

天然产物通过增加活性氧抗肿瘤的研究进展^Δ

孟路华*,冯 蕾,刘 振(济宁医学院附属医院药学部,山东 济宁 272006)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1148-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.26

摘要 目的:了解天然产物通过增加活性氧(ROS)抗肿瘤的研究进展,为发掘新的天然产物类抗肿瘤药物提供参考。方法:以“天然产物”“活性氧”“抗肿瘤”“Natural product”“ROS”“Antitumor”等为关键词,在PubMed、Elsevier、中国知网、维普、万方等数据库中组合查询2013—2018年发表的相关文献,对ROS抗肿瘤作用机制及天然产物通过增加ROS抗肿瘤的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献312篇,其中有效文献46篇。ROS由线粒体、内质网或药物、射线刺激等生成。ROS可通过诱导细胞凋亡和自噬来发挥抗肿瘤作用。黄酮类(柚皮苷、黄芩素、小豆蔻明等)、生物碱类(血根碱、粉防己碱、辣椒碱等)、多酚类(白藜芦醇、香芹酚等)、醌类(紫菜素、白花丹醌等)、皂苷类(地榆皂苷II、原薯蓣皂苷等)、蒽类(PAG、穿心莲内酯等)以及其他类(如天麻素、鸦胆子苦醇等)天然产物均可通过刺激ROS的生成来调节细胞内相关信号通路、调控凋亡蛋白的表达、诱导细胞周期阻滞、增强细胞内氧化应激、诱导肿瘤细胞凋亡、提高肿瘤细胞对其他化疗药物的敏感性,最终实现抗肿瘤的目的。目前,该领域尚缺乏有力的临床研究证据,故仍有待持续开展相关研究。

关键词 天然产物;活性氧;抗肿瘤

天然产物是抗肿瘤药物的重要来源,目前约有60%的抗肿瘤药物来自于天然产物,包括植物、动物及微生物等^[1]。天然产物来源的抗肿瘤化合物具有高效、低毒、多靶点等优点,且大部分该类化合物(如紫杉醇和长春新碱等)可通过增加细胞内活性氧(ROS)的含量来诱导肿瘤细胞凋亡^[2-3]。ROS在细胞信号传导中发挥着重要作用,与肿瘤的发生、发展和治疗密切相关^[4-5]。由此可见,该类抗肿瘤化合物产生的氧化压力是决定其治疗效果的关键因素之一。有研究指出,众多天然产物可通过增加肿瘤细胞内氧化压力或降低其抗氧化防御能力、干扰肿瘤细胞内氧化还原平衡、增强肿瘤细胞对化疗或放疗氧化压力的敏感性来发挥抗肿瘤作用^[1,6]。因此,为了解天然产物通过增加ROS来发挥抗肿瘤作用的研究概况,笔者以“天然产物”“活性氧”“抗肿瘤”“Natural product”“ROS”“Antitumor”等为关键词,在PubMed、Elsevier、中国知网、维普、万方等数据库中组合查询2013—2018年发表的相关文献。结果,共检索到相关文献312篇,其中有效文献46篇。本文在文献检索的基础上,就ROS抗肿瘤作用机制及天然产物通过增加ROS抗肿瘤的研究进展进行综述,以期为发掘新的天然产物类抗肿瘤药物提供参考。

1 ROS抗肿瘤的作用机制

ROS是生物体有氧代谢产生的一类活性含氧分子的总称,包括超氧阴离子(O₂⁻)、过氧化氢(H₂O₂)和羟自由基(·OH)等^[7]。在正常的生理条件下,细胞可维持正

常的氧化还原平衡状态;而在病理条件下,ROS则会过度增加,细胞内的氧化还原平衡将会被破坏,从而造成细胞内氧化应激。ROS的生成包括内源和外源两种途径,内源性ROS主要由线粒体、内质网和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)家族等产生^[8],外源性ROS则主要由药物、射线等刺激生成。细胞内ROS的生成与核因子E2相关因子(Nrf2)密切相关,后者是细胞内抗氧化的关键信号分子,抑制其表达可增加细胞内ROS的生成^[9]。

ROS作为一种重要的信号分子,在细胞内信号传导通路中发挥着重要作用,且具有诱导肿瘤发生和抑制肿瘤生长的双重生物学效应^[3]。与正常组织细胞相比,肿瘤细胞内ROS水平较高,且适量的ROS可促进肿瘤细胞增殖、分化;同时,肿瘤细胞内较高的氧化压力水平也使其对ROS的敏感性提高,进一步提高肿瘤细胞内ROS水平,显著提升细胞内的氧化压力,直至超过肿瘤细胞死亡阈值,最终导致其凋亡^[10]。诸多抗肿瘤药物(如紫杉醇、顺铂等)可通过直接或间接诱导ROS的生成来发挥抗肿瘤作用,而这种作用则主要是通过诱导细胞凋亡和自噬来实现的,涉及的途径包括调控线粒体凋亡途径、Fas受体凋亡途径、p53受体凋亡途径、核因子κB(NF-κB)凋亡途径等^[11-12]。

由此可见,提高肿瘤细胞内ROS水平可有助于药物抗肿瘤作用的发挥,肿瘤细胞内ROS水平的增加又可增强细胞对药物的敏感性。采用外源性ROS生成剂与传统化疗药物联合治疗可进一步提高肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性,同时降低其副作用^[1]。

2 通过增加ROS来抗肿瘤的天然产物

具有增加ROS生成作用的天然产物可通过单独应

^Δ 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No.2018WS454);济宁医学院教师科研扶持基金项目(No.JY2017FS013)

* 主管药师,博士。研究方向:抗肿瘤天然产物。电话:0537-2903695。E-mail:lhmeng2011@163.com

用或与化疗药物联合应用来发挥抗肿瘤或逆转肿瘤药物的功效。常见的可通过增加细胞内 ROS 或抑制 Nrf2 而发挥抗肿瘤作用的天然产物主要包括黄酮类、生物碱类、多酚类、醌类、皂苷类和萜类等,且同一天然产物可对多种不同类型的肿瘤细胞发挥抑制作用。有研究指出,很多天然产物由于给药剂量的不同,可对肿瘤细胞表现出相反的作用:在低剂量时,天然产物可通过激活 Nrf2 依赖的信号通路以及增加 ROS 清除剂的表达来增强细胞的抗氧化能力,降低细胞内的 ROS 水平,天然产物的此种特性可用于预防肿瘤的发生;而在较高剂量时,相同的天然产物则可抑制肿瘤细胞的抗氧化能力,并增加细胞内的氧化压力,此时天然产物可增强化疗药物的治疗效果,并降低后者的用量^[1]。

2.1 黄酮类

天然产物中黄酮类化合物种类繁多,诸多化合物均具有抗肿瘤作用,如柚皮苷、黄芩素、小豆蔻明、白杨素、芹菜素、木犀草素、高车前素等^[13]。柚皮苷是一种双氢黄酮类化合物,对结肠癌、宫颈癌等肿瘤细胞均具有抑制作用。杨慧慧等^[14]考察了柚皮苷对大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞增殖的抑制作用,并初步探讨了其相关机制。结果表明,柚皮苷能通过有效升高细胞内 ROS 水平来诱导 PC-12 细胞的凋亡。黄芩素是从唇形科黄芩属植物黄芩根部提取的黄酮类成分,具有抗病毒、抗炎、抗血栓形成等多种药理活性。Choi EO 等^[15]研究发现,黄芩素可增加人膀胱癌 5637 细胞内 ROS 水平,上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,最终诱导细胞凋亡。小豆蔻明是从姜科山姜属植物草豆蔻种子中提取的黄酮类成分。Li Y 等^[16]研究了小豆蔻明诱导人鼻咽癌细胞凋亡的体内外作用机制。结果表明,小豆蔻明可通过增加细胞内 ROS 的蓄积而使细胞周期阻滞在 G₂/M 期,最终诱导细胞凋亡。Xu Y 等^[17]研究表明,白杨素可刺激 ROS 生成,增加细胞内氧化压力,激活胱天蛋白酶 3 (Caspase-3) 和 Caspase-9,诱导人膀胱癌细胞周期阻滞和细胞凋亡。由此可见,黄酮类化合物可通过增加肿瘤细胞内 ROS 的生成来诱导肿瘤细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。

2.2 生物碱类

生物碱类化合物普遍含有复杂的含氮环状结构。同一植物中往往含有多种生物碱类成分,且大多具有抗肿瘤作用,如血根碱、粉防己碱、辣椒碱、槐定碱、苦参碱等^[18]。血根碱为罂粟科博落回属植物博落回的主要有效成分之一,为异喹啉衍生物类生物碱。杨艺萱等^[19]探讨了血根碱对人肝癌 HepG2 细胞内 ROS 水平及相关细胞凋亡调控途径的影响。结果显示,血根碱可剂量依赖性地抑制 HepG2 细胞的增殖,显著提高细胞内 ROS 水

平,并降低线粒体膜电位,最终促进细胞凋亡。Liu T 等^[20]研究显示,粉防己碱可通过激活 ROS 和 Notch1 信号通路来抑制人白血病细胞的增殖,并诱导细胞自噬。徐妍等^[21]考察了辣椒碱对宫颈癌 HeLa、C-33A 细胞增殖和凋亡的影响。结果表明,辣椒碱对上述两种细胞的增殖均具有一定的抑制作用,且呈浓度和时间依赖性;同时,辣椒碱可显著促进上述细胞的凋亡,其机制可能与诱导细胞内 ROS 的生成以及增加细胞色素 C 和 Caspase-3 的表达有关。Xu Z 等^[22]研究发现,槐定碱可通过激活 ROS 依赖的细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 来诱导胰腺癌细胞凋亡,并使其细胞周期阻滞在 S 期。由此可见,生物碱亦可通过促进细胞内 ROS 的生成来诱导肿瘤细胞凋亡。

2.3 多酚类

大部分多酚类化合物具有增加细胞内 ROS 和抑制 Nrf2 的作用,可通过调节细胞内氧化压力来发挥抗肿瘤作用^[23]。其中,白藜芦醇、香芹酚、姜黄素、绿原酸、槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯等多酚类化合物在较低剂量时均具有抗氧化和预防肿瘤的作用;而在较高剂量时,上述化合物则可抑制抗氧化体系及 Nrf2 信号通路,最终发挥抗肿瘤作用^[3,9]。白藜芦醇是一种天然的可食用的多酚类化合物。研究表明,白藜芦醇及其类似物可通过提高 ROS 水平来增强肿瘤细胞内的氧化应激,从而诱导人卵巢癌 SKOV-3、人肺腺癌 A549 等多种肿瘤细胞的凋亡,这种作用与其调控 JNK、ERK 等信号通路有关^[24]。Günes-Bayir A 等^[25]研究显示,香芹酚可剂量依赖性地诱导人胃癌细胞内 ROS 的生成和细胞凋亡,同时降低细胞内谷胱甘肽 (GSH) 的水平。Geraey ZC 等^[26]考察了姜黄素对人多形性胶质母细胞瘤的抑制作用及可能机制。结果表明,姜黄素可剂量依赖性地抑制肿瘤细胞增殖,并诱导 ROS 生成,促进丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 激活,下调信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 表达等。同时该研究还发现,ROS 抑制剂可逆转姜黄素的上述作用,这表明姜黄素的抗肿瘤作用与其增加细胞内 ROS 生成有关。Hou N 等^[27]研究发现,天然多酚类化合物绿原酸可剂量依赖性地抑制人结肠癌 HCT116、HT29 细胞的增殖,并显著增加细胞内 ROS 的含量,最终诱导细胞凋亡;同时,绿原酸还可使细胞周期阻滞在 S 期,并抑制外源性相关信号激酶的活化,且上述作用与绿原酸增加细胞内 ROS 生成有关。由此可见,多酚类化合物可通过调控多种通路而增加细胞内 ROS 的生成,并最终诱导肿瘤细胞的凋亡。

2.4 醌类

醌类化合物也是抗肿瘤药物的重要来源,其可通过多种机制来发挥抗肿瘤作用^[28]。紫草素是从紫草科紫

草属植物紫草块根中提取的醌类抗肿瘤有效成分,He G等^[29]将顺铂和紫草素联合作用于人结肠癌细胞,结果发现其可通过生成ROS来增加细胞内的氧化压力,从而增强顺铂诱导的DNA损伤;且在人结肠癌HCT116荷瘤小鼠模型中,紫草素与顺铂联合应用可显著抑制肿瘤细胞的生长。Hwang GH等^[30]探讨了白花丹醌对人肝癌HepG2细胞的抑制作用及其机制。结果显示,白花丹醌可显著增加细胞内ROS的生成,并剂量依赖性地降低HepG2细胞的存活率,同时显著增加Bax与Bcl-2的比值以及Caspase-3、Caspase-7的含量。Li X等^[31]研究发现,大黄素通过上调ROS水平和下调多药耐药相关蛋白1(MRP1)的表达来增加顺铂对人膀胱癌T24、J82细胞的毒性。以上结果表明,醌类化合物可通过增加肿瘤细胞内ROS水平来发挥体内抗肿瘤作用。

2.5 皂苷类

皂苷主要来源于百合科、薯蓣科、五加科和伞形科等植物,包括甾体皂苷和三萜皂苷。地榆皂苷II是从蔷薇科地榆属植物地榆中提取的具有抗肿瘤作用的三萜皂苷成分。王振龙等^[32]研究结果表明,在人乳腺癌MCF-7、MDA-MB-231细胞中,地榆皂苷II可通过上调细胞内ROS水平、激活JNK及其下游相关信号通路来诱导肿瘤细胞凋亡。原薯蓣皂苷是一种具有广谱抗肿瘤活性的甾体皂苷,Lin CL等^[33]研究显示,原薯蓣皂苷可通过ROS介导的内质网应激诱导人宫颈癌细胞凋亡;其机制研究表明,原薯蓣皂苷可上调Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、Bax蛋白的表达,下调Bcl-2蛋白的表达,同时可诱导ROS生成和内质网应激。人参皂苷Rh2是从五加科人参属植物人参中提取的三萜皂苷,其可通过抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡来发挥对人肺癌细胞的抑制作用。Ge G等^[34]对人参皂苷Rh2抑制人肺癌H1299细胞增殖的作用机制进行了探讨,发现这种剂量依赖性抑制作用主要是通过诱导ROS介导的内质网应激来实现的,且这种作用可被抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)抑制。绞股蓝皂苷是从葫芦科绞股蓝属植物绞股蓝中提取的三萜皂苷类成分,具有降血糖、降血脂和抗肿瘤等作用。Liao C等^[35]研究发现,绞股蓝皂苷可诱导食管癌细胞溶酶体相关性凋亡,其作用机制可能与增加细胞内ROS的生成、增强细胞内质网压力、促进Ca²⁺释放等有关。以上结果表明,皂苷类化合物可通过增加细胞内ROS的生成而增强内质网应激,最终诱导肿瘤细胞凋亡。

2.6 萜类

萜类是一类广泛存在于植物体内的天然产物,可从植物及海洋生物中获取,具有重要的生理活性。张森旺等^[36]探讨了半边旗二萜类成分PAG对人肝癌耐药细胞

HepG2/ADM的增殖抑制作用和促凋亡作用。结果显示,PAG可剂量依赖性地抑制HepG2/ADM细胞的增殖,并下调Caspase-3、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(PARP)和Bcl-2蛋白的表达,增加细胞内ROS水平和G₂/M期细胞分布比例,促进线粒体中的细胞色素C释放到细胞质中,最终诱导肿瘤细胞凋亡。穿心莲内酯是从爵床科穿心莲属植物穿心莲中提取的二萜类内酯活性化合物,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等作用。穿心莲内酯可上调多种肿瘤细胞内的ROS水平,诱导其凋亡。刘奇章等^[37]研究表明,在人胃癌SGC-7901细胞中,穿心莲内酯可通过上调细胞内ROS水平并使线粒体跨膜电位崩溃而诱导细胞周期阻滞和内源性凋亡。葫芦素B是从葫芦科等植物中分离得到的一类四环三萜类化合物,研究表明其具有较高的抗肿瘤药物开发价值^[38]。Ren G等^[39]研究表明,葫芦素B对人乳腺癌MCF-7细胞具有显著的增殖抑制作用,并呈剂量依赖性;进一步研究表明,其可诱导肿瘤细胞内ROS的生成,促进细胞DNA损伤和自噬。Li HY等^[40]的体内外研究结果表明,雷公藤红素可通过ROS/JNK信号通路诱导人骨肉瘤细胞的凋亡和自噬。刘行仁等^[41]研究表明,紫苏醇可促进人肺癌A549细胞中ROS的生成,增加Caspase-3的表达,最终诱导细胞凋亡。由此可见,萜类化合物可通过上调ROS水平来诱导肿瘤细胞凋亡。

2.7 其他类

其他天然产物(如糖苷类、内酯类、有机酸类、多糖类化合物)也具有调节细胞内氧化压力的作用^[42]。天麻素是从兰科天麻属植物天麻根块中提取的糖苷类抗肿瘤成分。Liang WZ等^[43]考察了天麻素对人胶质瘤细胞的抑制作用及其机制。结果表明,天麻素可显著增加细胞内ROS的水平并降低GSH的水平,对人胶质瘤细胞具有一定的增殖抑制作用,可使细胞周期阻滞在G₂/M期并诱导其凋亡。鸦胆子苦醇是从苦木科鸦胆子属植物鸦胆子果实中提取的一种苦木内酯类化合物。Xiang Y等^[44]研究发现,鸦胆子苦醇可有效抑制Nrf2信号通路,增加人胰腺癌细胞中ROS的蓄积。该研究将鸦胆子苦醇和吉西他滨联合作用于人胰腺癌细胞,发现其可有效抑制肿瘤细胞的增殖,且鸦胆子苦醇可通过抑制Nrf2信号通路来增强吉西他滨对人胰腺癌细胞的抑制作用。丹酚酸B是从唇形科鼠尾草属植物丹参中提取的有机酸类成分,是研究较多的丹酚酸成分之一。Guo P等^[45]研究显示,丹酚酸B可通过增加细胞内ROS水平来逆转人结肠癌HCT-8/VCR细胞耐药;可通过增加ROS生成来下调Bcl-2蛋白的表达和上调Bax蛋白的表达,从而加速肿瘤细胞凋亡;同时,其可通过细胞内ROS水平的升高来抑制P-糖蛋白(P-gp)的表达。毛壳素是从

毛壳属真菌中分离得到的天然产物,对多种肿瘤细胞均具有增殖抑制作用。在人黑色素瘤SK-Mel-28和A375细胞中,毛壳素可增加细胞内ROS的生成,并降低线粒体膜电位,上调促凋亡蛋白的表达,最终诱导肿瘤细胞凋亡^[46]。

3 结语

黄酮类、生物碱类、多酚类、醌类、皂苷类、萜类等天然产物可通过刺激ROS的生成来调节细胞内相关信号通路、调控凋亡蛋白的表达、诱导细胞周期阻滞、增强细胞内氧化应激、诱导肿瘤细胞凋亡、提高肿瘤细胞对其他化疗药物的敏感性,最终实现抗肿瘤的目的。天然产物既可单独用于肿瘤的治疗,也可与化疗药物联用来减少后者的副作用,改善治疗效果。ROS是一把双刃剑,既能促进肿瘤细胞增殖又能诱导肿瘤细胞凋亡,同一天然产物会同时具备抗氧化和促氧化的作用,这主要取决于其作用剂量、作用时间以及环境等因素^[1]。目前,关于天然产物通过增加细胞内ROS发挥抗肿瘤作用这一领域尚缺乏有力的临床研究证据,如何调控天然产物选择性地发挥抗氧化和促氧化作用仍是亟待解决的难点问题。研究者应对天然产物通过增加细胞内ROS抗肿瘤的作用及其机制进行进一步探讨,以助力于新型天然产物类抗肿瘤药物的开发。

参考文献

[1] SZNARKOWSKA A, KOSTECKA A, MELLER K, et al. Inhibition of cancer antioxidant defense by natural compounds[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):15996-16016.

[2] THAKUR RS, AHIRWAR B. Natural compounds a weapon to ameliorate breast cancer cells: a review[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(3):374-384.

[3] GALADARI S, RAHMAN A, PALLICHANKANDY S, et al. Reactive oxygen species and cancer paradox: to promote or to suppress? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004.

[4] DE SÁ JUNIOR PL, CÂMARA DAD, PORCACCHIA AS, et al. The roles of ROS in cancer heterogeneity and therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017. DOI: 10.1155/2017/2467940.

[5] YANG Y, KARAKHANOVA S, HARTWIG W, et al. Mitochondria and mitochondrial ROS in cancer: novel targets for anticancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(12):2570-2581.

[6] WANG N, WU Y, BIAN JL, et al. Current development of ROS-modulating agents as novel antitumor therapy[J]. *Curr Cancer Drug Target*, 2017, 17(2):122-136.

[7] LIU Y, LI Q, ZHOU L, et al. Cancer drug resistance: redox resetting renders a way[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42740-42761.

[8] ZHANG J, WANG X, VIKASH V, et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016. DOI:10.1155/2016/4350965.

[9] KIM J, KEUM YS. NRF2: a key regulator of antioxidants with two faces towards cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016. DOI:10.1155/2016/2746457.

[10] MOLONEY JN, COTTER TG. ROS signalling in the biology of cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.05.023.

[11] ZOU Z, CHANG HC, LI H, et al. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(11):1321-1335.

[12] REDZA-DUTORDOIR, AVERILL-BATES DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(12):2977-2992.

[13] LIU K, GAO H, WANG Q, et al. Hispidulin suppresses cell growth and metastasis by targeting PIM1 through JAK2/STAT3 signaling in colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5):1369-1381.

[14] 杨慧慧,王秀珍.柚皮苷体外抗肿瘤活性及其机制研究[J].*广东药学院学报*, 2016, 32(6):757-761.

[15] CHOI EO, PARK C, HWANG HJ, et al. Baicalein induces apoptosis via ROS-dependent activation of caspases in human bladder cancer 5637 cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3):1009-1018.

[16] LI Y, QIN Y, YANG CS, et al. Cardamonin induces ROS-mediated G₂M phase arrest and apoptosis through inhibition of NF-κB pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017. DOI:10.1038/cddis.2017.407.

[17] XU Y, TONG Y, YING J, et al. Chrysin induces cell growth arrest, apoptosis, and ER stress and inhibits the activation of STAT3 through the generation of ROS in bladder cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):9117-9125.

[18] 刘晶晶,牟艳玲.苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J].*中国药房*, 2017, 28(19):2707-2711.

[19] 杨艺萱,郭文静,马乘旭,等.血根碱通过诱导活性氧促进HepG2细胞凋亡的机制研究[J].*中国药理学通报*, 2018, 34(3):370-375.

[20] LIU T, MEN Q, WU G, et al. Tetrandrine induces autophagy and differentiation by activating ROS and Notch1 signaling in leukemia cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10):7992-8006.

[21] 徐妍,刘建华.辣椒碱对宫颈癌细胞HeLa和C-33A的抗肿瘤活性[J].*现代妇产科进展*, 2017, 26(7):502-505.

[22] XU Z, ZHANG F, BAI C, et al. Sophoridine induces apoptosis and S phase arrest via ROS-dependent JNK and ERK activation in human pancreatic cancer cells[J]. *J Exp*

Clin Cancer Res, 2017, 36(1):124-133.

- [23] MILEO AM, MICCADEI S. Polyphenols as modulator of oxidative stress in cancer disease: new therapeutic strategies[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016. DOI: 10.1155/2016/6475624.
- [24] 张丽娜, 顾恪波, 吴洁, 等. 白藜芦醇诱导肿瘤细胞凋亡的机制[J]. *河北医药*, 2017, 39(11):1725-1728.
- [25] GÜNES-BAYIR A, KIZILTAN HS, KOCYIGIT A, et al. Effects of natural phenolic compound carvacrol on the human gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2017, 28(5):522-530.
- [26] GERSEY ZC, RODRIQUEZ GA, BARBARITE E, et al. Curcumin decreases malignant characteristics of glioblastoma stem cells via induction of reactive oxygen species[J]. *BMC Cancer*, 2017. DOI:10.1186/s12885-017-3058-2.
- [27] HOU N, LIU N, HAN J, et al. Chlorogenic acid induces reactive oxygen species generation and inhibits the viability of human colon cancer cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(1):59-65.
- [28] QIU HY, WANG PF, LIN HY, et al. Naphthoquinones: a continuing source for discovery of therapeutic antineoplastic agents[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2018, 91(3):681-690.
- [29] HE G, HE G, ZHOU R, et al. Enhancement of cisplatin-induced colon cancer cells apoptosis by shikonin, a natural inducer of ROS in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(4):1075-1082.
- [30] HWANG GH, RYU JM, JEON YJ, et al. The role of thio-redoxin reductase and glutathione reductase in plumbagin-induced, reactive oxygen species-mediated apoptosis in cancer cell lines[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.058.
- [31] LI X, WANG H, WANG J, et al. Emodin enhances cisplatin-induced cytotoxicity in human bladder cancer cells through ROS elevation and MRP1 downregulation[J]. *BMC Cancer*, 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2640-3.
- [32] 王振龙, 何霞, 成明, 等. 地榆皂苷 II 抑制肿瘤细胞增殖和诱导其凋亡的作用[J]. *华西药理学杂志*, 2017, 32(5):485-488.
- [33] LIN CL, LEE CH, CHEN CM, et al. Protodioscin induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress via the JNK/p38 activation pathways in human cervical cancer cell[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1):322-334.
- [34] GE G, YAN Y, CAI H. Ginsenoside Rh2 inhibited proliferation by inducing ROS mediated ER stress dependent apoptosis in lung cancer cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(12):2117-2124.
- [35] LIAO C, ZHENG K, LI Y, et al. Gypenoside L inhibits autophagic flux and induces cell death in human esophageal cancer cells through endoplasmic reticulum stress-mediated Ca²⁺ release[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30):47387-47420.
- [36] 张森旺, 卢晓芬, 何晓虹, 等. 半边旗二萜类成分 PAG 通过 ROS 诱导的线粒体凋亡克服肝癌多药耐药[J]. *广东医学院学报*, 2016, 34(4):365-369.
- [37] 刘奇章, 龚兴国. 穿心莲内酯诱导胃癌细胞周期抑制和内源性凋亡[J]. *浙江大学学报(理学版)*, 2017, 44(4):456-463.
- [38] 王文雪, 牟艳玲, 姚庆强. 葫芦素类化合物的抑瘤作用机制和联合用药研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(19):2712-2717.
- [39] REN G, SHA T, GUO J, et al. Cucurbitacin B induces DNA damage and autophagy mediated by reactive oxygen species (ROS) in MCF-7 breast cancer cells[J]. *J Nat Med*, 2015, 69(4):522-530.
- [40] LI HY, ZHANG J, SUN LL, et al. Celastrol induces apoptosis and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells: an in vitro and in vivo study[J]. *Cell Death Dis*, 2015. DOI:10.1038/cddis.2014.543.
- [41] 刘行仁, 白义凤, 梁良, 等. 紫苏对肺癌 A549 细胞增殖和侵袭的抑制作用机制的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(6):859-863.
- [42] SUN Y, LI J, ZHANG Y, et al. The polysaccharide extracted from *umbilicaria esculenta* inhibits proliferation of melanoma cells through ROS-activated mitochondrial apoptosis pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(1):57-64.
- [43] LIANG WZ, JAN CR, HSU SS. Cytotoxic effects of gastrodin extracted from the rhizome of *Gastrodia elata* Blume in glioblastoma cells, but not in normal astrocytes, via the induction of oxidative stress-associated apoptosis that involved cell cycle arrest and p53 activation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 107(Pt A):280-292.
- [44] XIANG Y, YE W, HUANG C, et al. Brusatol enhances the chemotherapy efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer via the Nrf2 signalling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. DOI:10.1155/2018/2360427.
- [45] GUO P, WANG S, LIANG W, et al. Salvianolic acid B reverses multidrug resistance in HCT-8/VCR human colorectal cancer cells by increasing ROS levels[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2):724-730.
- [46] HAN X, HAN Y, ZHENG Y, et al. Chaetocin induces apoptosis in human melanoma cells through the generation of reactive oxygen species and the intrinsic mitochondrial pathway, and exerts its anti-tumor activity in vivo[J]. *PloS One*, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0175950.

(收稿日期:2018-07-17 修回日期:2019-01-04)

(编辑:张元媛)