

何首乌中相关蒽醌类化合物抗癌作用的研究进展

朱 艺^{1,2}, 李琛², 李洪亮², 汪选斌^{1,2,3*}

- (1. 湖北中医药大学, 武汉 430061;
2. 十堰市人民医院 (湖北医药学院 附属人民医院), 湖北 十堰 442000;
3. 湖北医药学院 生物医药研究院, 武当特色中药研究湖北省重点实验室, 湖北 十堰 442000)

[摘要] 目的:何首乌是蓼科多年生缠绕藤本植物何首乌 *Polygonum multiflorum* 的干燥块根,2015 年版《中国药典》根据其加工方法不同分为生何首乌 (Polygoni Multiflori Radix) 和制何首乌 (Polygoni Multiflori Radix Preparata)。该综述总结了何首乌中相关蒽醌类化合物的抗癌作用,为探讨何首乌的抗癌作用活性物质基础和作用机制研究奠定基础。方法:依据网络数据库 PubMed,CNKI,重庆维普等相关文献,对近 15 年来关于何首乌中相关蒽醌类化学成分及药理作用等研究成果进行汇总分析。结果:何首乌中相关蒽醌类化合物有 20 种。与其他蓼科植物相比,2015 年版《中国药典》规定的何首乌质量标记物大黄素和大黄素甲醚含量较高。在抗癌作用方面,诱导癌细胞凋亡的有大黄素及其大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚及其大黄素甲醚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、大黄酸;抑制细胞周期的有大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、大黄酸;抑制细胞迁移、侵袭和转移的有大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚及其大黄素甲醚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷;阻断能量代谢者有大黄素、大黄酚、大黄酸;逆转肿瘤多药耐药的有大黄素。结论:何首乌相关蒽醌类化合物具有潜在的抗癌药用价值,其作用机制、成分之间的相互作用等有待深入研究。

[关键词] 何首乌;蒽醌类;抗肿瘤;凋亡;细胞周期;转移;能量代谢

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)18-0196-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191228

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190301.1503.026.html>

[网络出版时间] 2019-03-04 15:53

Anti-cancer Effect of Anthraquinones in Polygoni Multiflori Radix

ZHU Yi^{1,2}, LI Chen², LI Hong-liang², WANG Xuan-bin^{1,2,3*}

- (1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;
2. Shiyan Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China;
3. Biomedical Research Institute, Hubei Key Laboratory of Wudang Characteristic Traditional Chinese Medicine Research, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

[Abstract] **Objective:** Polygoni Multiflori Radix is the drought root of a perennial vine, *Polygonum multiflorum*, which is belong to Polygonaceae. According to *Chinese Pharmacopeia* (edition 2015), its preparations are divided into two types based on the processing: crude Polygoni Multiflori Radix, and processed Polygoni Multiflori Radix Preparata. This study aimed to explore the substantial bases, effect and the mechanisms of anthraquinones in Polygoni Multiflori Radix. **Method:** Based on the literatures retrieved in PubMed, CNKI and Chongqing VIP in past 15 years, the chemical composition, pharmacological effects and mechanisms of

[收稿日期] 20181015(016)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81874356);湖北省卫计委重点项目(WJ2017Z023);湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队计划项目(T201510);湖北省学科建设项目及湖北医药学院重点学科建设项目(2014XKJSXJ18,2018YHKT01);湖北医药学院优秀中青年团队项目(2014CXG03,2014CXZ01)

[第一作者] 朱艺,在读硕士,从事中药抗肿瘤药理学研究,E-mail:137562213@qq.com

[通信作者] *汪选斌,博士,教授,从事中药抗肿瘤药理学研究,E-mail:wangxb@hbm. edu. cn

anthraquinones in *Polygoni Multiflori* were reviewed and summarized. **Result:** There were 20 anthraquinones in *Polygoni Multiflori*. Compared with other *Polygonaceae* plants, there were higher contents of emodin and physcion, both were qualification markers in *Polygoni Multiflori*. In terms of the anti-cancer effect, emodin, emodin-8-*O*- β -*D*-glucoside, aloe-emodin, chrysophanol, physcion, physcion-8-*O*- β -*D*-glucoside and rhein induced cancer cell apoptosis. Emodin, aloe-emodin, chrysophanol, physcion and rhein inhibited cancer cell cycles. Emodin, aloe-emodin, physcion and emodin-8-*O*- β -*D*-glucoside blocked migration, invasion and metastasis. And emodin, chrysophanol and rhein blocked energy metabolism, and emodin reversed multidrug resistance in cancer. **Conclusion:** *Polygoni Multiflori* may play a potential anti-cancer value, and its underlying mechanisms and the interaction between components are worth of further studies.

[**Key words**] *Polygoni Multiflori* Radix; anthraquinones; anti-cancer; apoptosis; cell cycle; metastasis; energy metabolism

何首乌 *Polygonum multiflorum* 是蓼科何首乌属多年生缠绕藤本植物。据李时珍《本草纲目》载,汉武帝时期称为马肝石。唐朝李翱在《何首乌传》记载,有长寿者名叫“何首乌”,因服用该药而延命百岁,子嗣不断,后此药便以老人名字命名^[1]。何首乌又名多花蓼、紫乌藤、夜交藤、赤首乌等,其块根入药(何首乌 *Polygoni Multiflori* Radix, 制何首乌 *Polygoni Multiflori* Radix Praparata)。生何首乌可解毒、消痈,截虐,润肠通便;制何首乌可补肝肾,益精血,乌须发,强筋骨,化浊降脂。现代药理学研究表明,何首乌在阿尔茨海默病、帕金森病、高脂血症、炎症、癌症等疾病中均有潜在的治疗作用^[2-4]。本课题组前期工作也证实,制何首乌抗癌活性与降低肝癌细胞的脂代谢相关,可通过抑制肝癌脂代谢关键转录因子固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP1)而诱导肝癌细胞内源性细胞凋亡^[5];炮制品制何首乌活性成分及药理学活性与何首乌类似^[6]。何首乌中成分复杂,目前发现的多达 131 种^[7]。含有二苯乙烯类、蒽醌类、黄酮类、磷脂类、酚类及鞣质类等化合物^[3,8]。其中蒽醌类(anthraquinones)在多数蓼科植物植物中亦存在。本课题组前期也证实何首乌中蒽醌类成分发挥了抗癌活性^[9-10]。但蒽醌类化合物抗癌活性及机制如何,值得深入探讨。本文通过对近 15 年国内外文献进行综述分析,以期通过总结何首乌中相关蒽醌类化合物抗癌活性研究进展。

1 何首乌中的蒽醌类化合物的化学成分

何首乌中目前已知的蒽醌类化合物多达 20 种,包括蒽醌苷元类、甲基醚类和糖苷类。有文献报道蒽醌类有 21 种,其实是将大黄素甲醚(physcion)的同名 emodin-3-methyl ether 算作另外一种物质^[2]。蒽醌苷元类包括大黄素(emodin),芦荟大黄素(aloe-emodin), 大黄酚(chrysophanol), 大黄酸

(rhein), ω -羟基大黄素(citreorosein), 迷人醇(fallacinol), 2-乙酰大黄素(2-acetyl-emodin), 2-甲氧基-6-乙酰-7-甲基吡咯酮(2-methoxy-6-acetyl-7-methylglucone);甲基醚类包括大黄素甲醚(physcion 或 emodin-3-methyl ether), 1,6-二甲基醚大黄素(1,6-dimethyl ether-emodin), 大黄素-8-甲基醚(emodin-8-methyl ether), ω -羟基大黄素-8-甲基醚(citreorosein-8-methyl ether), 大黄素-6,8-二甲基醚(emodin-6,8-dimethyl ether);蒽醌糖苷类有大黄素-8-*O*- β -*D*-糖苷(emodin-8-*O*- β -*D*-glucoside), 大黄素甲醚-8-*O*- β -*D*-糖苷(physcion-8-*O*- β -*D*-glucoside), 大黄素-3-甲基醚-8-*O*- β -糖苷(emodin-3-methyl ether-8-*O*- β -*D*-glucoside), 大黄素甲醚-8-*O*-(6'-*O*-乙酰基)- β -*D*-糖苷[physcion-8-*O*-(6'-*O*-acetyl)- β -*D*-glucoside], 大黄酚-8-*O*- β -*D*-糖苷(chrysophanol-8-*O*- β -*D*-glucoside), 6-甲氧基-2-乙酰基-3-甲基-1,4-萘醌-8-*O*- β -*D*-糖苷(6-methoxyl-2-acetyl-3-methyl-1,4-naphthoquinone-8-*O*- β -*D*-glucoside)^[2]。与其他蓼科植物比较^[11],2015 年版《中国药典》的何首乌质量标记物大黄素和大黄素甲醚含量较高(表 1)。本课题组和其他研究者前期研究也表明,武当山野生及其他市售何首乌中大黄素质量分数 0.66% ~ 1.52%, 大黄素甲醚 0.08% ~ 0.245%^[12];蒽醌类成分含量因产地、采收时间、人工栽培、炮制等差异而变化^[13-14];本课题组还发现何首乌中相关蒽醌类化合物是抗癌主要活性成分^[9-10],且何首乌中二苯乙烯类和鞣质类对蒽醌类抗癌活性有相互作用^[6]。

2 蒽醌类化合物的抗癌作用

癌症之所以快速增殖、易复发转移,与其主要特征(hallmark)关系密切,包括持续增殖的信号、逃避生长抑制因子、抵抗细胞死亡、使其能够无限

表 1 部分蓼科植物中主要蒽醌类的含量比较

Table 1 Comparison of main contents of anthraquinone in Polygonaceae plants							%
含量/%	大黄素	芦荟大黄素	大黄酸	大黄酚	大黄素甲醚	大黄素 -8-O-β-D- 葡萄糖苷	大黄素甲醚 -8-O-β-D- 葡萄糖苷
何首乌	0 ~ 1. 52 ^[12, 15-17]	—	0. 03 ^[18]	0 ~ 0. 01 ^[18-19]	0. 08 ~ 0. 62 ^[12, 17-19]	0. 1 ~ 0. 5 ^[17, 20]	0 ~ 0. 2 ^[17, 18]
大黄	0. 01 ~ 0. 1 ^[19, 21-22]	0. 07 ~ 0. 1 ^[21-22]	0. 17 ~ 0. 28 ^[21-22]	0. 08 ~ 0. 36 ^[19, 22]	0. 1 ~ 0. 39 ^[21-22]	0. 18 ^[23]	—
决明子	0. 005 ~ 0. 1 ^[24-25]	0 ~ 1. 5 ^[26]	0. 06 ~ 0. 3 ^[24-25]	0. 017 ~ 0. 2 ^[25-26]	0. 01 ~ 0. 3 ^[24-25]	—	—
虎杖	0. 03 ~ 0. 1 ^[27]	—	0. 27 ~ 0. 39 ^[27]	0 ~ 0. 08 ^[28]	0. 03 ~ 0. 22 ^[27]	0. 25 ^[29]	—

复制、诱导血管生成、激活肿瘤侵袭性和转移性、逃避免疫破坏、促进肿瘤炎症反应、基因的不稳定和突变、解除对细胞的能量限制等^[30]。按照肿瘤的主要特征对蒽醌类化合物抗癌活性进行分类,以利于从机制了解其抗癌作用(表 2)。

2.1 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是程序性的细胞死亡,是指细胞在一定的生理或病理条件下,受内在遗传机制调控自动结束生命的进程。此过程伴随着一系列的细胞形态学改变,包括染色质集聚,DNA-断裂,细胞固缩,细胞核崩溃等^[31]。诱导细胞凋亡来杀死癌细胞是治疗癌症的重要途径之一。

CUI 等^[32]发现大黄素, Lee 等^[33]发现芦荟大黄素均能提高癌细胞 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白相关蛋白 X (Bax) 与 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白 (Bcl-2) 比值,促进细胞色素 C (cyto-C) 向胞质溶胶的流出,引起线粒体膜电位($\Delta\Psi$)的下降^[97]。大黄素还可激活死亡受体 (Fas), 死亡受体配体 (FasL), 半胱天冬氨酸蛋白酶-8 (Caspase-8) 和活化 BH3 结构域促凋亡蛋白 (tBid), 引起死亡受体凋亡信号,也能有效抑制蛋白激酶 B (Akt) 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 的磷酸化,促进丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38) 的磷酸化^[32]。LI 等^[34]在研究中发现大黄素通过上调 FasL 基因表达,促进肺腺癌 A549 细胞凋亡,通过下调禽病毒骨髓细胞瘤病同源基因 (c-Myc) 癌基因表达,使 A549 细胞损伤修复失效。以上均表明大黄素可调节细胞凋亡相关基因的表达,从而诱导癌细胞生长抑制和凋亡。大黄酸亦被认为具有很高的抗肿瘤药物的潜力,能抑制细胞增殖并触发线粒体相关或内质网 (ER) 应激依赖的凋亡过程^[35]。在外源性途径中大黄酸可升高 Fas 和其配体 FasL 的水平,增加可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNFR I) 和 sTNFR II 的产量,抑制配体肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 配体的表达;在内源性途径中,大黄酸则同上述大黄素,芦荟大黄素一样诱导 cyto-C 从线粒体释放至胞质溶胶,降低了 Bcl-2 和 Bcl-xl 的表达,增加了 Bax 和

Bcl-2 同源拮抗因子 (Bak) 的表达;抑癌基因 p53 凋亡上调因子 (PUMA) 蛋白具有强大的促凋亡功能,可结合抗凋亡蛋白如 Bcl-2 和 Bcl-xl,并可直接激活 Bax;凋亡酶激活因子 1 (Apaf-1) 与 cyto-C, ATP/dATP 和促凋亡蛋白-9 (pro-Caspase-9) 结合形成凋亡激活复合物,从而激活凋亡蛋白半胱天冬氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9), 大黄酸可以提高 PUMA 和 Apaf-1 的活性,也能激活凋亡蛋白 Caspase-1, Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 和 Caspase-12;由于上述凋亡蛋白分别属于外源性凋亡和内源性凋亡途径,因此得出大黄酸可诱导细胞外源性和/或内源性途径凋亡^[36]。

2.2 抑制细胞周期 近年来有研究表明大黄素^[37]和芦荟大黄素^[38]可以阻滞结肠癌细胞于 G₂/M 期,抑制细胞周期蛋白 (Cyclin) B₁,从而抑制细胞增殖。相关研究均发现大黄素可在 G₀/G₁ 期阻滞癌细胞,且大黄素是通过降低周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2), Cyclin E 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 21 (p21) 表达水平,从而抑制细胞分裂周期^[39-40]。NI 等^[41]发现大黄酚处理的人肺癌 A549 细胞在细胞周期 S 期积累,并在体外以剂量和时间依赖性方式发生坏死,且大黄酚是通过调节 Cyclin D, CDK2 和胸苷酸合成酶途径抑制了 A549 细胞的 S 期活动,从而致使 A549 细胞的凋亡。

SHI 等^[84]用噻唑蓝 (MTT) 比色法和流式细胞术研究大黄酸对人肝癌 BEL-7402 细胞增殖的抑制作用时发现,大黄酸还可通过下调癌基因 c-Myc 和通过 Caspase 依赖性途径的细胞凋亡来阻滞细胞周期。

2.3 抑制细胞迁移、侵袭、转移 肿瘤细胞的迁移、侵袭、转移主要受到细胞黏附、细胞外基质 (ECM) 降解、肿瘤转移基因、肿瘤微环境和血管生成的影响,大黄素可以通过以上各方面来抑制肿瘤细胞的迁移侵袭和转移。E-钙黏蛋白和 Slug 蛋白与多种恶性肿瘤迁移和侵袭相关, E-钙黏蛋白表达下调可

表 2 何首乌中相关蒽醌类化合物的抗癌机制

Table 2 Anti-tumor mechanisms of anthraquinones in Polygoni Multiflori Radix

蒽醌类化合物	抗癌作用	抗癌机制
大黄素	诱导细胞凋亡	①FasL ↑ ^[34] , c-Myc ↓ ^[42-43] ; ②PI3K/Akt ↓ ^[32, 44-45] , ERK ↓ ^[32, 46] , p38 ↓ ^[32] ; ③Bax/Bcl-2 ^[47-49] , Caspase-3 ↑ ^[49-50] , Caspase-9 ↑ ^[49, 51] , cyto-C 和 AIF ↑ ^[49] ;④活性氧簇 ROS ↑和线粒体膜电位 ΔΨ ↓ ^[52]
	抑制细胞周期	Cyclin D ↓ ^[39, 43, 53] , Cyclin E ↓ ^[39, 54-55] , CDK2 ↓ ^[54-55] , p21 ↓ ^[53, 55-56]
	抑制细胞迁移, 侵袭、转移	①MMP-2, MMP-9 ↓ ^[43, 57-58] , uPA 和 uPAR ↓ ^[58] ;②G 蛋白偶联受体 CXCR4 ↓ ^[59-60]
	阻断能量代谢	①局部黏着斑激酶 FAK, 整合蛋白 β ₁ , p-FAK ↓, 焦点黏合复合体 FAC 蛋白 ↓ ^[61] ; ②脂肪酸合成酶 FASN ↓ ^[62] , 固醇调节元件结合蛋白 1SREBP1 ↓ ^[10]
	逆转多药耐药性	ROS ↑, 多药耐药相关蛋白 1 MRP1 ↓ ^[63]
芦荟大黄素	诱导细胞凋亡	①钙蛋白酶 2CAPN2 和泛素蛋白连接酶 UBE3A ↓ ^[64] ;②Caspases-9 和 Caspases-6 ↑, 小 G 蛋白 RhoB ↓ ^[38]
	抑制细胞周期	Cyclin B ₁ ↓ ^[38] , Cyclin D ₁ ↓ ^[65]
	抑制细胞迁移、侵袭、转移	①MMP-2, MMP-9 ↓ ^[66-67] , 转谷氨酰胺酶 2 TG2 ↑ ^[68] ;②蛋白激酶 B/雷帕霉素靶体蛋白 (Akt/mTOR) ↓ ^[69-70] , YB-1, 人类表皮生长因子受体 2HER-2 ↓ ^[70]
大黄酚	诱导细胞凋亡	①ERK1/2, Akt ↑ ^[71] ;②线粒体膜电位 ^[72] 和 ATP ↓, ROS ↑ ^[41]
	抑制细胞周期	Cyclin D 和 Cyclin E ↓ ^[41, 73] , CDK2 和胸苷酸合酶 ↓ ^[41]
	阻断能量代谢	SREBPs ↓ ^[74]
大黄素甲醚	诱导细胞凋亡	①ROS ↑ ^[75] , 腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK ↑ ^[76] ;②腺苷酸活化蛋白激酶/缺氧诱导因子-1α (AMPK/HIF-1α) ↑, 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 EMMPRIN ↓ ^[77]
	抑制细胞周期	同源异形盒基因 HOXA5 ↓, Cyclin D ₁ ↓ ^[78]
	抑制细胞迁移、侵袭、转移	活性氧簇/腺苷酸活化蛋白激酶/丝氨酸蛋白激酶 (ROS/AMPK/gsk3β) ↑, SOX2 ↓ ^[79]
	阻断能量代谢	SREBP1 ↓ ^[10]
大黄酸	诱导细胞凋亡	①cleaved Caspase-3 ↑ ^[80-83] , cleaved Caspase-3 ↑ ^[81-83] , Cleaved Caspase-9 ↑ ^[81-83] ; ②Bcl-2, 线粒体膜电位 ↓ ^[81-82] , cyto-C 和 Bax/Bcl-2 ↑ ^[81, 83]
	抑制细胞周期	c-Myc ↓ ^[84] , Cyclin E ↑和 Cyclin A ↓ ^[81]
	抑制细胞迁移、侵袭、转移	MMPs, Rac1/ROS/MAPK/AP-1 ↓ ^[85]
	阻断能量代谢	SREBP1 ↓ ^[10]
大黄素-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	诱导细胞凋亡	Bax/Bcl-2 ↑, cleaved caspase-3, Cleaved Caspase-9 ↑ ^[86]
大黄素甲醚-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	诱导细胞凋亡	①Bax/Bcl-2 ↑, MMP, Caspase-9 ↓, cyto-C ↑, 凋亡抑制蛋白 (survivin) ↓, 第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶及张力蛋白基因 (PTEN) ↑, p-Akt, 磷酸化丝氨酸蛋白激酶 (p-GSK3β) 和小分子非编码 RNA (miR-21) ↓ ^[87] ; ②丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (PIMI) ↓ ^[88]
	抑制细胞迁移、侵袭、转移	①AMPK/mTOR ↑, S 期激酶相关蛋白 (Skp2) ↓ ^[89] ;②AMPK ↑, DNA 甲基转移酶 (DNMT1) 和 DNA 结合蛋白 Sp1 ↓ ^[90]

注: ↑. 上调; ↓. 下调。

增强癌细胞的侵袭和转移, Slug 蛋白可抑制 E-钙黏蛋白靶基因的转录, 从而下调 E-钙黏蛋白; 高俊霞等^[91]在体外培养人肝癌 HepG2 细胞并用大黄素处理后, 发现大黄素增强了 E-钙黏蛋白的表达且抑制了 Slug 蛋白的表达, 进而抑制了 HepG2 细胞迁移和侵袭能力。蛋白水解酶在癌症侵袭和转移过程中发挥重要作用, 其成员基质金属蛋白酶-2, 9 (MMP-2, MMP-9) 和尿激酶型纤溶酶原激活因子 (uPA) 通过降解 ECM 和基底膜 (BM) 以促进癌细胞的侵袭和

迁移^[92]; 而促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路与通过 ECM 降解的癌细胞的侵袭和迁移有关, ERK 和 p38 也是癌症中 MMP-2, MMP-9 和 uPA 调控的 MAPK 通路的重要成员^[58]。SUN 等^[58]发现大黄素通过下调 MMP-2, MMP-9, uPA, 尿激酶型纤溶酶原激活因子受体 (uPAR), p38 和 ERK1/2 的表达, 降低 p38 和 ERK 的活性, 从而抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的侵袭和迁移。

上皮-间质转化 (EMT) 是一种细胞形态发生

变化的至关重要的过程,被认为是转移的初始阶段的重要机制,肿瘤微环境中的 TNF- α ,转化生长因子- β (TGF- β),白细胞介素-6(IL-6),成纤维细胞生长因子(FGF)和表皮生长因子(EGF)等信号可触发 EMT。大黄素处理后显著抑制了癌细胞内 EMT 相关蛋白的表达,进而抑制了癌细胞的增殖,迁移和侵袭^[93-95]。表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌倾向于侵袭性、高度转移性,Y 盒结合蛋白-1(YB-1)是一种参与转录和翻译的多功能蛋白,YB-1 高表达促进细胞增殖并抑制细胞凋亡、肿瘤侵袭和转移以及血管生成,YB-1 还可以通过 EMT 调节促进癌细胞的侵袭和转移。MA 等^[70]在研究中发现芦荟大黄素能抑制 YB-1 的表达,进一步抑制人类表皮生长因子受体-2(HER-2)的表达,还可以通过抑制 EMT 抑制肿瘤转移和肿瘤干细胞,体内研究也证实了芦荟大黄素对人 HER-2 过表达乳腺癌细胞裸鼠具有抗肿瘤活性。性别决定域家族基因 2(SOX2)编码 317 个氨基酸组成的蛋白质,属于转录因子 SOX(SRY 相关高迁移率族盒)家族,SOX2 参与多种人类恶性肿瘤的生物学行为,包括增殖、凋亡,SOX2 的过表达则会增强癌细胞的侵袭和转移。HAN 等^[79]在研究大黄素甲醚抑制体外人结直肠癌细胞的转移潜能时,用靶向 SOX2 和 SOX2 过表达质粒的 shRNA 调节细胞中转录因子 SOX2 的表达水平,发现大黄素甲醚抑制了 SOX2 的表达,且对细胞的黏附、迁移和侵袭有剂量依赖性的抑制作用。

2.4 阻断能量代谢 代谢重编程是癌症的标志。肿瘤生长信号调节葡萄糖、谷氨酰胺和脂质代谢,以满足快速增殖肿瘤细胞的生物能学和生物合成需求。控制能量代谢则可有效抑制肿瘤细胞过度生长,AMP 激活蛋白激酶(AMPK)被认为是调节能量稳态的关键信号蛋白,SONG 等^[96]发现大黄素通过抑制细胞中关键的葡萄糖生成基因如磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶的表达来抑制葡萄糖的产生,还可以通过抑制线粒体呼吸复合物 I 活性而激活 AMPK,从而导致活性氧和钙调蛋白依赖性蛋白激酶活性的增加,进而调节体内葡萄糖稳态。越来越多的证据表明,固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)是控制脂质代谢的主要转录因子,是致癌信号与肿瘤代谢之间的重要联系^[97]。LI 等^[74]在研究大黄素对人肝癌 Huh-7 细胞 SREBPs mRNA 表达和脂质代谢的影响时,发现大黄素对 SREBPs 启动子活性有明显的剂量依赖性抑制作用,降低了细胞内胆固醇和甘油三酯水平,大黄素还对 SREBPs

靶基因的 mRNA 表达有明显的下调作用,大黄素可能通过抑制 SREBPs 靶基因的 mRNA 表达来改善脂质代谢,从而减轻细胞内脂质积累。本课题组前期也发现何首乌中相关蒽醌类化合物是抗癌主要活性成分。其中大黄素、大黄酸、大黄素甲醚对 SREBP1 有抑制作用^[9-10]。此外,脂肪酸合酶(FASN)是一种重要的合成代谢酶,在结肠癌的发生发展中起着重要作用,FASN 的高表达被认为是结肠癌治疗的一个有前途的分子靶点,为了探讨大黄素对人结肠癌细胞 FASN 表达及其酶活性的影响,Lee 等^[62]发现人结肠癌 HCT116 细胞 FASN 蛋白表达水平高于人结肠癌 SW480,SNU-C2A 和 SNU-C5 细胞,而大黄素对人结肠癌细胞 FASN 蛋白表达有明显的下调作用,还抑制了细胞内 FASN 酶活性,降低细胞内游离脂肪酸水平,这些结果表明大黄素调节的细胞生长和凋亡是通过抑制 FASN 介导的,并为结肠癌治疗提供分子基础。

2.5 其他作用 大黄素还可通过提高机体的免疫功能而发挥其独特治疗作用,其抗肿瘤作用可能与提高机体的免疫力有关^[98]。肿瘤细胞的多药耐药(MDR)是化疗的重大障碍之一,大黄素能够逆转肿瘤细胞的多药耐药性^[99]。FU 等^[100]在实验中发现乳腺癌 MCF-7/Adr 细胞对阿霉素和顺铂分别具有 21 倍和 11 倍的基线耐药性,当 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的大黄素分别加入到细胞培养物中时,MCF-7/Adr 细胞对阿霉素的耐药性从 21 倍降低到 2.86 倍,顺铂从 11 倍降低到 1.79 倍。且高质量浓度的大黄素作用的降低趋势更加明显。CHEN 等^[101]同样研究发现大黄素对人白血病阿霉素耐药株 HL-60/ADR 细胞的多药耐药性有逆转作用,可能是通过降低耐药相关基因的表达水平,增加化疗药物的细胞内积聚,激活凋亡通路等方面;大黄素还可通过下调转录因子蛋白家族(NF- κ B 基因)的表达增强胰腺癌耐药细胞株 Bxpc-3/Gem 对吉西他滨的敏感性^[102]。

3 讨论

何首乌中的蒽醌类化合物的抗癌活性已经引起重视。抗肿瘤机制和药理活性逐渐被阐明,即通过诱导细胞凋亡,抑制细胞周期,抑制细胞迁移侵袭转移等方面在多种肿瘤细胞系及体内移植瘤模型中发挥抗肿瘤效应,但其机制仍有待进一步的探索。如针对肿瘤十大特征上,仅有诱导细胞凋亡、抑制细胞周期、抑制细胞迁移和侵袭及转移、阻断能量代谢、提高免疫功能、逆转耐药等 6 个方面。且在阻断能

量代谢方面仅有少量研究和文献报道^[5, 10], 相信随着研究深入, 会不断有新的机制被发现; 此外, 何首乌现有发现的 20 种蒽醌类化合物中, 仅有 7 种被报道具有抗肿瘤活性。本课题组前期对 6 种常见的蒽醌类化合物大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、大黄素-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、大黄酚抑制 SREBP1 活性筛选中, 不仅发现对肝癌细胞的抑制作用强弱有差异, 其顺序为大黄素 > 大黄酸 > 芦荟大黄素 > 大黄素甲醚 > 大黄素-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷 > 大黄酚。而且仅大黄素甲醚、大黄素和大黄酸对 SREBP1 有抑制作用^[9, 10]。由于何首乌中化合物多达 131 种^[7], 蒽醌类达 20 种^[2], 其他蒽醌类化合物是否有抗癌活性以及作用强弱, 蒽醌类化合物之间、蒽醌类与其他化合物之间有无相互作用, 值得深入探讨; 最后, 在抗肿瘤机制方面, 随着人们对肿瘤特征 (hallmark) 认识的深化, 有些新的肿瘤特征会被发现, 如现在又提出了肿瘤干细胞学说。认为肿瘤之所以难治, 原因之一是由于有少量存在的肿瘤干细胞, 具有多向分化、自我更新潜能, 对肿瘤的发生、耐药、转移和复发有密切关系。目前已有研究提及天然产物大黄素能够抑制脑多形性胶质母细胞瘤干细胞 (glioblastoma multiforme stem cell)^[103], 胆囊癌干细胞样侧群细胞 (side population) 的干性^[104]。但肿瘤干细胞/侧群细胞是否是肿瘤的一个新的特征尚在研究之中, 大黄素和其他何首乌相关蒽醌类化合物对肿瘤干细胞是否能够有效抑制、抑制机制如何, 值得深入探讨。

[参考文献]

[1]

李时珍. 本草纲目[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 1054-1058.

[2]

LIN L, NI B, LIN H, et al. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: a review [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 159: 158-183.

[3]

LIANG L, XU J, ZHOU W W, et al. Integrating targeted and untargeted metabolomics to investigate the processing chemistry of *Polygoni Multiflori Radix* [J]. Front Pharmacol, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00934.

[4]

WANG Y Y, LI J, WU Z R, et al. Insights into the molecular mechanisms of *Polygonum multiflorum* Thunb induced liver injury: a computational systems toxicology approach [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38 (5): 719-732.

[5]

LI H, XIANG L, YANG N, et al. Zhiheshouwu ethanol extract induces intrinsic apoptosis and reduces

unsaturated fatty acids via SREBP1 pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 119: 169-175.

[6]

LI H, WANG X, LIU Y, et al. Hepatoprotection and hepatotoxicity of Heshouwu, a Chinese medicinal herb: context of the paradoxical effect [J]. Food Chem Toxicol, 2017, 108 (Pt B): 407-418.

[7]

WANG L, SANG M, LIU E, et al. Rapid profiling and pharmacokinetic studies of major compounds in crude extract from *Polygonum multiflorum* by UHPLC-Q-TOF-MS and UPLC-MS/MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 140: 45-61.

[8]

ZHANG M, LIN L, LIN H, et al. Interpretation the hepatotoxicity based on pharmacokinetics investigated through oral administrated different extraction parts of *Polygonum multiflorum* on rats [J]. Front Pharmacol, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00505.

[9]

杨念, 向龙超, 曹风军, 等. 大黄素对肿瘤转移作用及机制的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2016, 6(3): 173-177.

[10]

杨念, 曹风军, 霍剑伟, 等. 基于 SREBP1 的制何首乌抗肝癌脂代谢蒽醌类活性成分的筛选 [J]. 湖北医药学院学报, 2018, 37(2): 156-160.

[11]

王亦君, 冯舒涵, 程锦堂, 等. 大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 227-234.

[12]

LI H, CAO S, WANG X, et al. Quality evaluation of Heshouwu, a Taoist medicine in Wudang, China [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2317-2323.

[13]

冯艳果, 杨玉娟, 曹树强, 等. 何首乌产地、采收时间、栽培、炮制及其与质量关系研究进展 [J]. 山东化工, 2015, 44(10): 48-50.

[14]

苏晓, 冯伟红, 李娆娆, 等. 不同产地加工方法对何首乌饮片质量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 18-23.

[15]

张彩云. 基于植物代谢组学技术的何首乌质量评价研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016.

[16]

王志伟, 闫慧娇, 陈跃, 等. 氢核磁共振法测定何首乌中大黄素和大黄素甲醚的含量 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(12): 2163-2167.

[17]

罗定强, 刘越, 王国海, 等. 何首乌与制何首乌的质量分析 [J]. 中药材, 2016, 39(10): 2422-2425.

[18]

罗益远, 刘娟秀, 刘训红, 等. 胶束电动毛细管电泳同时测定何首乌中 7 种指标成分含量的研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(9): 802-807.

[19]

周嘉裕, 汤佳, 廖海, 等. 大黄、何首乌中大黄素和大黄酚的提取与含量测定 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1056-1057.

• 201 •

[20] 罗益远, 刘娟秀, 刘廷, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定何首乌中二苯乙烯、蒽醌、黄酮及酚酸类成分[J]. 质谱学报, 2016, 37(4):327-335.

[21] 刘远平, 陈粟. 不同产地药用大黄中 5 种游离蒽醌的含量测定[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(15):42-44.

[22] 窦志华, 曹瑞, 卞理, 等. 正交试验法优选大黄中蒽醌类成分提取工艺[J]. 中草药, 2018, 49(14):3279-3286.

[23] 田国芳, 张村, 李丽, 等. 大黄 5 种炮制品中芦荟大黄素-3-CH₂-O- β -D-葡萄糖苷和大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷变化规律[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(18):2437-2439.

[24] 包敏, 唐小鹏, 朱跃芳, 等. 一测多评法测定决明子中 5 种蒽醌类成分的含量[J]. 中南药学, 2018, 16(9):1287-1291.

[25] 马丽娟, 许虎, 韩乐, 等. 高效液相色谱法分析市售决明子药材的蒽醌化合物[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(22):2266-2270.

[26] 杨霞, 冯锋, 刘荔贞, 等. 高效毛细管电泳-紫外检测法同时检测决明子中 5 种蒽醌类化合物[J]. 分析试验室, 2018, 37(7):755-759.

[27] 孙兰凤. 虎杖药材中蒽醌衍生物及其苷类成分的测定探讨[J]. 中外医疗, 2017, 36(16):175-176, 179.

[28] 刘慧文, 王国凯, 储宣宁, 等. 不同产地虎杖 HPLC 指纹图谱及 6 种成分含量测定[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(3):13-17.

[29] 李建忠, 朱文学. RP-HPLC 法测定虎杖中大黄素的含量[J]. 甘肃科技, 2003, 19(12):116-117.

[30] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5):646-674.

[31] Mishra A P, Salehi B, Sharifi-Rad M, et al. Programmed cell death, from a cancer perspective: an overview[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(3):281-295.

[32] CUI Y, LU P, SONG G, et al. Involvement of PI3K/Akt, ERK and p38 signaling pathways in emodin-mediated extrinsic and intrinsic human hepatoblastoma cell apoptosis[J]. Food Chem Toxicol, 2016, 92:26-37.

[33] Lee H Z, Hsu S L, LIU M C, et al. Effects and mechanisms of aloe-emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 431(3):287-295.

[34] LI W Y, Ng Y F, ZHANG H, et al. Emodin elicits cytotoxicity in human lung adenocarcinoma A549 cells through inducing apoptosis[J]. Inflammopharmacology, 2014, 22(2):127-134.

[35] HUANG C H, CHAN W H. Rhein induces oxidative stress and apoptosis in mouse blastocysts and has immunotoxic effects during embryonic development[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9):2018.

[36] SUN H, LUO G, CHEN D, et al. A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism of action of rhein, an active anthraquinone ingredient[J]. Front Pharmacol, 2016, 7:247.

[37] LU Y, ZHANG J, QIAN J. The effect of emodin on VEGF receptors in human colon cancer cells[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2008, 23(2):222-228.

[38] Suboj P, Babykutty S, Srinivas P, et al. Aloe emodin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis via activation of caspase-6 in human colon cancer cells[J]. Pharmacology, 2012, 89(1/2):91-98.

[39] WANG Y, YU H, ZHANG J, et al. Anti-tumor effect of emodin on gynecological cancer cells[J]. Cell Oncol(Dordr), 2015, 38(5):353-363.

[40] 张凯亮, 焦康礼, 朱玉娟, 等. 大黄素抑制人口腔鳞癌细胞 Tca8113 增殖及细胞周期进程的实验研究[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(5):665-670.

[41] NI C H, YU C S, LU H F, et al. Chrysophanol-induced cell death (necrosis) in human lung cancer A549 cells is mediated through increasing reactive oxygen species and decreasing the level of mitochondrial membrane potential[J]. Environ Toxicol, 2014, 29(7):740-749.

[42] LIAN X L, HU J D, ZHENG Z H, et al. Effects of emodin on apoptosis and cell cycle related genes in U937 cells[J]. J Exp Hematol, 2014, 22(6):1535-1539.

[43] GU J, CUI C F, YANG L, et al. Emodin inhibits colon cancer cell invasion and migration by suppressing epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Oncol Res, 2018, 27(2):193-202.

[44] LIN W, ZHONG M, YIN H, et al. Emodin induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis through MAPK and PI3K/Akt signaling pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. Oncol Rep, 2016, 36(2):961-967.

[45] MA Q, DING Y, WU Z, et al. Antitumor effects of emodin in CACO-2 human colon carcinoma cells are mediated via apoptosis, cell cycle arrest and downregulation of PI3K/Akt signalling pathway[J]. J Buon, 2018, 23(3):587-591.

[46] TANG Q, WU J, ZHENG F, et al. Emodin increases expression of insulin-like growth factor binding protein 1 through activation of MEK/ERK/AMPK α and interaction of PPAR γ and Sp1 in lung cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(1):339-357.

[47] WANG X, LI L, GUAN R, et al. Emodin inhibits ATP-induced proliferation and migration by suppressing P2Y receptors in human lung adenocarcinoma cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(4):1337-1351.

[48] 关波, 张松, 郭舜, 等. 大黄素抑制胃癌细胞糖酵解并促进凋亡[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(13):2437-2441.

[49] MA Y S, WENG S W, LIN M W, et al. Antitumor effects of emodin on LS1034 human colon cancer cells *in vitro* and *in vivo*: roles of apoptotic cell death and LS1034 tumor xenografts model [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(5):1271-1278.

[50] 熊思敏, 张金晓, 康玮, 等. 大黄素诱导人肝癌 HepG2 细胞线粒体凋亡作用研究[J]. 药物评价研究, 2018, 41(5):773-779.

[51] LIN Y, CHEN W, WANG Z, et al. Emodin promotes the arrest of human lymphoma Raji cell proliferation through the UHRF1 DNMT3A Np73 pathways[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5):6544-6551.

[52] 刘德明, 周春燕, 吴嘉思, 等. 大黄素通过线粒体通路诱导 HepG2 细胞凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3):104-108.

[53] Thacker P C, Karunakaran D. Curcumin and emodin down-regulate TGF- β signaling pathway in human cervical cancer cells [J]. PLoS One, 2017, 10(3):e0120045.

[54] DONG X, NI B, FU J, et al. Emodin induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepaRG cells via the mitochondrial caspase dependent pathway [J]. Oncol Rep, 2018, 40(4):1985-1993.

[55] ZHANG K, JIAO K, ZHU Y, et al. Effect of emodin on proliferation and cell cycle of human oral squamous carcinoma Tca8113 cells *in vitro* [J]. J Southern Med Univ, 2015, 35(5):665-670.

[56] ZU C, QIN G, YANG C, et al. Low dose emodin induces tumor senescence for boosting breast cancer chemotherapy via silencing NRARP [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(4):973-978.

[57] SONG X, ZHOU X, QIN Y, et al. Emodin inhibits epithelial mesenchymal transition and metastasis of triple negative breast cancer via antagonism of CC chemokine ligand 5 secreted from adipocytes[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(1):579-588.

[58] SUN Y, WANG X, ZHOU Q, et al. Inhibitory effect of emodin on migration, invasion and metastasis of human breast cancer MDA-MB-231 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Oncol Rep, 2015, 33(1):338-346.

[59] Shrimali D, Shanmugam M K, Kumar A P, et al. Targeted abrogation of diverse signal transduction cascades by emodin for the treatment of inflammatory disorders and cancer[J]. Cancer Lett, 2013, 341(2):139-149.

[60] Manu K A, Shanmugam M K, Ong T H, et al. Emodin suppresses migration and invasion through the modulation of CXCR4 expression in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e57015.

[61] HUANG Q, SHEN H M, SHUI G, et al. Emodin inhibits tumor cell adhesion through disruption of the membrane lipid Raft-associated integrin signaling pathway[J]. Cancer Res, 2006, 66(11):5807-5815.

[62] Lee K H, Lee M S, Cha E Y, et al. Inhibitory effect of emodin on fatty acid synthase, colon cancer proliferation and apoptosis [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4):2163-2173.

[63] MA J, YANG J, WANG C, et al. Emodin augments cisplatin cytotoxicity in platinum-resistant ovarian cancer cells via ROS-dependent MRP1 downregulation [J]. Biomed Res Int, 2014, doi: 10.1155/2014/107671.

[64] Jeon W, Jeon Y K, Nam M J. Apoptosis by aloe-emodin is mediated through down-regulation of calpain-2 and ubiquitin-protein ligase E3A in human hepatoma Huh-7 cells[J]. Cell Biol Int, 2012, 36(2):163-167.

[65] ZHANG J, GUO L, ZHANG Q, et al. Aloe emodin suppresses EGF induced neoplastic cell transformation by inhibiting the ERK/MSK1 and Akt/GSK3 β signaling pathways [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6):5215-5220.

[66] CHEN Y Y, Chiang S Y, LIN J G, et al. Emodin, aloe-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9[J]. Int J Oncol, 2010, 36(5):1113-1120.

[67] Suboj P, Babykutty S, Valiyaparambil G D R, et al. Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF- κ B[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 45(5):581-591.

[68] Tabolacci C, Lentini A, Mattioli P, et al. Antitumor properties of aloe-emodin and induction of transglutaminase 2 activity in B16-F10 melanoma cells [J]. Life Sci, 2010, 87(9/10):316-324.

[69] DOU F, LIU Y, LIU L, et al. Aloe-emodin ameliorates renal fibrosis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Rejuvenation Res, 2018, doi: 10.1089/rej.2018.2104.

[70]

MA J W, HUNG C M, LIN Y C, et al. Aloe-emodin inhibits HER-2 expression through the downregulation of Y-box binding protein-1 in HER-2-overexpressing human breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 58915-58930.

[71]

Lim W, YANG C, Bazer F W, et al. Chrysophanol induces apoptosis of choriocarcinoma through regulation of ROS and the Akt and ERK1/2 pathways[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(2):331-339.

[72]

Lim W, AN Y, YANG C, et al. Chrysophanol induces cell death and inhibits invasiveness via mitochondrial calcium overload in ovarian cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(12):10216-10227.

[73]

REN L, LI Z, DAI C, et al. Chrysophanol inhibits proliferation and induces apoptosis through NF- κ B/cyclin D₁ and NF- κ B/Bcl-2 signaling cascade in breast cancer cell lines[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 4376-4382.

[74]

LI J M, DING L L, SONG B L, et al. Effects of chrysophanol on expression of SREBPs and lipid metabolism in Huh-7 cells[J]. Acta Pharm Sin, 2015, 50(2):174-179.

[75]

PANG M J, YANG Z, ZHANG X L, et al. Physcion, a naturally occurring anthraquinone derivative, induces apoptosis and autophagy in human nasopharyngeal carcinoma[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(12): 1623-1640.

[76]

XIONG Y, REN L, WANG Z, et al. Anti-proliferative effect of physcion on human gastric cell line via inducing ROS-dependent apoptosis[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(2):537-543.

[77]

CHEN X, GAO H, HAN Y, et al. Physcion induces mitochondria-driven apoptosis in colorectal cancer cells via downregulating EMMPRIN[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 764:124-133.

[78]

GAO F, LIU W, GUO Q, et al. Physcion blocks cell cycle and induces apoptosis in human B cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells by downregulating HOXA5[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94:850-857.

[79]

HAN Y T, CHEN X H, GAO H, et al. Physcion inhibits the metastatic potential of human colorectal cancer SW620 cells *in vitro* by suppressing the transcription factor SOX2[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(2):264-275.

[80]

Heo S K, Noh E K, Kim J Y, et al. Rhein augments ATRA-induced differentiation of acute promyelocytic leukemia cells[J]. Phytomedicine, 2018, 49:66-74.

[81]

YOU L, DONG X, YIN X, et al. Rhein induces cell death in HepaRG cells through cell cycle arrest and apoptotic pathway[J]. Int J Mol Sci, 2018, doi: 10.3390/ijms19041060.

[82]

LI Y, XU Y, LEI B, et al. Rhein induces apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells via an intrinsic mitochondrial pathway[J]. Braz J Med Biol Res, 2012, 45(11):1052-1059.

[83]

LAI W W, YANG J S, LAI K C, et al. Rhein induced apoptosis through the endoplasmic reticulum stress, Caspase- and mitochondria-dependent pathways in SCC-4 human tongue squamous cancer cells[J]. In Vivo, 2009, 23(2):309-316.

[84]

SHI P, HUANG Z, CHEN G. Rhein induces apoptosis and cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells[J]. Am J Chin Med, 2008, 36(4): 805-813.

[85]

ZHOU G, PENG F, ZHONG Y, et al. Rhein suppresses matrix metalloproteinase production by regulating the Rac1/ROS/MAPK/AP-1 pathway in human ovarian carcinoma cells[J]. Int J Oncol, 2017, 50(3):933-941.

[86]

LIU S. Effects of emodin-8-*O*- β -D-glucoside on cell apoptosis and expression of Bcl-2/Bax in cervical cancer SKOV3 cells[J]. Natl Med J China, 2015, 95(43): 3541-3544.

[87]

LIU M D, XIONG S J, TAN F, et al. Physcion 8-*O*- β -glucopyranoside induces mitochondria-dependent apoptosis of human oral squamous cell carcinoma cells via suppressing survivin expression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(5):687-697.

[88]

WANG Q, JIANG Y, GUO R, et al. Physcion 8-*O*- β -glucopyranoside suppresses tumor growth of Hepatocellular carcinoma by downregulating PIM1[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92:451-458.

[89]

LI W, LI F, ZHU Y, et al. Physcion 8-*O*- β -glucopyranosideregulates cell cycle, apoptosis, and invasion in glioblastoma cells through modulating Skp2[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95:1129-1138.

[90]

CHEN X, GUO H, LI F, et al. Physcion 8-*O*- β -glucopyranoside suppresses the metastasis of breast cancer *in vitro* and *in vivo* by modulating DNMT1[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(1):36-44.

[91]

高俊霞, 吕强. 大黄素对人肝癌 HepG2 细胞迁移侵袭能力及 E-钙黏蛋白、Slug 蛋白表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(6):64-67.

[92]

Ahmad A, WANG Z, KONG D, et al. FoxM1 down-regulation leads to inhibition of proliferation, migration and invasion of breast cancer cells through the

modulation of extra-cellular matrix degrading factors [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 122 (2): 337-346.

[93] Hsu H C, LIU L C, WANG H Y, et al. Stromal fibroblasts from the interface zone of triple negative breast carcinomas induced epithelial-mesenchymal transition and its inhibition by emodin[J]. PLoS One, 2017, 12(1):e0164661.

[94] LU J, XU Y, ZHAO Z, et al. Emodin suppresses proliferation, migration and invasion in ovarian cancer cells by down regulating ILK *in vitro* and *in vivo* [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10;3579-3589.

[95] ZHENG Q, XU Y, LU J, et al. Emodin inhibits migration and invasion of human endometrial stromal cells by facilitating the mesenchymal-epithelial transition through targeting ILK[J]. Reprod Sci, 2016, 23(11): 1526-1535.

[96] SONG P, Kim J H, Ghim J, et al. Emodin regulates glucose utilization by activating AMP-activated protein kinase[J]. J Biol Chem, 2013, 288(8):5732-5742.

[97] GUO D, Bell E H, Mischel P, et al. Targeting SREBP-1-driven lipid metabolism to treat cancer [J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(15):2619-2626.

[98] 梅雪, 余刘勤, 陈小云, 等. 何首乌化学成分和药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 122-131.

[99] 夏启松, 孙仁宇, 修瑞娟. 大黄素抗肿瘤分子机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29 (1):85-88.

[100] FU J M, ZHOU J, SHI J, et al. Emodin affects ERCC1 expression in breast cancer cells[J]. J Transl Med, 2012, 10 (S1):S7.

[101] CHEN Y Y, LI J, HU J D, et al. Reversing effects of emodin on multidrug resistance in resistant HL-60/ADR cells [J]. J Exp Hematol, 2013, 21 (6): 1413-1422.

[102] 张言涛, 成伯宁, 刘殿雷, 等. 大黄素可通过下调 NF- κ B 的表达逆转胰腺癌吉西他滨耐药细胞株的耐药作用[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(12): 2230-2232.

[103] Kim J, Lee J S, Jung J, et al. Emodin suppresses maintenance of stemness by augmenting proteosomal degradation of epidermal growth factor receptor/epidermal growth factor receptor variant III in glioma stem cells [J]. Stem Cells Dev, 2015, 24 (3): 284-295.

[104] LI X X, DONG Y, WANG W, et al. Emodin as an effective agent in targeting cancer stem-like side population cells of gallbladder carcinoma [J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(4):554-566.

[责任编辑 张丰丰]