Kelly G L, Janic A, *et al.* How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 104-113.
- [69] Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: One protein, many targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 127-144.
- [70] Lv C, Hong Y, Miao L, *et al.* Wentilactone A as a novel potential antitumor agent induces apoptosis and G₂/M arrest of human lung carcinoma cells, and is mediated by HRas-GTP accumulation to excessively activate the Ras/Raf/ERK/p53-p21 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(12): e952.
- [71] Zhang M N, Zhang L X, Hei R X, *et al.* CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(5): 1913-1935.
- [72] Young J S, Kidwell R L, Zheng A, *et al.* CDK 4/6 inhibitors for the treatment of meningioma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 931371.
- [73] 李卓林, 贾如雪, 吴亚婷, 等. 肿瘤转移的分子机制及靶向干预研究新进展 [J]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2022, 12(1): 51-58.
- [74] Singh M, Yelle N, Venugopal C, *et al.* EMT: Mechanisms and therapeutic implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 80-94.
- [75] Serrano-Gomez S J, Maziveyi M, Alahari S K. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 18.
- [76] Jabłońska-Trypuc A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1): 177-183.

- [77] Zhang C, Wang N, Tan H Y, *et al.* Targeting VEGF/VEGFRs pathway in the antiangiogenic treatment of human cancers by traditional Chinese medicine [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(3): 582-601.
- [78] Karimi Roshan M, Soltani A, Soleimani A, *et al.* Role of AKT and mTOR signaling pathways in the induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) process [J]. *Biochimie*, 2019, 165: 229-234.
- [79] Fedorova O, Parfenyev S, Daks A, *et al.* The role of PTEN in epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3786.
- [80] Sadrkhanloo M, Entezari M, Orouei S, *et al.* STAT3-EMT axis in tumors: Modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106311.
- [81] Lin C S, Ear J, Pavlova Y, *et al.* Tyrosine phosphorylation of the Gα-interacting protein GIV promotes activation of phosphoinositide 3-kinase during cell migration [J]. *Sci Signal*, 2011, 4(192): ra64.
- [82] Hu J T, Li Y, Yu B, *et al.* Girdin/GIV is upregulated by cyclic tension, propagates mechanical signal transduction, and is required for the cellular proliferation and migration of MG-63 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(2): 493-499.
- [83] Wu X S, Bao T H, Ke Y, *et al.* Hint1 suppresses migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells *in vitro* by modulating girdin activity [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14711-14719.
- [84] Cao K, Lu C, Han S, *et al.* Expression of Girdin in primary hepatocellular carcinoma and its effect on cell proliferation and invasion [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 551-559.
- [85] 陈善萍, 王俊利, 韦贵将. 肿瘤分子标志物 *c-Myc* 基因的研究进展 [J]. 右江医学, 2016, 44(2): 211-213.
- [86] Dang C V. MYC on the path to cancer [J]. *Cell*, 2012, 149(1): 22-35.
- [87] Duffy M J, O'Grady S, Tang M H, *et al.* MYC as a target for cancer treatment [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 94: 102154.
- [88] Shang S, Hua F, Hu Z W. The regulation of β -catenin activity and function in cancer: Therapeutic opportunities [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33972-33989.
- [89] Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical Wnt/ β -catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 745.
- [90] 刘格歌, 陈旺. Hedgehog 信号通路抑制剂在抗肿瘤领域的研究进展 [J]. 中国药房, 2023, 34(8): 1014-1019.
- [91] Mikles D C, Bhat V, Schuchardt B J, *et al.* Effect of osmolytes on the binding of EGR1 transcription factor to DNA [J]. *Biopolymers*, 2015, 103(2): 74-87.
- [92] Baron V, Adamson E D, Calogero A, *et al.* The transcription factor Egr1 is a direct regulator of multiple tumor suppressors including TGFbeta1, PTEN, p53, and fibronectin [J]. *Cancer Gene Ther*, 2006, 13(2): 115-124.
- [93] Song Y, Liang Y Y, Zou Q F, *et al.* LINC00857 promotes the proliferation of pancreatic cancer via MET, STAT3, and CREB [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(6): 2622-2630.
- [94] Meng X R, Deng Y Y, He S H, *et al.* m⁶A-mediated upregulation of LINC00857 promotes pancreatic cancer tumorigenesis by regulating the miR-150-5p/E2F3 axis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629947.
- [95] Moya I M, Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 211-226.
- [96] Zhang X B, Abdelrahman A, Vollmar B, *et al.* The ambivalent function of YAP in apoptosis and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3770.
- [97] Cunningham R, Hansen C G. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer [J]. *Clin Sci*, 2022, 136(3): 197-222.
- [98] Santos-de-Frutos K, Segrelles C, Lorz C. Hippo pathway and YAP signaling alterations in squamous cancer of the head and neck [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2131.
- [99] Awasthee N, Rai V, Chava S, *et al.* Targeting IkkappaB kinases for cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 56: 12-24.
- [100] Bader A G. miR-34 - a microRNA replacement therapy is headed to the clinic [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 120.
- [101] 温超, 谢元康, 陈懿建. miR-34a 靶向调控 *HDAC1* 基因对急性髓系白血病细胞凋亡的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(3): 790-795.
- [102] 何武奇, 罗婷娟, 王沂峰. miR-34a 通过 *HDAC1* 调控子宫内膜癌细胞增殖和凋亡的机制研究 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 64-68.
- [103] He G H, Xing D J, Jin D, *et al.* Scutellarin improves the radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells to iodine-125 seeds via downregulating the AKT/mTOR pathway [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(17): 2352-2359.
- [104] 梁柯, 唐晨野, 柯尊金. NLRP3 炎症小体在肿瘤中的作用及其抑制剂研究进展 [J]. 江苏医药, 2023, 49(5):

- 527-530.
- [105] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [106] Silva A L, Faria M, Matos P. Inflammatory microenvironment modulation of alternative splicing in cancer: A way to adapt [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1219: 243-258.
- [107] Sun J, Meng M. Chemoprotective effect of scutellarin against gastric cancer in rats: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *J Oleo Sci*, 2022, 71(7): 1003-1012.
- [108] Peng L, Wen L, Shi Q F, *et al*. Scutellarin ameliorates pulmonary fibrosis through inhibiting NF- κ B/NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition and inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 978.
- [109] Niu C W, Sheng Y C, Yang R, *et al*. Scutellarin protects against the liver injury induced by diosbulbin B in mice and its mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 301-308.
- [110] Sun C Y, Nie J, Zheng Z L, *et al*. Renoprotective effect of scutellarin on cisplatin-induced renal injury in mice: Impact on inflammation, apoptosis, and autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108647.

[责任编辑 王文倩]