

丹参活性成分抗肿瘤分子机制研究进展

廖江龙¹, 范子祥², 孟秋月², 李艳英³, 王婧斯^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 盈科瑞(天津)创新医药研究有限公司, 天津 300385

3. 北京盈科瑞创新医药股份有限公司, 北京 102200

摘要: 恶性肿瘤作为全球第 2 大死因严重危害着人类生命健康, 从天然植物中提取的药物在恶性肿瘤治疗中具有重要作用。现代药理学研究证实, 丹参 *Salvia miltiorrhiza* 及其活性成分, 如丹参酮II_A、二氢丹参酮、丹参素、丹酚酸 B、木犀草素等具有抑制肿瘤细胞增殖、转移和侵袭, 诱导肿瘤细胞凋亡、自噬等药理作用。通过总结近几年丹参在抗肿瘤方面的相关文献, 对丹参活性成分抗肿瘤的分子机制进行综述, 为丹参抗肿瘤作用的深入研究与开发利用提供依据。

关键词: 丹参; 丹参酮II_A; 二氢丹参酮; 丹参素; 丹酚酸 B; 木犀草素; 抗肿瘤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)18-6402-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.18.030

Research progress on antitumor molecular mechanism of active ingredient in *Salvia miltiorrhiza*

LIAO Jianglong¹, FAN Zixiang², MENG Qiuyue², LI Yanying³, WANG Jingsi²

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

2. Increasepharm (Tianjin) Institute Co., Ltd., Tianjin 300385, China

3. Beijing Increasepharm Institute Co., Ltd., Beijing 102200, China

Abstract: Malignant tumors, as the second leading cause of death worldwide, pose a serious threat to human life and health. Drugs extracted from natural plants play an important role in the treatment of malignant tumors. Modern pharmacological research has confirmed that some components of *Salvia miltiorrhiza* and its active ingredients, such as tanshinone II_A, dihydrotanshinone, danshensu, salvianolic acid B, and luteolin, have pharmacological effects on inhibiting tumor cell proliferation, metastasis, and invasion, inducing tumor cell apoptosis, autophagy, etc. By summarizing the relevant literature on *S. miltiorrhiza*'s antitumor effects in recent years, and the molecular mechanisms of *S. miltiorrhiza*'s active ingredients in antitumor effects was reviewed, which could provide a basis for in-depth research and development of *S. miltiorrhiza*'s antitumor effects.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; tanshinone II_A; dihydrotanshinone; danshensu; salvianolic acid B; luteolin; antitumor

恶性肿瘤是一种以细胞异常增殖为特征的疾病, 是全球死亡的主要原因之一。尽管癌症诊断和治疗模式有所进步, 其死亡率也呈下降趋势, 但晚期肿瘤患者的预后仍然很差, 恶性肿瘤依然严重危害着人类的生命健康^[1]。据中国国家癌症中心数据显示, 2022 年我国癌症新发病例约为 482.47 万, 新增癌症死亡病例约为 257.42 万, 其中肺癌、结直肠

癌、甲状腺癌、肝癌、胃癌等占癌症新发病例的 57.42%^[2]。化疗、放射治疗及分子靶向治疗是广泛用于肿瘤患者的临床治疗方式, 但由于其严重的不良反应和高昂的成本, 迫切需要寻找和开发新的高效低毒抗肿瘤药物^[3-4]。因此, 对中国传统天然中药的研究和应用也受到了广泛关注。

丹参为唇形科鼠尾草属丹参 *Salvia miltiorrhiza*

收稿日期: 2024-03-15

基金项目: 西青区专业技术人才“金字塔”培养工程(2019); 西青区专业技术人才“金字塔”培养工程(2023); 中关村开放实验室成果转化概念验证项目(20220481093)

作者简介: 廖江龙, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型及药物作用机制。E-mail: liaojianglong@foxmail.com

*通信作者: 王婧斯, 硕士, 高级工程师, 硕士生导师, 从事药物新剂型的研究与开发研究。E-mail: wangjs.521@163.com

Bge.的干燥根及根茎，具有通经止痛、活血化瘀、清心除烦、凉血消痛的作用^[5]。其所含活性成分具有多种生物学活性，其中包括抗肿瘤作用^[6-9]。随着现代医学技术的不断发展，大量研究聚焦于丹参及其活性成分在抗肿瘤方面的分子机制。本文综述了近年来在该领域取得的相关研究，旨在全面了解丹参活性成分在抗肿瘤作用中的分子机制，为进一步临床应用提供理论依据。

1 丹参抗肿瘤活性成分

丹参含有多种活性成分，包括二萜类、丹酚酸类、挥发油类、多糖类、含氮类、黄酮类、甾体类、菲醌类等^[10]。其中，具有抗肿瘤活性的成分主要集中在二萜类、丹酚酸类、多糖类、黄酮类。

1.1 二萜类

二萜类化合物在丹参中含量较高、药理活性较强，是丹参的特征性成分及主要活性成分，具有抗动脉粥样硬化、抗凝、抗菌、抗病毒、抗炎及免疫抑制等药理活性。丹参中的二萜类化合物主要为邻醌型丹参酮类二萜、对醌型罗列酮类二萜和其他类型的二萜，其中以丹参酮 I、丹参酮 II_A、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹参新酮等为代表的邻醌型二萜类成分在丹参中较为显著。这些成分已被证实具有抗肿瘤作用，可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、诱导细胞铁死亡和焦亡等发挥抗肿瘤效果^[11-19]。

1.2 酚酸类

酚酸类化合物是丹参中主要的水溶性成分，不仅可预防和治疗炎症、心血管疾病，在抗肿瘤方面也有着显著的活性。以丹参素、丹酚酸 A、丹酚酸 B 为代表的酚酸类成分是丹参中主要的抗肿瘤活性成分。这类成分主要通过诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤血管新生、调节免疫功能等发挥抗肿瘤作用^[20-22]。

1.3 黄酮类

黄酮类化合物具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤等药理作用。丹参中的黄酮类成分如木犀草素等也被发现具有一定的抗癌作用。这些成分可能通过多种途径影响肿瘤细胞的生长和转移，具有潜在的抗肿瘤效果^[23-24]。

1.4 多糖类

丹参多糖在丹参中含量最高，主要由葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖等组成，具有保护肝脏、抗氧化、抗癌等药理作用。这些多糖类成分可能通过调节免疫功能等机制发挥抗肿瘤作用^[25]。

1.5 其他

除了上述几类活性成分外，丹参中的其他成分如含氮类、甾体类、菲醌类化合物等也可能对肿瘤具有一定的抑制作用。丹参中的多种活性成分会产生协同作用，共同发挥抗肿瘤的效果，为丹参在肿瘤治疗中的应用提供了广阔的前景。丹参抗肿瘤的主要活性成分见表 1 和图 1。

表 1 丹参抗肿瘤活性成分

Table 1 Antitumor active ingredients from *S. miltiorrhiza*

编号	活性成分	文献	编号	活性成分	文献	编号	活性成分	文献
1	丹参酮	12	6	二氢丹参酮I	17	11	丹酚酸 B	22
2	丹参酮 I	13	7	丹参新酮	18	12	齐墩果酸	23
3	丹参酮 II _A	14	8	二氢异丹参酮I	19	13	木犀草素	24
4	隐丹参酮	15	9	丹参素	20	14	丹参多糖	25
5	二氢丹参酮	16	10	丹酚酸 A	21			

2 丹参活性成分抗肿瘤作用及分子机制

丹参活性成分具有广泛的抗肿瘤机制，可通过多种途径干预肿瘤细胞的生长和扩散，进而阻断肿瘤的发展，其机制主要是诱导肿瘤细胞周期阻滞、诱导肿瘤细胞凋亡、调节细胞自噬、抑制肿瘤细胞转移和侵袭，以多靶点、多途径和多层次的方式调节相关的失调信号级联反应，阻止肿瘤发生和进展。另外，丹参活性成分还具有调节微小 RNA (microRNA, miRNA) 抑制癌症发展、逆转耐药性、

增强化疗药物的敏感性等作用。

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种重要的程序性细胞死亡途径，在抑制肿瘤发生和发展中具有重要作用^[26]。这种细胞死亡途径包括外源性途径(受死亡受体诱导的细胞凋亡)、内源性途径(线粒体介导的细胞凋亡途径)和内质网应激途径^[27]。其中，内源性途径主要涉及刺激因子促进线粒体释放细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C)，引发下游半胱氨酸天冬氨

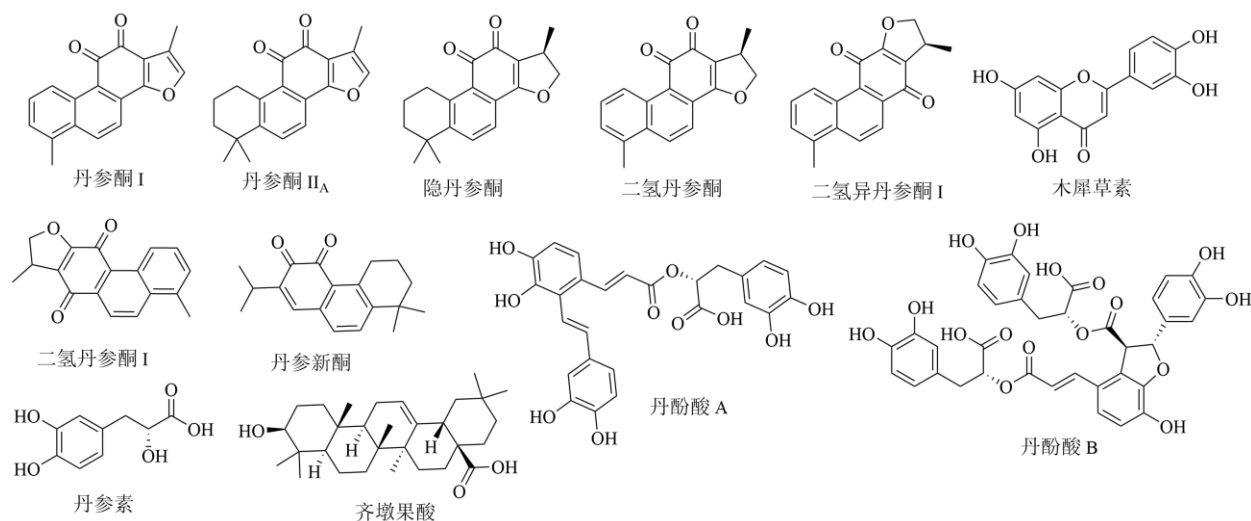


图 1 丹参抗肿瘤活性成分化学结构

Fig. 1 Chemical structure of antitumor active ingredients of *S. miltiorrhiza*

酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 级联反应, 从而诱导细胞凋亡; 而外源性途径则是外部信号与死亡受体结合, 激活中间分子转导级联反应, 诱导细胞凋亡^[28]。

诱导细胞凋亡是丹参抗肿瘤作用的重要机制之一。已有研究表明, 丹参中的多种活性成分, 包括丹参酮 II_A、隐丹参酮、丹参酮 I、二氢丹参酮、二氢丹参酮 I、丹酚酸 B 和木犀草素等, 均具有诱导细胞凋亡的作用。这些活性成分可以通过不同途径影响肿瘤细胞的生存和死亡, 发挥抗肿瘤作用。具体来说, 其可能通过干扰细胞凋亡通路、调节凋亡相关蛋白的表达、影响线粒体功能等方式, 诱导肿瘤细胞进入凋亡程序, 从而抑制肿瘤的发展。

在卵巢癌症研究中, 丹参酮 II_A 可通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 增加 Caspase-3、Caspase-8 等蛋白的表达, 降低 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白的表达, 诱导卵巢癌细胞的凋亡^[29]。同时, 丹参酮 II_A 还可通过调控 miRNA 和 Bcl-2 等途径诱导肿瘤细胞凋亡^[30-32]。隐丹参酮能够降低 PI3K 和 Akt 活性, 从而导致核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路的失活和 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的值降低, 显著诱导胆管癌细胞凋亡^[33]。丹参酮 I 可使 PI3K/Akt/存活素 (Survivin) 信号通路失活, 增加 Bax 蛋白表达, 并激活 Caspase-3, 诱导白血病细胞凋亡^[34]。二氢丹参

酮和二氢丹参酮 I 则能够引发线粒体功能障碍, 诱导肿瘤细胞凋亡, 同时刺激 Cyt C 的释放, 激活 Caspase 级联反应, 促进凋亡^[35-36]。丹酚酸 B 可以通过增加磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷酸化 p53 基因 (phosphorylated-p53, p-p53) 和裂解的 Caspase-3 表达, 诱导骨肉瘤细胞凋亡^[37]。木犀草素可通过降低 Bcl-2 表达、增加 Bax 表达和抑制 PI3K/Akt 信号通路, 促进肿瘤细胞凋亡^[38]。丹参活性成分能够通过多种分子机制诱导肿瘤细胞凋亡 (表 2), 为其在抗肿瘤治疗中的应用提供了理论依据。

2.2 诱导肿瘤细胞周期阻滞

肿瘤细胞通常表现出异常的细胞增殖, 这与细胞周期紊乱密切相关^[39]。通过抑制细胞周期调控因子的异常表达, 干扰和阻断细胞周期, 可以抑制肿瘤细胞的持续分裂和增殖^[40-41]。研究表明, 丹参活性成分能够通过多种途径调节肿瘤细胞的细胞周期, 从而抑制其增殖。丹参酮 II_A 可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路, 诱导癌症细胞凋亡并阻滞 S 期细胞周期^[42]。同时, 丹参酮 II_A 还可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) /Ras/MAPK 信号通路, 阻断癌细胞 S 和 G₂ 期细胞周期, 抑制其生长^[43]。此外, 丹参酮 II_A 还可能通过阻断 miRNA-30b 的表达和刺激/非受体 11 型蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11, PTPN11) /含 Src 同源 2 蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2)

表 2 丹参活性成分诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制
Table 2 Molecular mechanisms of tumor cell apoptosis induced by *S. miltiorrhiza* active ingredients

活性成分	实验模型	剂量/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	分子机制	文献
丹参酮 IIA	人卵巢癌 A2780 细胞	50~250	Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 $\uparrow$; Bcl-2 样蛋白 2、PI3K/Akt/JNK $\downarrow$	29
	小鼠胶质瘤 GL261 细胞、人胶质瘤 GBM59 细胞	1~40	PI3K/Akt/mTOR $\downarrow$	30
	人肺癌 A549、H292 细胞	5~40	Target circ_0020123/miR-1299、高迁移率家族蛋白 3 $\uparrow$	31
	小鼠乳腺癌 4T1 细胞	10~80	TP53 $\uparrow$; Bcl-2 $\downarrow$	32
隐丹参酮	人胆管癌 HCCC-9810、RBE 细胞	10、20、40	PI3K/Akt/NF- κ B、Bcl-2/Bax $\downarrow$	33
丹参酮 I	人白血病 K562、HL-60 细胞	10~50	Bax、Caspase-3 $\uparrow$; PI3K/Akt/Survivin $\downarrow$	34
二氢丹参酮	人结肠癌 HCT116 ($p53^{+/+}$ 、 $p53^{-/-}$) 细胞	6.25、20.00、50.00	MMP、活性氧 $\downarrow$	35
二氢丹参酮 I	HCT116 细胞	6.25、12.00、20.00	Cyt C、凋亡诱导因子、Bax、Caspase $\uparrow$; Bcl-xL $\downarrow$	36
丹酚酸 B	人骨肉瘤 MG63 细胞	10、50、100	Caspase-3、p-p53、p-p38 MAPK $\uparrow$	37
木犀草素	人畸胎瘤 PA-1 细胞	10~80	Bax $\uparrow$; PI3K/Akt、Bcl-2 $\downarrow$	38

“ $\uparrow$ ”表示上升,“ $\downarrow$ ”表示下降,下表同;mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;MMP-基质金属蛋白酶。
“ $\uparrow$ ” represents increase, “ $\downarrow$ ” represents decrease, same as below tables; mTOR-mammalian target of rapamycin; MMP-matrix metalloproteinase.

通路,诱导癌细胞在 G₁ 期停滞^[44]。隐丹参酮则可以通过诱导肿瘤细胞细胞周期阻滞,抑制肿瘤细胞增殖^[45-47]。丹酚酸 B 可通过调节细胞周期蛋白 B1 和 p21,将癌细胞的细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,抑制其增殖^[48]。木犀草素则可以降低肺癌细胞系周期蛋白 D1 和 D3 的表达,诱导肺癌细胞周期阻滞在 G₁ 期^[49];同时还发现木犀草素可通

过调节膀胱癌细胞中的 p21 蛋白和细胞周期调控因子 p27Kip1,下调细胞周期蛋白 A 和 D1,阻断 G₂/M 期的细胞周期^[50]。由此可知,丹参活性成分可通过调节 PI3K/Akt/mTOR、PKC/Ras/MAPK、Tp53-PTPN11/SHP2 等信号通路,下调细胞周期蛋白,从而诱导肿瘤细胞周期阻滞,具体作用机制见表 3。

表 3 丹参活性成分诱导肿瘤细胞周期阻滞的作用机制
Table 3 Mechanisms of *S. miltiorrhiza* active ingredients inducing tumor cell cycle arrest

活性成分	实验模型	剂量/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	作用机制	文献
丹参酮 IIA	人肺癌 PC9 细胞	2.5~40.0	阻断 S 期细胞周期	42
	人乳腺癌 MCF-7 细胞	0.5~20.0	阻断 S 和 G ₂ 期细胞周期	43
	人肝癌 HepG2 细胞	40、80	阻断 G ₁ 期细胞周期	44
隐丹参酮	小鼠黑色素瘤 B16、B16BL6 细胞,人黑色素瘤 A375 细胞	5、10、20	阻断 G ₁ /S 或 G ₂ /M 细胞周期	45-46
	HepG2 细胞	2.5~30.0	阻断 G ₁ 期细胞周期	47
丹酚酸 B	A549 细胞	25、50、100	阻断 G ₀ /G ₁ 期细胞周期	48
木犀草素	人肺癌 NCI-H11975、NCI-H1650 细胞	5、10、20、40	阻断 G ₁ 期细胞周期	49
	人膀胱癌 T24 细胞	1、10、25、50	阻断 G ₂ /M 期细胞周期	50

2.3 抑制肿瘤细胞转移和侵袭

恶性肿瘤往往伴随着侵袭和转移,大大增加了治疗难度,这也是导致癌症患者术后复发、转移甚至死亡的主要原因^[51]。大量研究表明,丹参有效成分对多种肿瘤的侵袭与转移具有明显的抑制作用。

上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal

transition, EMT) 是指上皮细胞转化为间充质表型细胞的过程,被认为是肿瘤侵袭和转移的起因^[52]。在 EMT 进程中,肿瘤细胞间的黏附性减弱,上皮细胞极性减弱甚至丧失,细胞松散,更容易发生侵袭和转移^[53]。Song 等^[54]研究发现丹参酮 IIA 通过抑制 β -抑制蛋白 1 (β -arrestin 1),进而减少 β -连环蛋白

(β -catenin) 在结肠癌细胞中的核定位, 从而阻断了 EMT 的发生。此外, 丹参酮 II_A 还能通过抑制 PI3K/Akt/ 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 途径来降低表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 诱导的 EMT, 从而抑制肝癌细胞的转移^[55]。另外, 通过阻断信号传导及转录激活蛋白-3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 途径并减少趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2C, CCL2) 的表达, 丹参酮 II_A 还可下调 EMT, 从而抑制膀胱癌细胞的侵袭和转移^[56]。Cao 等^[57]发现丹参素可降低结肠癌细胞中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的分泌, 并上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达, 同时降低 N-cadherin 和波形蛋白的水平, 从而抑制了结肠癌细胞的迁移。类似地, 二氢丹参酮 I^[58] 和木犀草素^[59] 也能通过调节 E-cadherin 和波形蛋白来阻断三阴性乳腺癌细胞中的 EMT, 从而抑制其高度侵袭性。另外, 研究显示丹酚酸 A 可抑制 TNF- α 诱导的血管细胞黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 在内皮细胞中的表达, 从而抑制内皮细胞的 EMT^[60]。

MMP 是一类能够降解基底膜和细胞外基质蛋白质的酶, 在肿瘤细胞的侵袭和转移过程中具有重

要作用, 其中 MMP2 和 MMP9 是主要成员。因此, 抑制 MMP 的表达成为阻止肿瘤细胞侵袭和转移的重要策略之一^[61]。丹参酮 II_A 可以通过阻断 NF- κ B 信号通路来抑制 MMP2 和 MMP9 的活性, 从而阻止结肠癌细胞的转移和侵袭^[62]。而隐丹参酮可通过降低 MMP9 的水平, 调节活性氧/线粒体凋亡通路, 从而阻断人黑色素瘤 A375 细胞的迁移和侵袭^[63]。

血管生成在肿瘤细胞的生长和发展中扮演着重要角色, 因此抑制血管生成被认为是治疗肿瘤的有效途径之一。VEGF 是促进癌症血管生成的关键信号^[64]。研究表明, 丹参酮 II_A 可以通过 COX-2/Wnt/ β -catenin 轴失活的机制, 减少 VEGF 的表达, 从而抑制直肠癌细胞的血管生成, 进而影响其生长和迁移^[65]。木犀草素通过抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和 STAT3 信号通路, 降低 VEGF 和 MMP9 的表达, 进一步抑制新血管的生长及巨噬细胞的转移和侵袭^[66]。此外, 丹酚酸 A 可以通过下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来阻断非小细胞肺癌细胞中血管生成拟态网络的形成, 同时显著降低了血管 VE-cadherin 和 MMP2 的表达^[67]。

丹参活性成分能够逆转人结肠癌、肝癌、膀胱癌等肿瘤细胞中 EMT 标志物的表达, 抑制内皮细胞的 EMT, 降低肿瘤细胞中 MMP2 和 MMP9 的表达及降低 VEGF 的表达来抑制其转移和侵袭, 具体分子机制见表 4。

表 4 丹参活性成分抑制肿瘤细胞转移和侵袭的分子机制

Table 4 Molecular mechanisms of <i>S. miltiorrhiza</i> active ingredients in inhibiting tumor cell metastasis and invasion				
活性成分	实验模型	剂量	分子机制	文献
丹参酮 II _A	HCT116 细胞	1.25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GSK-3 β $\uparrow$; β -arrestin1、EMT、 β -arrestin $\downarrow$	54
	HepG2 细胞	0.5、1.0、2.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PI3K/Akt/ERK、EGF、EMT、TGF- β 1 $\downarrow$	55
	人膀胱癌 5637、BFTC-905、T24 细胞	1、2、4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	STAT3、CCL2、EMT $\downarrow$	56
	人结肠癌 SW480 细胞	0.5、1.0、2.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	NF- κ B、MMP2、MMP9 $\downarrow$	62
	人盲肠腺癌 Hce-8693 细胞	5~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	COX-2/Wnt/ β -catenin、VEGF $\downarrow$	65
二氢丹参酮 I	人乳腺癌 MDA-MB-468、MDA-MB-231 细胞	1~15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	E-cadherin $\uparrow$; N-cadherin、Vimentin、EMT $\downarrow$	58
隐丹参酮	A375 细胞	1.25~20.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Caspase-3、Bax $\uparrow$; MMP9、Bcl-2 $\downarrow$	63
丹参素	人结肠癌 SW620 细胞	25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	E-cadherin $\uparrow$; TNF- α 、VEGF、N-cadherin、Vimentin、EMT $\downarrow$	57
丹酚酸 A	人白血病 THP-1 细胞	10、100 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- α 、ICAM-1、EMT $\downarrow$	60
	人肺癌 A549、H1299、H1650、HCC827、H322 细胞	5~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PI3K/Akt/mTOR、MMP2、VE-cadherin $\downarrow$	67
木犀草素	MDA-MB-231、4T1 细胞	2.5~80.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	E-cadherin $\uparrow$; YAP/TAZ、N-cadherin、EMT、Vimentin $\downarrow$	59
	小鼠白血病 RAW264.7 细胞	5~160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 α 、STAT3、VEGF、MMP9 $\downarrow$	66

2.4 诱导细胞自噬

自噬是一种细胞内降解机制,在癌症生物学中,自噬有着促进或抑制肿瘤的双重作用:一方面,自噬可以保护正常细胞并保持体内平衡以对抗恶性变化,过度的自噬也可以诱导肿瘤中的自噬死亡;另一方面,自噬可以为癌症细胞长期提供能量,并提高其缺氧、放化疗等应激环境的耐受性^[68]。诱导肿瘤细胞自噬是治疗癌症的有效手段^[69]。癌症中的自噬调节机制主要涉及 PI3K/Akt/mTOR、MAPK/mTOR 和腺苷酸活化蛋白激酶/mTOR 信号通路及微管相关蛋白 1 的轻链 3B (microtubule associated protein 1 light chain 3B, LC3B)、自噬蛋白 (autophagy-related protein, ATG)、Beclin-1 和 p62 等自噬相关蛋白^[70]。

在急性早幼粒细胞白血病中,丹参酮 II_A 通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导急性早幼粒细胞白血病细胞自噬,表现为降低 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白水平,提高蛋白激酶复合体即磷酸化 UNC-51 样激酶 1 (phosphorylated-UNC-51-like kinase 1, p-ULK-1) 和 LC3B 水平^[71]。在结肠癌细胞中,丹参酮 II_A 抑制丝氨酸/苏氨酸鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌

同源体 B1 基因-丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/ERK/mTOR 信号通路来推动自噬^[72]。此外,丹参酮 II_A 可阻断 β -catenin 易位进入细胞核,诱导肾癌细胞自噬死亡^[73]。丹参酮 I 则能触发活性氧依赖性自噬,提高 LC3B 和 Beclin-1 的表达^[74]。同时,丹参酮 I 还可能通过 p53/损伤调节自噬调节剂 (damage-regulated autophagy modulator, DRAM) 介导的自噬,导致 LC3B 和 Beclin-1 的表达降低,最终诱导肝癌细胞死亡^[76]。隐丹参酮可诱导口腔鳞状癌细胞和肝癌细胞自噬,其机制主要是上调 LC3B 表达和抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路^[77-79]。丹酚酸 B 可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,促进自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 和 ATG7 的表达,诱导肿瘤细胞的自噬^[80]。木犀草素可通过 ERK/叉头转录因子 O 亚族 3a (forkhead box O3a, FoxO3a) 通路介导,上调结肠癌细胞中的 LC3B、Beclin-1 和 ATG5 的表达,诱导其自噬^[81]。这些结果表明,丹参活性成分通过抑制 PI3K/Akt/mTOR、MEK/ERK/mTOR 信号通路,增加自噬相关蛋白 LC3B、Beclin-1、ATG 等的表达来诱导肿瘤细胞自噬 (表 5)。

表 5 丹参活性成分诱导肿瘤细胞自噬的分子机制

Table 5 Molecular mechanisms of *S. miltiorrhiza* active ingredients inducing tumor cell autophagy

活性成分	实验模型	剂量	分子机制	文献
丹参酮 II _A	人急性早幼粒细胞白血病 NB4 细胞	16、32、64 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PI3K/Akt/mTOR、p-ULK-1、LC3B $\downarrow$	71
	人结肠癌 SW480、HT29 细胞	0.5~20.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MEK/ERK/mTOR $\downarrow$	72
	人肾癌 786-O、Caki-1 细胞	1~30 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	LC3B、Beclin-1、ATG7 $\uparrow$; β -catenin $\downarrow$	73
丹参酮 I	人胶质母细胞瘤 U87MG 细胞	0.625~10.000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	活性氧、LC3B、Beclin-1 $\uparrow$	74
	HepG2 细胞、人乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ULK1、Beclin-1 $\uparrow$	75
	人肝癌 HepG2、Huh7 细胞	2、4、6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p53/DRAM、LC3B、Beclin-1 $\downarrow$	76
隐丹参酮	HepG2 细胞、人口腔鳞状细胞癌 HSC-3、HN-6 细胞	5~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	LC3B $\uparrow$	77-78
	人肝癌 Huh7、MHCC97-H 细胞	3、6、12 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PI3K/Akt/mTOR $\downarrow$	79
丹酚酸 B	人子宫内膜癌 MFE-280 细胞	1~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ATG7、Beclin1、LC3-II/LC3-I $\uparrow$; p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt $\downarrow$	80
木犀草素	SW620 细胞	1、2、5、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ERK/FoxO3a、Beclin-1、ATG5、LC3B $\uparrow$	81

2.5 诱导肿瘤细胞铁死亡和焦亡

铁死亡是一种由脂质过氧化物在细胞膜上致命积累引发的调节性细胞死亡,是一种免疫原性细胞死亡方式^[82]。因其抑制肿瘤进展的功效,已成为肿瘤学中极具潜力的前沿领域^[83]。研究表明丹参酮 II_A

通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)/热休克蛋白 A 家族成员 5 (heat shock protein family A member 5, HSPA5) 诱导 HepG2 细胞的铁死亡,

从而抑制其增殖和迁移^[84]。此外,丹参酮 II_A 还能增加胃癌细胞的脂质过氧化,并上调铁死亡标志物前列腺素内过氧化物合成酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, Ptg2) 和谷胱甘肽特异性 γ-谷氨酰环化转移酶 1 (chaC glutathione specific γ-glutamylcyclotransferase 1, Chac1) 的表达,通过上调 p53 来诱导肿瘤细胞的铁死亡^[85]。丹参酮 I 则可能通过抑制胃癌细胞的增殖并介导细胞死亡,主要通过抑制组蛋白赖氨酸脱甲基酶 4D (lysine demethylase 4D, KDM4D) 的表达,上调 p53 蛋白表达,诱导铁死亡抗性相关指标的正调控^[86]。二氢异丹参酮 I 能够通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和 p-STAT3 的表达来诱导子宫内膜癌细胞的铁死亡,并显示出比常用的临床抗癌药物更高的抑制作用^[19]。此外,二氢异丹参酮 I 也能够抑制 GPX4 的表达,诱导肺癌细胞和乳腺癌细胞的铁死亡^[87-88]。

细胞焦亡是一种新的程序性细胞死亡形式,主要通过经典炎症小体途径和非经典炎症小体途径来实现。在经典途径中,Caspase-1/4/5/11 调节的细胞焦亡蛋白 Gasdermin D (GSDMD) 依赖性途径起关键作用;在非经典途径中,Caspase-3 介导的 GSDME 依赖性途径是主要途径^[89]。研究表明,丹参酮 II_A 通

过调节 miR-125b/FoxP3/Caspase-1 级联反应增强细胞焦亡,且可提高 GSDMD 和 Caspase-1 的表达,增加活性氧和 LDH 水平,上调 IL-18 和 IL-1β,从而诱导细胞焦亡^[90]。此外,丹参酮 I 也能激活胃癌细胞焦亡,通过提高 Caspase-3、Caspase-8、GSDME-NT 和 NF-κB 的水平实现^[91]。另外,丹参新酮也能诱导细胞内活性氧积累,抑制 MEK 和 ERK1/2 的磷酸化,进而诱导细胞焦亡^[92]。

总之,丹参酮 II_A、二氢异丹参酮 I 等活性成分在诱导肿瘤细胞铁死亡和焦亡等新兴抗肿瘤策略方面也展现出了巨大的潜力。其不仅能抑制子宫内膜癌、肺癌、乳腺癌等肿瘤细胞中的 GPX4 表达来诱导铁死亡,还能通过 2 种主要途径(经典炎症小体途径和非经典炎症小体途径)诱导肿瘤细胞凋亡(表 6、7),丹参活性成分诱导肿瘤细胞铁死亡和焦亡的新通路、新靶点值得进一步探索和验证。

2.6 其他

2.6.1 逆转耐药性,提高敏感性 肿瘤患者长期使用化疗药可能导致耐药性的产生,从而降低了抗癌治疗的有效性,成为肿瘤复发和转移的主要原因^[93]。最近研究表明,丹参酮 I 15.9、20.4 μmol/L 通过 NF-κB/Caspase-3、Caspase-8/GSDME 信号通路,提升 NF-κB、GSDME-NT 及裂解型 Caspase-3、Caspase-8

表 6 丹参活性成分诱导肿瘤细胞铁死亡的分子机制

Table 6 Mechanisms of *S. miltiorrhiza* active ingredients inducing tumor cell ferroptosis

活性成分	实验模型	剂量/(μmol·L ⁻¹)	分子机制	文献
丹参酮 II _A	HepG2 细胞	2.5、5、10	PERK/ATF4/HSPA5 ↓	84
	人胃癌 BGC-823、NCI-H87 细胞	2、4	p53、Ptgs2、Chac1 ↑	85
丹参酮 I	人胃癌 AGS、HGC27 细胞	1、3、9、27	p53、转铁蛋白受体 1、长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 ↑; GPX4、KDM4D、铁蛋白重链抗体 1、溶质载体家族 7 成员 11 ↓	86
二氢异丹参酮 I	人子宫内膜癌 ARK1、ARK2 细胞	5、10	GPX4、p-STAT3 ↓	19
	MCF-7、MDA-MB-231 细胞、人肺癌 A549、H460 细胞	5~30	GPX4 ↓	87-88

表 7 丹参活性成分诱导肿瘤细胞焦亡的分子机制

Table 7 Mechanisms of *S. miltiorrhiza* active ingredients inducing tumor cell pyroptosis

活性成分	实验模型	剂量/(μmol·L ⁻¹)	分子机制	文献
丹参酮 II _A	人鼻咽癌 HK1 细胞	2、4、8	miR-125b/FoxP3 ↓/Caspase-1、活性氧、GSDMD、LDH、IL-18、IL-1β ↑	90
丹参酮 I	人胃癌 BGC-823、SGC-7901 细胞	15.9、20.4	NF-κB/Caspase-3、Caspase-8/GSDME ↑	91
丹参新酮	HepG2 细胞、小鼠肝癌 Hepa1-6 细胞	10、20、40	活性氧 ↑; MEK、ERK1/2 ↓	92

水平, 诱导顺铂耐药性胃癌细胞焦亡, 逆转其耐药性^[91]。丹参酮 II_A 10~1 000 $\mu\text{g/mL}$ 、8 $\mu\text{mol/L}$ 可降低乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性、直肠癌细胞对奥沙利铂的耐药性, 其机制主要包括抑制 β -catenin 核转移, 降低了骨髓细胞瘤病毒癌基因 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene, c-Myc)、E-cadherin、MMP2 和 MMP9 的表达, 及下调 Akt/ERK 信号通路, 从而抑制癌细胞的扩散和转移^[94-95]。二氢丹参酮 I 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 可降低紫杉醇耐药甲状腺癌细胞中 NF- κ B 和转运蛋白 1 的表达, 并抑制人甲状腺癌 SW1736、8505C 细胞的增殖^[96]。此外, 木犀草素 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 可增加人卵巢癌 CAOV3 细胞对顺铂的敏感性^[97]。

除了提高肿瘤细胞的药物敏感性外, 提升其对放射治疗的敏感性也是提高癌症治疗效率、降低不良反应的有效手段^[98]。研究表明, 丹参酮 II_A 2 $\mu\text{mol/L}$ 能够降低放射耐药细胞中 Aurora B 激酶和组蛋白 H3 的磷酸化水平, 增强辐射引起的 DNA 损伤, 从而诱导抗辐射性口腔鳞状癌细胞凋亡^[99]。

2.6.2 表观遗传学机制 异常的表观遗传机制会影响广泛参与细胞生长、分化、凋亡、转化和肿瘤进展的基因的转录, 对肿瘤的临床诊断、治疗和预防具有重要意义。表观遗传机制主要涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控等^[100]。

DNA 甲基化是调控基因表达的重要表观遗传过程。DNA 甲基化异常导致肿瘤抑制基因的转录失活和沉默表达, 从而导致癌症的发生和发展^[101]。Yang 等^[102]发现丹参酮 II_A 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 能够通过激活 10-11 染色体易位酶, 介导核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 启动子甲基化的抑制, 从而调节 DNA 甲基化的水平。Lu 等^[103]研究发现齐墩果酸 30、40 $\mu\text{mol/L}$ 通过抑制细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 下调甲基胞嘧啶双加氧酶 3 的表达, 减少 PD-L1 的启动子 DNA 去甲基化, 最终增强 T 细胞介导的对人胃癌 MKN-45 细胞的杀伤效应。

组蛋白在肿瘤细胞中的修饰状态对基因表达调控也至关重要, 其中甲基化、乙酰化和泛素化可能是丹参活性成分主要的调控方式^[104-105]。丹参酮 I 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 通过直接与 Zeste 同源物增强子 2 蛋白结合抑制多梳抑制复合物 2 活性, 减少组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化 (histone H3 lysine 27 trimethylation, H3K27me3) 修饰, 从而上调 MMP9 和

ATP 结合盒蛋白 G 超家族成员 2 的表达, 抑制白血病细胞的增殖^[106]。木犀草素 15、30 $\mu\text{mol/L}$ 通过下调 HDAC 家族成员的表达和酶活性, 增加 H3K27ac 在 Nrf2 启动子区的富集, 促进 Nrf2 基因的转录活性, 进而抑制结肠癌细胞的活性^[107]。丹参酮 II_A 2、5 $\mu\text{mol/L}$ 通过抑制 Akt/c-Myc 信号传导, 促进 c-Myc 的泛素化和降解, 降低己糖激酶 2 的表达水平, 诱导口腔鳞状癌细胞凋亡^[108]。而二氢丹参酮 I 1.6、3.2、6.4 $\mu\text{mol/L}$ 能够增强 Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 的结合, 导致 Nrf2 的泛素化降解, 激活氧化应激, 降低卵巢癌细胞的活力^[109]。

miRNA 是长度为 18~24 个核苷酸的非编码单链小 RNA, 可通过诱导 mRNA 降解或抑制其表达调节下游基因的表达, 从而影响细胞增殖、转移、凋亡, 介导肿瘤发生^[110-112]。据报道, 丹参酮 II_A 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 可通过抑制 miR-125b/甾体激素急性调节相关的 13 蛋白脂质转移结构域信号通路来抑制人乳腺癌 MDA-MB-230 和 MCF-7 细胞的增殖^[113]。丹参酮 II_A 8 $\mu\text{mol/L}$ 能够调节 miR-125b/FoxP3/Caspase-1 信号通路, 上调 Caspase-1 的表达, 进而诱导人鼻咽癌 HK1 细胞凋亡^[114]。另外, 隐丹参酮 6 $\mu\text{g/mL}$ 和丹参酮 II_A 4 $\mu\text{g/mL}$ 可降低 miR-21-5p 的表达, 从而增加促进紧密连接蛋白表达, 最终抑制非细小结肺癌细胞的增殖和侵袭^[115]。

丹参活性成分的主要分子机制见图 2。

3 丹参活性成分与其他化疗药物协同抗肿瘤作用

随着对中药有效成分分离纯化的精进, 一些活性成分在抗肿瘤方面的作用也愈发突出, 但单独使用其治疗肿瘤的疗效有限^[116], 与化疗药物联用, 其抗肿瘤效果显著^[117]。丹参与紫杉醇、替莫唑胺等常规化疗药物联用能增加治疗效果。研究发现, 丹参酮 I 能够上调卵巢癌细胞中 p21、p16 和 Bax 等的表达, 下调其 Bcl-2 的表达, 与紫杉醇协同促进细胞凋亡和加速细胞衰老^[118]。丹参酮 II_A 不仅能够增强阿霉素对乳腺癌的化疗作用, 还能减少其肾毒性、心脏毒性等, 这与丹参酮 II_A 能抑制磷酸酯酶与张力蛋白同源物/Akt 通路和下调外排 ABC 转运蛋白 (包括 P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白和多药耐药相关蛋白-1) 的表达有关^[119]。二氢丹参酮和二氢丹参酮 I 也能分别与替莫唑胺和顺铂产生协同作用, 增强其对胶质母细胞瘤细胞和甲状腺癌细胞的抑制效果^[120-121]。木犀草素与紫杉醇协同作用能显著抑制 MDA-MB-231 细胞活力, 主要是因为木犀草素能抑

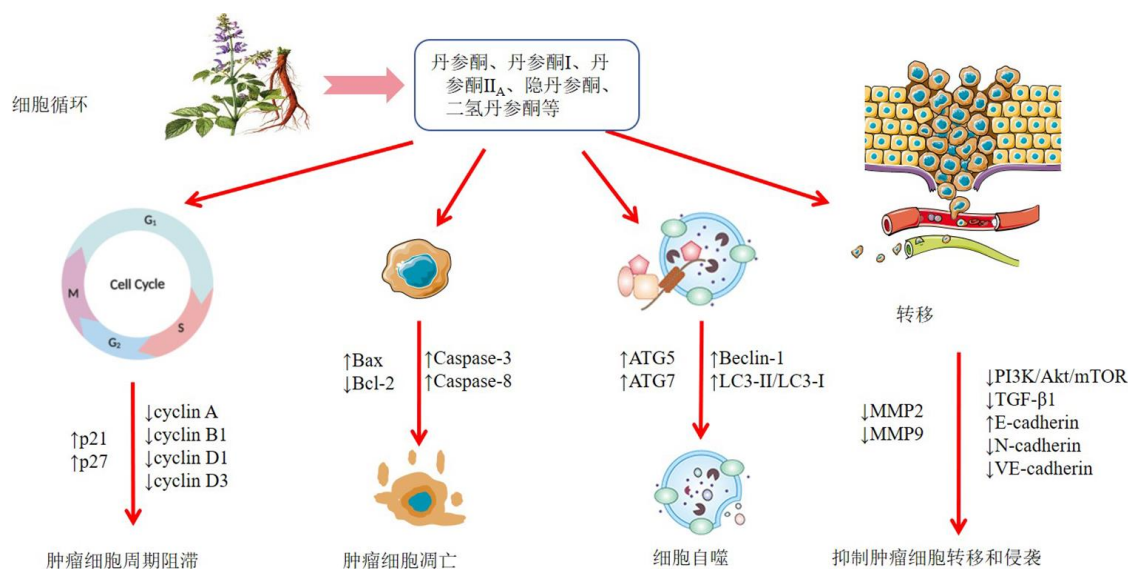


图2 丹参活性成分抗肿瘤的主要分子机制

Fig. 2 Main molecular mechanisms of antitumor effect of active ingredients of *S. miltiorrhiza*

制细胞中 Nrf2、缺氧诱导因子-1 等的表达^[122]。此外,丹酚酸 A 和丹酚酸 B 与紫杉醇、顺铂联合应用对抑制胃癌细胞增殖、诱导细胞凋亡也表现出了协同作用^[123-124]。

4 结语与展望

丹参活性成分在抗肿瘤治疗中表现出多种作用机制,包括诱导肿瘤细胞周期阻滞、抑制肿瘤细胞转移和侵袭、促进细胞自噬等。然而,尽管其潜力巨大,但仍然面临着一系列挑战和未解之谜,需要进一步的研究来解决。

首先,丹参活性成分的具体作用机制尚未完全阐明,尽管已经确定了一些与肿瘤抑制相关的关键通路和靶点,如 PI3K/Akt、MAPK、miRNA 等,但由于丹参活性成分的复杂化学成分和多样的生物活性,其作用机制仍需要更深入的研究和理解。当前的研究已经取得了一定进展,但仍需要进一步的分子生物学和细胞生物学研究来揭示丹参活性成分与肿瘤细胞之间的相互作用,为其临床应用提供更牢固的理论基础。

其次,丹参活性成分的临床应用仍面临一些限制,包括剂型优化和药物相互作用等问题。目前丹参活性成分的剂型可能存在一定的局限性,如生物利用度低、稳定性差等,影响了其在体内的吸收和分布,从而限制了其抗肿瘤效果的发挥。此外,丹参活性成分与其他药物可能发生相互作用,影响其药效和安全性,因此需要进行更多的临床研究和试验,以验证其在多药联合治疗中的安全性和有效性。

另外,丹参活性成分与其他化疗药物的协同作用机制也需要进一步的研究。虽然已经发现了一些丹参活性成分与常规化疗药物的协同作用,但这些作用机制仍然不够清楚。深入探究丹参活性成分与其他药物之间的相互作用机制,可以为确定最佳的联合治疗方案提供重要的理论支持,从而提高肿瘤治疗的效果。

此外,对于丹参活性成分在提高肿瘤细胞的药物敏感性和放射敏感性方面,还存在着许多未知之处。虽然已经发现了一些丹参活性成分在提高肿瘤细胞对化疗药物和放射治疗的敏感性方面的作用机制,如调节相关的信号通路、影响 DNA 修复和细胞凋亡等,但仍需要进一步的研究来阐明其具体的作用机制和影响因素。

尽管丹参活性成分在抗肿瘤治疗中具有重要的意义和广泛的应用前景,但仍然需进一步的研究来解决现有的挑战和问题。通过深入研究其作用机制、探索与其他治疗手段的联合应用、优化化学结构、构建新型给药系统、建立科学规范的临床试验,有望为肿瘤患者带来更加有效和个性化的治疗方案,为肿瘤的治疗和管理开辟新的途径。然而,还需要进一步的研究来解决现有的挑战和问题,以实现丹参活性成分在临床实践中的最大潜力。

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] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
 - [3] Cortez A J, Tudrej P, Kujawa K A, *et al.* Advances in ovarian cancer therapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(1): 17-38.
 - [4] Xu A M, Huang L, Zhu L, *et al.* Significance of peripheral neutrophil-lymphocyte ratio among gastric cancer patients and construction of a treatment-predictive model: A study based on 1131 cases [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4(2): 189-195.
 - [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 143.
 - [6] 张转红, 刘婷, 高飞云, 等. 中药抑制结肠癌血管生成的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(3): 948-955.
 - [7] Fang Z Y, Zhang M, Liu J N, *et al.* Tanshinone II_A: A review of its anticancer effects [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 611087.
 - [8] Dalil D, Iranzadeh S, Kohansal S. Anticancer potential of cryptotanshinone on breast cancer treatment: A narrative review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 979634.
 - [9] Wang M, Tang W H, Gong N J, *et al.* Sodium Danshensu inhibits the progression of lung cancer by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(1): 88-96.
 - [10] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(2): 609-618.
 - [11] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(3): 788-798.
 - [12] Naz I, Merarchi M, Ramchandani S, *et al.* An overview of the anti-cancer actions of Tanshinones, derived from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) [J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2020, 1(3): 153-170.
 - [13] Ye B G, Qiao K, Zhao Q H, *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.
 - [14] Fang Z Y, Zhang M, Liu J N, *et al.* Tanshinone II_A: A review of its anticancer effects [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 611087.
 - [15] Jiang X T, Qiu Y, Li C H. Cryptotanshinone inhibits oral squamous cell carcinoma through the autophagic pathway [J]. *Neoplasma*, 2023, 70(1): 114-122.
 - [16] Zhang D J, Yuan R, Pan J P, *et al.* Dihydrotanshinone triggers porimin-dependent oncosis by ROS-mediated mitochondrial dysfunction in non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11953.
 - [17] Zhou J, Yu C H, Peng C. Anticancer effect of tanshinones on female breast cancer and gynecological cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 824531.
 - [18] Zhu Z C. Miltirone-induced apoptosis in cisplatin-resistant lung cancer cells through upregulation of p53 signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8841-8846.
 - [19] Wu C Y, Yang Y H, Lin Y S, *et al.* Induction of ferroptosis and apoptosis in endometrial cancer cells by dihydroisotanshinone I [J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21652.
 - [20] Wang M, Tang W H, Gong N J, *et al.* Sodium Danshensu inhibits the progression of lung cancer by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(1): 88-96.
 - [21] Jiang H X, Wang S X, Liu Y, *et al.* Targeting EFNA1 suppresses tumor progression via the cMYC-modulated cell cycle and autophagy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 64.
 - [22] Guo S S, Wang Z G. Salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* Bunge: A potential antitumor agent [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1042745.
 - [23] Yang H L, Deng M H, Jia H W, *et al.* A review of structural modification and biological activities of oleanolic acid [J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(1): 15-30.
 - [24] Hao X Y, Zu M, Ning J, *et al.* Antitumor effect of luteolin proven by patient-derived organoids of gastric cancer [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11): 5315-5327.
 - [25] Wang X Y, Gao A N, Jiao Y D, *et al.* Antitumor effect and molecular mechanism of antioxidant polysaccharides from *Salvia miltiorrhiza* Bunge in human colorectal carcinoma LoVo cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 108: 625-634.
 - [26] Kornepati A V R, Vadlamudi R K, Curiel T J. Programmed death ligand 1 signals in cancer cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(3): 174-189.
 - [27] Xu X B, Lai Y Y, Hua Z C. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.
 - [28] Li H J, Fan J J, Zhao Y F, *et al.* Calcium alleviates fluoride-induced kidney damage via Fas/FasL, TNFR/TNF, DR5/TRAIL pathways in rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 226: 112851.
 - [29] Zhang X, Zhou Y, Gu Y E. Tanshinone II_A 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.
 - [30] Schaf J, Shinhmar S, Zeng Q Y, *et al.* Enhanced Sestrin expression through Tanshinone 2A treatment improves

- PI3K-dependent inhibition of glioma growth [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 172.
- [31] Sun F, Yang X L, Song W, *et al.* Tanshinone II_A (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.
- [32] Liu J F, Zhang C, Liu S, *et al.* Tanshinone II_A promotes apoptosis by downregulating BCL2 and upregulating TP53 in triple-negative breast cancer [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, 396(2): 365-374.
- [33] Ke F Y, Wang Z, Song X L, *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.
- [34] 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.
- [35] Wang L, Yeung J H, Hu T, *et al.* Dihydrotanshinone induces p53-independent but ROS-dependent apoptosis in colon cancer cells [J]. *Life Sci*, 2013, 93(8): 344-351.
- [36] 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.
- [37] Zeng Z Y, Zhang H, Wang X, *et al.* Salvianolic acid B suppresses cell proliferation and induces apoptosis in osteosarcoma through p38-mediated reactive oxygen species generation [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 2679-2685.
- [38] Liu T, Xu J, Yan H L, *et al.* Luteolin suppresses teratoma cell growth and induces cell apoptosis via inhibiting Bcl-2 [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(7): 773-778.
- [39] Liu J, Peng Y H, Wei W Y. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(1): 30-44.
- [40] Pan S, Chen R. Pathological implication of protein post-translational modifications in cancer [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 86: 101097.
- [41] Leal-Esteban L C, Fajas L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165715.
- [42] Liao X Z, Gao Y, Huang S, *et al.* Tanshinone II_A 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.
- [43] Lv C, Zeng H W, Wang J X, *et al.* The antitumor natural product tanshinone II_A inhibits protein kinase C and acts synergistically with 17-AAG [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 165.
- [44] Ren X Q, Wang C, Xie B B, *et al.* Tanshinone II_A induced cell death via miR30b-p53-PTPN11/SHP2 signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 796: 233-241.
- [45] Zanrè V, Campagnari R, Cerulli A, *et al.* Salvianolic acid B 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.
- [46] Chen L, Zheng S Z, Sun Z G, *et al.* Cryptotanshinone has diverse effects on cell cycle events in melanoma cell lines with different metastatic capacity [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(1): 17-27.
- [47] Park I J, Yang W K, Nam S H, *et al.* Cryptotanshinone induces G₁ cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG2 hepatoma [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(4): 615-628.
- [48] Han G L, Wang Y Z, Liu T, *et al.* Salvianolic acid B acts against non-small cell lung cancer A549 cells via inactivation of the MAPK and Smad2/3 signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 184.
- [49] Zhang M, Wang R, Tian J, *et al.* Targeting LIMK1 with luteolin inhibits the growth of lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5560-5571.
- [50] Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A, *et al.* Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1165-1179.
- [51] Bergers G, Fendt S M. The metabolism of cancer cells during metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 162-180.
- [52] Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 395-412.
- [53] Taki M, Abiko K, Ukita M, *et al.* Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4669-4679.
- [54] Song Q, Yang L, Han Z F, *et al.* Tanshinone II_A inhibits epithelial-to-mesenchymal transition through hindering β-arrestin1 mediated β-catenin signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 586616.
- [55] Zhang L K, Lin W B, Chen X D, *et al.* Tanshinone II_A reverses EGF- and TGF-β1-mediated epithelial-mesenchymal transition in HepG2 cells via the PI3K/

- Akt/ERK signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 6554-6562.
- [56] Huang S Y, Chang S F, Liao K F, *et al.* Tanshinone II_A inhibits epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells via modulation of STAT3-CCL2 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1616.
- [57] Cao Y Z, Lu K Q, Xia Y W, *et al.* Danshensu attenuated epithelial-mesenchymal transformation and chemoresistance of colon cancer cells induced by platelets [J]. *Front Biosci*, 2022, 27(5): 160.
- [58] Kashyap A, Umar S M, Dev J R A, *et al.* Dihydrotanshinone-I modulates epithelial mesenchymal transition (EMT) thereby impairing migration and clonogenicity of triple negative breast cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(7): 2177-2184.
- [59] Cao D, Zhu G Y, Lu Y, *et al.* Luteolin suppresses epithelial-mesenchymal transition and migration of triple-negative breast cancer cells by inhibiting YAP/TAZ activity [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 129: 110462.
- [60] Zhao W W, Feng H T, Guo S H, *et al.* Danshenol A inhibits TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) mediated by NOX4 in endothelial cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12953.
- [61] Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: Recent advances [J]. *Sensors*, 2018, 18(10): 3249.
- [62] Zhang R W, Liu Z G, Xie Y, *et al.* *In vitro* inhibition of invasion and metastasis in colon cancer cells by Tan II_A [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 15039008.
- [63] Ye T H, Zhu S R, Zhu Y X, *et al.* Cryptotanshinone induces melanoma cancer cells apoptosis via ROS-mitochondrial apoptotic pathway and impairs cell migration and invasion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 319-326.
- [64] Bai J G, Wu J F, Tang R F, *et al.* Emodin, a natural anthraquinone, suppresses liver cancer *in vitro* and *in vivo* by regulating VEGFR₂ and miR-34a [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(2): 229-245.
- [65] Ma S Y, Lei Y L, Zhang L, *et al.* Research on the inhibiting effect of tanshinone II_A on colon cancer cell growth via COX-2-Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1337-1342.
- [66] Fang B B, Chen X H, Wu M M, *et al.* Luteolin inhibits angiogenesis of the M₂-like TAMs via the downregulation of hypoxia inducible factor-1 α and the STAT3 signalling pathway under hypoxia [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2914-2922.
- [67] Jin L M, Chen C Y, Huang L P, *et al.* Salvianolic acid A blocks vasculogenic mimicry formation in human non-small cell lung cancer via PI3K/Akt/mTOR signalling [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(4): 508-514.
- [68] Hernandez G A, Perera R M. Autophagy in cancer cell remodeling and quality control [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1514-1527.
- [69] Kocaturk N M, Akkoc Y, Kig C, *et al.* Autophagy as a molecular target for cancer treatment [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 134: 116-137.
- [70] Li X H, He S K, Ma B Y. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12.
- [71] Pan Y M, Chen L Y, Li R B, *et al.* Tanshinone II_A induces autophagy and apoptosis via PI3K/Akt/mTOR axis in acute promyelocytic leukemia NB4 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3372403.
- [72] Qian J, Cao Y, Zhang J F, *et al.* Tanshinone II_A induces autophagy in colon cancer cells through MEK/ERK/mTOR pathway [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(11): 6919-6928.
- [73] Kim N Y, Jung Y Y, Yang M H, *et al.* Tanshinone II_A exerts autophagic cell death through down-regulation of β -catenin in renal cell carcinoma cells [J]. *Biochimie*, 2022, 200: 119-130.
- [74] Shangguan J, Liang C, Lian M X, *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.
- [75] Zheng L H, Zhang Y, Liu G J, *et al.* Tanshinone I regulates autophagic signaling via the activation of AMP-activated protein kinase in cancer cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(6): 601-608.
- [76] Liu X, Liu J K. 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.
- [77] Jiang X T, Qiu Y, Li C H. Cryptotanshinone inhibits oral squamous cell carcinoma through the autophagic pathway [J]. *Neoplasma*, 2023, 70(1): 114-122.
- [78] 张海霞. 隐丹参酮通过诱导自噬促进肝癌细胞凋亡的抗肿瘤作用机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [79] Luo Y, Song L, Wang X Y, *et al.* Uncovering the mechanisms of cryptotanshinone as a therapeutic agent against hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1264.
- [80] 李君, 王倩青, 郜智慧, 等. 丹酚酸 B 抑制 Akt 的磷酸化诱导子宫内膜癌 MFE-280 细胞自噬性死亡和细胞衰老 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 671-675.
- [81] Potočnjak I, Šimić L, Gobin I, *et al.* Antitumor activity of

- luteolin in human colon cancer SW620 cells is mediated by the ERK/FoxO3a signaling pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 66: 104852.
- [82] Bebbber C M, Müller F, Prieto Clemente L, *et al.* Ferroptosis in cancer cell biology [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 164.
- [83] Friedmann Angeli J P, Krysko D V, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7): 405-414.
- [84] Guo C X, Zhao W, Wang W, *et al.* Study on the antitumor mechanism of tanshinone II_A *in vivo* and *in vitro* through the regulation of PERK-ATF4-HSPA5 pathway-mediated ferroptosis [J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1557.
- [85] Guan Z H, Chen J, Li X L, *et al.* Tanshinone II_A induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20201807.
- [86] Xia M M, Wu Y F, Zhu H, *et al.* Tanshinone I induces ferroptosis in gastric cancer cells via the KDM4D/p53 pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271231216963.
- [87] Wu C Y, Yang Y H, Lin Y S, *et al.* Dihydroisotanshinone I induced ferroptosis and apoptosis of lung cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111585.
- [88] Lin Y S, Shen Y C, Wu C Y, *et al.* Danshen improves survival of patients with breast cancer and dihydroisotanshinone I induces ferroptosis and apoptosis of breast cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1226.
- [89] Fang Y, Tian S W, Pan Y T, *et al.* Pyroptosis: A new frontier in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595.
- [90] Wang Y H, Jin W Y, Wang J B. Tanshinone II_A regulates microRNA-125b/FoxP3/Caspase-1 signaling and inhibits cell viability of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 371.
- [91] Wang G J, Li Y R, Guo Z K, *et al.* Tanshinone I stimulates pyroptosis of cisplatin-resistant gastric cancer cells by activating the NF- κ B/Caspase-3(8)/GSDME signaling pathway [J]. *DNA Cell Biol*, 2024, 43(4): 185-196.
- [92] Zhang X W, Zhang P, An L, *et al.* Miltirone induces cell death in hepatocellular carcinoma cell through GSDME-dependent pyroptosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8): 1397-1413.
- [93] Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3233.
- [94] Li S Z, Wu C X, Fan C X, *et al.* Tanshinone II_A improves the chemosensitivity of breast cancer cells to doxorubicin by inhibiting β -catenin nuclear translocation [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(1): e22620.
- [95] Zhang Y G, Ge T R, Xiang P, *et al.* Tanshinone II_A reverses oxaliplatin resistance in human colorectal cancer via inhibition of ERK/Akt signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 9725-9734.
- [96] Allegri L, Capriglione F, Maggisano V, *et al.* Effects of dihydrotanshinone I on proliferation and invasiveness of paclitaxel-resistant anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8083.
- [97] Wang H X, Luo Y J, Qiao T K, *et al.* Luteolin sensitizes the antitumor effect of cisplatin in drug-resistant ovarian cancer via induction of apoptosis and inhibition of cell migration and invasion [J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 93.
- [98] Césaire M, Montanari J, Curcio H, *et al.* Radioresistance of non-small cell lung cancers and therapeutic perspectives [J]. *Cancers*, 2022, 14(12): 2829.
- [99] Li M, Liu H D, Zhao Q, *et al.* Targeting Aurora B kinase with tanshinone II_A suppresses tumor growth and overcomes radioresistance [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 152.
- [100] Sun L C, Zhang H F, Gao P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer [J]. *Protein Cell*, 2022, 13(12): 877-919.
- [101] Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer [J]. *Trends Genet*, 2021, 37(11): 1012-1027.
- [102] Yang Y J, Liu L, Zhang X Q, *et al.* Tanshinone II_A prevents rifampicin-induced liver injury by regulating BSEP/NTCP expression via epigenetic activation of Nrf2 [J]. *Liver Int*, 2020, 40(1): 141-154.
- [103] Lu X R, Li Y Y, Yang W, *et al.* Inhibition of NF- κ B is required for oleanolic acid to downregulate PD-L1 by promoting DNA demethylation in gastric cancer cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(1): e22621.
- [104] Audia J E, Campbell R M. Histone modifications and cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(4): a019521.
- [105] Dale B, Cheng M, Park K S, *et al.* Advancing targeted protein degradation for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 638-654.
- [106] Huang Y, Yu S H, Zhen W X, *et al.* Tanshinone I, a new EZH2 inhibitor restricts normal and malignant hematopoiesis through upregulation of MMP9 and ABCG2 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 6891-6904.
- [107] Zuo Q, Wu R Y, Xiao X, *et al.* The dietary flavone luteolin epigenetically activates the Nrf2 pathway and blocks cell

- transformation in human colorectal cancer HCT116 cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9573-9582.
- [108] Li M, Gao F, Zhao Q, *et al.* Tanshinone II_A inhibits oral squamous cell carcinoma via reducing Akt-c-Myc signaling-mediated aerobic glycolysis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 381.
- [109] Sun C T, Han B, Zhai Y F, *et al.* Dihydrotanshinone I inhibits ovarian tumor growth by activating oxidative stress through Keap1-mediated Nrf2 ubiquitination degradation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 220-235.
- [110] Fu J Y, Dong H Y, Wu J, *et al.* Emerging progress of RNA-based antitumor therapeutics [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(10): 3159-3183.
- [111] Hill M, Tran N. miRNA interplay: Mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.
- [112] Yang K L, Zeng L T, Ge A Q, *et al.* A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 930171.
- [113] Li X M, Jia Q, Zhou Y Y, *et al.* Tanshinone II_A attenuates the stemness of breast cancer cells via targeting the miR-125b/STARD13 axis [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 2.
- [114] Wang Y H, Jin W Y, Wang J B. Tanshinone II_A regulates microRNA-125b/FoxP3/Caspase-1 signaling and inhibits cell viability of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 371.
- [115] Zhu G H, Li D R, Wang X Q, *et al.* Drug monomers from *Salvia miltiorrhiza* Bge. promoting tight junction protein expression for therapeutic effects on lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22928.
- [116] Wang Y S, Zhang Q F, Chen Y C, *et al.* Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109570.
- [117] Zhou H R, Zhang M X, Cao H H, *et al.* Research progress on the synergistic anti-tumor effect of natural anti-tumor components of Chinese herbal medicine combined with chemotherapy drugs [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(12): 1734.
- [118] Zhou J, Jiang Y Y, Wang H P, *et al.* Natural compound Tanshinone I enhances the efficacy of Paclitaxel chemotherapy in ovarian cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(12): 752.
- [119] Li K, Liu W S, Zhao Q, *et al.* Combination of tanshinone II_A and doxorubicin possesses synergism and attenuation effects on doxorubicin in the treatment of breast cancer [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(6): 1658-1669.
- [120] Kumar V, Radin D, Leonardi D. Studies examining the synergy between Dihydrotanshinone and Temozolomide against MGMT⁺ glioblastoma cells *in vitro*: Predicting interactions with the blood-brain barrier [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 109: 386-390.
- [121] Allegri L, Domenis R, Navarra M, *et al.* Dihydrotanshinone exerts antitumor effects and improves the effects of cisplatin in anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(3): 204.
- [122] Tsai K J, Tsai H Y, Tsai C C, *et al.* Luteolin inhibits breast cancer stemness and enhances chemosensitivity through the Nrf2-mediated pathway [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6452.
- [123] 刘卫. 丹酚酸 A 联合紫杉醇对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响及对 PTEN/PI3-K/Akt 通路的调控 [D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [124] Wang J, Ma Y, Guo M, *et al.* Salvianolic acid B suppresses EMT and apoptosis to lessen drug resistance through Akt/mTOR in gastric cancer cells [J]. *Cytotechnology*, 2021, 73: 49-61.

[责任编辑 赵慧亮]