

# 基于细胞信号通路研究牛蒡子昔元 抗肿瘤作用机制进展

张 森<sup>1</sup>, 魏俊雯<sup>1</sup>, 马克龙<sup>1,2</sup>

(1. 安徽中医药大学中西医结合学院, 安徽 合肥 230012;

2. 安徽省中医药科学院中西医结合研究所, 安徽 合肥 230012)

**[摘要]**牛蒡子昔元是牛蒡的主要药用活性成分, 具有抗炎、免疫调节、抗病毒和抗肿瘤等多种生物学作用。牛蒡子昔元可通过 PI3K/Akt、ROS/p38MAPK、JAK-STAT3、mTOR 以及 Wnt/ $\beta$ -catenin 等信号通路发挥抗肿瘤作用。

**[关键词]**牛蒡子昔元; 抗肿瘤; 信号通路

**[中图分类号]**R285.5 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.05.023

牛蒡子又称为鼠粘子、黍粘子、大力子, 为菊科两年生草本植物牛蒡属牛蒡(*Arctiumlappa* L.)的干燥成熟果实, 具有疏风散热、利咽抗毒、宣肺平喘

等功效<sup>[1]</sup>。牛蒡子昔元是从牛蒡子中分离出来的一种木脂素类化合物, 化学名称为(3R,4R)-4-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]二氢-3-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]-2(3H)-呋喃酮, 分子式为 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub><sup>[2]</sup>。由于牛蒡子昔元的抗肿瘤作用具有广谱、低毒、不良反应小等特点, 许多学者对牛蒡子昔元的抗肿瘤作用进行了广泛而深入的研究。迄今发现牛蒡子昔元对肿瘤细胞具有周期阻滞、凋亡诱导、直接细胞毒和多药耐药逆转等作用。其中牵涉的信号通路分子包

**基金项目:**安徽省自然科学基金项目(1408085QH182); 安徽省高校优秀青年人才支持计划项目(gxyq2019030); 国家级大学生创新创业训练计划项目(201810369050)

**作者简介:**张森(1998-), 女, 在读本科生

**通信作者:**马克龙(1979-), 博士, 副教授, makelong210@126.com

[16] QIU L, JIANG Y, LUO Y, et al. Antigen induced arthritis in rabbits: a comparative study between high-resolution ultrasound and contrast-enhanced ultrasound and pathologic findings[J]. *Rheumatol Inter*, 2012, 32(6):1569-1580.

[17] NANDAKUMAR K S. Pathogenic antibody recognition of cartilage[J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 339(1):213-220.

[18] 曹庆勇, 王培源, 王巧云, 等. 通痹胶囊对类风湿性关节炎模型兔关节病变的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5):1034-1041.

[19] GARG N, SYNGLE A, KRISHAN P. Nitric oxide: link between inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Angiol*, 2017, 26(3):165-169.

[20] PUCHALA R, MIN B R, GOETSCH A L, et al. The effect of a condensed tannin-containing forage on methane emission by goats[J]. *J Anim Sci*, 2005, 83(1):182-186.

[21] 陶云霞, 蔡磊, 沈辉, 等. 降植烷诱导小鼠类风湿性关节炎的模型[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(11):1498-1500, 1504.

[22] FERNANDES J G, BORREGO A, JENSEN J R, et al. miRNA expression and interaction with genes involved in susceptibility to pristane-induced arthritis[J]. *J Immunol Res*, 2018; 1928405 [2019-07-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311868>. DOI. 10.1155/2018/1928405.

[23] TUNCEL J, HAAG S, HOFFMANN M H, et al. Animal models of rheumatoid arthritis (I): pristane-induced arthritis in the rat[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155936 [2019-07-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881957>. DOI. 10.1371/journal.pone.0155936.

[24] 魏艳霞. 类风湿关节炎风寒湿痹病证结合动物模型的建立及乌头汤药效作用研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.

[25] 镇兰芳. 外感风寒湿热与痹证相关性的理论和实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.

[26] 李茜, 梁晓东, 曹永仓, 等. 类风湿关节炎血瘀证大鼠模型的制备及评价[J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(5):476-481.

[27] 陶黎, 刘梅洁, 薛欣, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚胶原诱导性关节炎大鼠踝关节骨质破坏的影响[J]. *中医杂志*, 2018, 59(5):420-426.

[28] 高雪娇, 汪悦. 以脾虚论类风湿关节炎[J]. *环球中医药*, 2017, 10(12):1484-1486.

[29] 肖诚, 赵宏艳, 王燕, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚证与脾虚证胶原诱导性关节炎大鼠的疗效比较[J]. *中日友好医院学报*, 2014, 28(2):102-107.

(收稿日期: 2019-06-10; 编辑: 姚实林)

括磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等,它们均为肿瘤生物学的经典信号通路的关键分子。现对近年来牛蒡子苷元抗肿瘤作用机制中细胞信号通路研究的新进展予以综述。

### 1 牛蒡子抗肿瘤活性成分

牛蒡子含有木脂素类、萜类成分、挥发油等化学成分,木脂素类化合物主要有牛蒡子苷和牛蒡子苷元,是牛蒡子的重要活性成分<sup>[3]</sup>。许多研究表明牛蒡子苷元的药理作用强于牛蒡子苷,是牛蒡子的直接有效成分,具有抗炎、抗病毒和抗肿瘤等多种生物学作用<sup>[4]</sup>。众多研究发现牛蒡子苷元对肺癌、胰腺癌、乳腺癌、肝癌和结直肠癌等多种肿瘤均具有抑制作用。王焕勤等<sup>[4]</sup>发现牛蒡子苷元可显著抑制肺癌细胞 H460 的增殖。Tezuka 等<sup>[5]</sup>证实营养缺乏培养基中牛蒡子苷元可有效杀伤人胰腺癌 PANC-1 细胞。张和平等<sup>[6]</sup>发现牛蒡子苷元能显著抑制高转移结直肠癌 SW480 细胞的侵袭和转移。王璐等<sup>[7]</sup>研究表明牛蒡子苷元可诱导白血病细胞 HL-60 和 K562 细胞凋亡。

基于牛蒡子苷元明显的肿瘤抑制作用,一些研究者对牛蒡子苷元的分子结构进行修饰改造,以期提高其水溶性和肿瘤抑制效果。Cai 等<sup>[8]</sup>用甘氨酸、 $\alpha$ -丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸合成了牛蒡子苷元的 5 种氨基酸衍生物,其中牛蒡子苷元 8 和牛蒡子苷元 10 在肝癌 H22 移植瘤小鼠中均表现出比牛蒡子苷元更强的抗肿瘤活性。Chen 等<sup>[9]</sup>研究显示,从与牛蒡子苷元羧酸的回流反应中获得的 6 种新的牛蒡子苷元单酯衍生物中,牛蒡子苷元 6 显著改善白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平,在肝癌细胞 H22 中表现出更强的抗肿瘤活性。Ikeda 等<sup>[10]</sup>根据剂量限制性毒性和药物动力学的频率得出 GBS-01(牛蒡子提取物)的最大剂量,随后在 I 期临床实验中对 15 例患者进行治疗研究,证实 GBS-01 可提高胰腺癌吉西他滨的疗效,且无明显不良反应。综上所述,牛蒡子苷元是牛蒡子抗肿瘤作用的主要活性物质。

### 2 牛蒡子苷元抗肿瘤作用机制及相关信号转导通路

肿瘤的发生发展是多基因、多因素、多途径的过程,其中细胞生长失调是一个重要因素,而细胞生长失调又是以信号转导紊乱为特征。牛蒡子苷元作为抗肿瘤剂,通过多条信号通路调控肿瘤细胞的增殖<sup>[11]</sup>,诱导细胞凋亡<sup>[12]</sup>,直接杀伤肿瘤细胞<sup>[13-14]</sup>和逆转多药耐药作用<sup>[15]</sup>等细胞生物学过程(表 1),而这些信号通路中的关键分子正是肿瘤治疗研究和抗肿瘤药物研发的靶点。

表 1 牛蒡子苷元抗肿瘤作用的分子机制

| 信号通路                  | 肿瘤类型              | 体内/体外    | 文献         |
|-----------------------|-------------------|----------|------------|
| PI3K/Akt              | 前列腺癌              | 体内       | [17]       |
| Akt-NF- $\kappa$ B    | 乳腺癌               | 体外       | [18]       |
| ROS/p38 MAPK          | MDA-MB-231 细胞     | 体内和(或)体外 | [19]       |
|                       | HT-29 细胞          | 体内       | [20]       |
| TLR6-NOX2-MAPK        | 猪巨噬细胞株(3D4/21)    | 体内和(或)体外 | [21]       |
| MAPK                  | CT26 细胞           | 体内和(或)体外 | [18,22-23] |
| VEGF/VEGFR            | MDA-MB-231 细胞     | 体内和(或)体外 | [24]       |
|                       | 口腔鳞状细胞癌           | 体外       | [25]       |
|                       | LNCaP 和 LAPC-4 细胞 | 体内和(或)体外 | [26]       |
| JAK-STAT3             | 顺铂诱导的耐药细胞         | 体外       | [27]       |
|                       | 乳腺癌 TNBCs 细胞      | 体内       | [28]       |
| mTOR                  | ER 阳性乳腺癌细胞        | 体外       | [29-30]    |
| Wnt/ $\beta$ -catenin | HCT 116 细胞        | 体外       | [31]       |
|                       | MDA-MB-231 细胞     | 体内       | [32]       |
|                       | SW480 细胞          | 体外       | [33]       |
| RAF-MEK-ERK, EGFR     | 胆囊癌               | 体外       | [34]       |
| TGF- $\beta$ /Smad    | 肺癌                | 体外       | [35]       |

2.1 PI3K/Akt 信号通路 PI3K/Akt 信号通路作为细胞内重要的信号转导通路之一,过度激活会引起肿瘤细胞的生长、增殖和转移,并促使其产生耐药。有研究发现牛蒡子苷元可抑制由葡萄糖饥饿诱导激活的 Akt 途径<sup>[16]</sup>,这是肿瘤细胞能够忍受葡萄糖缺乏的主要途径。Wang 等<sup>[17]</sup>研究了牛蒡子苷元与槲皮素联合抑制前列腺癌的抗增殖作用,证实牛蒡子苷元抑制雄激素依赖性 LAPC-4 细胞增殖。与对照组相比,联合用药组能够抑制雄激素受体、PI3K/Akt 和 STAT3 通路激活,并且下调致癌的 miR-21、miR-19b 和 miR-148a 表达。Maxwell 等<sup>[18]</sup>使用雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的 MCF-7 细胞和 ER 阴性的 MDA-MB-231 细胞研究牛蒡子苷元对乳腺癌转移的影响,发现牛蒡子苷元能抑制乳腺癌细胞内 Akt、核转录因子-kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、MAPK、细胞外调节蛋白激酶-1/2(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)和 c-Jun 氨基末端激酶-1/2(c-Jun N-terminal kinase, JNK1/2)的激活。

2.2 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路调节细胞增殖、分化和凋亡等多种生物学过程,在肿瘤发生过程中发挥至关重要的作用。Hsieh 等<sup>[19]</sup>研究证实,牛蒡子苷元抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖,其机制在于牛蒡子苷元能促进 p38 MAPK 激活,上调组蛋白 H3K9 甲基化,促使 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因的表达下调,进而诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡。Li 等<sup>[20]</sup>发现牛蒡子苷元可使人结肠癌 HT-29 细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的增加,引起 p38 MAPK 的激活和线粒体膜电位的变化,进而导致细胞凋亡。Lu 等<sup>[21]</sup>在研究猪肺泡巨噬细胞株(3D4/21)和原代猪肺泡巨噬细胞过程中发现,牛蒡子苷元能显著刺激 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 的分泌表达,提高细胞内 ROS 水平,通过 Toll 样受体 6 (toll like receptor 6, TLR6) NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2)-MAPK 通路提高巨噬细胞的免疫功能。Han 等<sup>[22]</sup>证实牛蒡子苷元通过内源性凋亡途径的 MAPK 信号通路,降低 N-钙黏蛋白、波形纤维蛋白、 $\beta$ -连环蛋白和转录因子 Snail 的表达,从而诱导 CT26 细胞的细胞周期停滞和凋亡,并且在实验性转移模型中证实牛蒡子苷元通过介入 MAPK 信号通路显著抑制 CT26 细胞的转移。

2.3 VEGF/VEGFR 信号通路 肿瘤的生长和转移在很大程度上依赖于血管生成,阻断肿瘤组织的血液供应可抑制实体瘤的恶化。Gu 等<sup>[23]</sup>研究发现

牛蒡子苷元可抑制人微血管内皮细胞的增殖,减少结肠癌 CT26 细胞内丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt 的磷酸化,下调血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)和增殖细胞核抗原的表达,进而抑制血管生成。Lou 等<sup>[24]</sup>研究发现,牛蒡子苷元对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞有明显的增殖抑制和凋亡诱导作用。牛蒡子苷元可下调基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9 和乙酰肝素酶的表达水平,且这种作用很可能是通过干扰 VEGF 信号通路实现的。Pu<sup>[25]</sup>应用免疫组织化学方法检测 32 例口腔鳞状细胞癌组织和 20 例癌旁组织中 VEGF 的表达,采用 HSC-3 细胞株制备人口腔鳞状细胞癌裸鼠移植瘤模型,观察移植瘤生长及移植瘤组织中 VEGF 表达的变化。结果发现牛蒡子苷元能下调 VEGF 的表达,抑制口腔鳞状细胞癌的生长。Wang 等<sup>[26]</sup>通过对雄激素敏感的 LNCaP 细胞、人前列腺癌 LAPC-4 细胞、恶变前的 WPE1-NA22 细胞以及异种移植小鼠模型的研究发现,牛蒡子苷元可以通过抑制 VEGF、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和成纤维细胞生长因子  $\beta$  (fibroblast growth factor  $\beta$ , FGF- $\beta$ )的表达而在体内外抑制前列腺癌细胞的增殖。

2.4 JAK-STAT3 信号通路 JAK-STAT 信号通路是体内多条致癌性信号传导通路汇聚的焦点。正常情况下,STAT3 的激活是短暂且受严格控制的,但在多种肿瘤细胞中 STAT3 蛋白表现为持续性激活。Yao 等<sup>[27]</sup>研究发现,牛蒡子苷元通过抑制 Src、JAK1 和 JAK2 抑制 STAT3 酪氨酸磷酸化,同时通过抑制 ERK 活化阻碍 STAT3 丝氨酸的磷酸化。并且,牛蒡子苷元能上调蛋白酪氨酸磷脂酶 SHP-2 的表达,进而下调 STAT3 的调控基因 cIAP2、Bcl-2 和 Mcl-1 的表达水平。该研究还发现牛蒡子苷元对顺铂诱导的癌细胞死亡有显著的促进作用,通过抑制 STAT3 信号通路增强癌细胞对顺铂的敏感性。Feng 等<sup>[28]</sup>研究证实,牛蒡子苷元通过破坏 DNA 和 STAT3 之间的氢键连接以抑制 STAT3 与基因组 DNA 的结合,从而抑制三阴性乳腺癌细胞 TNBC 增殖,诱导细胞的凋亡。此外,牛蒡子苷元可增强紫杉特尔诱导的 TNBC 细胞毒性,而 TNBC 细胞移植瘤实验也证实牛蒡子苷元在体内的抗肿瘤作用。因此,牛蒡子苷元能抑制 STAT3 与 DNA 结合,是 STAT3 的新型抑制剂。

2.5 mTOR 信号通路 mTOR 属于磷脂酰肌醇 3-激酶相关激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase-

related kinase, PIKK) 蛋白家族, 在调节细胞生长、增殖和周期等多方面起到重要作用。Maxwell 等<sup>[29]</sup>证实牛蒡子苷元抑制 ER 阳性乳腺癌细胞内 mTOR 通路, 降低 ER 的表达, 导致细胞自噬性死亡。Wu 等<sup>[30]</sup>深入研究 ER 的潜在机制时发现雌激素受体  $\beta$  (estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ ) 的特异性拮抗剂 PHTPP 或小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 在 Th17 极化条件下明显降低牛蒡子苷元对 T 细胞和原代 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 TGF- $\beta$ 1 活化的抑制作用, 提示牛蒡子苷元以 ER $\beta$  依赖性方式起作用, 选择性抑制 ER, 限制 mTORC1 的激活。

**2.6 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路** Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是一条在生物进化中极为保守的通路, 其不仅在胚胎发育调控中具有至关重要的作用, 而且与肿瘤的产生和发展密切相关。Zhang 等<sup>[31]</sup>运用二维电泳质谱质谱联用的蛋白组学技术证实牛蒡子苷元通过介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路而抑制结直肠癌 HCT116 细胞的转移和血管生成。Lee 等<sup>[32]</sup>以人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞为研究对象, 发现牛蒡子苷元能够通过调节  $\beta$ -连环蛋白的表达而诱导 ER 阳性细胞 MCF-7 凋亡。Yoo 等<sup>[33]</sup>进一步证实, 牛蒡子苷元能抑制人结肠癌 SW480 细胞增殖, 诱导其凋亡, 使该细胞阻滞于 S 期和 G<sub>2</sub> 期。进一步研究发现, 牛蒡子苷元下调结直肠癌细胞 CCND1、survivin 和 CTNNB1 基因的表达, 表明牛蒡子苷元可能是通过调控相关蛋白的表达抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而抑制人结肠癌 SW480 细胞的生长并诱导凋亡。

**2.7 其他** EGFR 也被称作 HER1、ErbB1, 是上皮生长因子细胞增殖和信号传导的受体。在许多实体肿瘤中存在 EGFR 的高表达或异常表达。EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。Zhang 等<sup>[34]</sup>研究发现, 牛蒡子苷元通过干扰 RAF-MEK-ERK 途径和抑制 EGFR 信号通路来促进膀胱癌细胞的老化。TGF- $\beta$  与细胞膜上的转化生长因子  $\beta$  受体 (transforming growth factor  $\beta$  receptor, T $\beta$ R) 结合后可通过 Smad 蛋白介导细胞的信号的转导, 即 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 它与肿瘤的发生发展密切相关。近年来的研究结果证实, 牛蒡子苷元可通过 TGF- $\beta$ /Smad 发挥抗肿瘤作用。Xu 等<sup>[35]</sup>研究发现, 牛蒡子苷元抑制 TGF- $\beta$ 3 的磷酸化和 smad2/3 的转录活性, 降低 N-钙黏蛋白和提高 E-钙黏蛋白的表达水平, 进而抑制肺癌转移。

### 3 结语

牛蒡子苷元的广谱、低毒性和对肿瘤细胞特异性的抑制作用使得牛蒡子苷元成为一个值得开发的新型抗肿瘤药物, 受到了国内外研究者的广泛关注。牛蒡子苷元通过 PI3K/Akt、MAPK、VEGF/VEGFR、JAK-STAT3、mTOR、Wnt/ $\beta$ -catenin 和 TGF- $\beta$ /Smad 等信号通路而抑制肿瘤细胞增殖、迁移和转移。这些信号通路之间并非孤立, 而是彼此联系, 相互作用, 呈网络式调节作用, 这也给研究带来了极大的困难。目前, 牛蒡子苷元抗肿瘤作用的机制研究还处在探索阶段。今后应利用各种新的研究技术和研究手段, 进一步阐释牛蒡子苷元抗肿瘤作用机制, 为其将来在临床应用奠定基础。

#### 参考文献:

- [1] 马天宇, 陈燕平, 程素盼, 等. 牛蒡子研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(9): 113-116.
- [2] 蔡恩博, 郭雪, 赵岩, 等. 牛蒡子化学成分研究进展[J]. 人参研究, 2015, 27(1): 45-48.
- [3] 马英华, 张晓娟. 牛蒡子药物应用的研究进展[J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 116-119.
- [4] 王焕勤, 王静. 牛蒡子苷元与顺铂联合对人肺癌 H460 细胞系增殖和凋亡的影响[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(2): 1-5.
- [5] TEZUKA Y, YAMAMOTO K, AWALE S, et al. Anti-austeric activity of phenolic constituents of seeds of *Arctium lappa*[J]. Nat Prod Commun, 2013, 8(4): 463-466.
- [6] 张和平, 王敬敏. 牛蒡子苷元对直肠癌细胞转移能力的影响[J]. 福建中医药, 2012, 43(2): 35-37.
- [7] 王璐, 赵烽, 刘珂. 牛蒡子苷元诱导人白血病细胞凋亡的作用及机制[J]. 药学学报, 2008, 48(5): 542-547.
- [8] CAI E, GUO S, YANG L, et al. Synthesis and antitumour activity of arctigenin amino acid ester derivatives against H22 hepatocellular carcinoma[J]. Nat Prod Res, 2018, 32(4): 406-411.
- [9] CHEN Q, YANG L, HAN M, et al. Synthesis and pharmacological activity evaluation of arctigenin monoester derivatives[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1792-1801.
- [10] IKEDA M, SATO A, MOCHIZUKI N, et al. Phase I trial of GBS-01 for advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine[J]. Cancer Sci, 2016, 107(12): 1818-1824.
- [11] SU S, CHENG X, WINK M. Cytotoxicity of arctigenin and matairesinol against the T-cell lymphoma cell line CCRF-CEM[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(9): 1316-1323.
- [12] 郝彬, 赵红果. 牛蒡子苷元对体外 C6 胶质瘤细胞的抑制效果和凋亡机制[J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2313-2315.
- [13] HUANG Q, QIN S, YUAN X, et al. Arctigenin inhibits

- triple-negative breast cancers by targeting CIP2A to reactivate protein phosphatase 2A[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1):598-606.
- [14] LEI M, GAN X, ZHAO K, et al. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 4-amino-4-dehydroxylarctigenin derivatives in glucose-starved A549 tumor cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(3):435-437.
- [15] SU S, CHENG X, WINK M. Natural lignans from *Arctium lappa* modulate P-glycoprotein efflux function in multidrug resistant cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(2):301-307.
- [16] AWALE S, KATO M, DIBWE D F, et al. Antiausterity activity of arctigenin enantiomers: importance of (2R, 3R)-absolute configuration[J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(1):79-82.
- [17] WANG P, PHAN T, GORDON D, et al. Arctigenin in combination with quercetin synergistically enhances the antiproliferative effect in prostate cancer cells[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(2):250-261.
- [18] MAXWELL T, CHUN S Y, LEE K S, et al. The anti-metastatic effects of the phytoestrogen arctigenin on human breast cancer cell lines regardless of the status of ER expression[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2):727-735.
- [19] HSIEH C J, KUO P L, HSU Y C, et al. Arctigenin, a dietary phytoestrogen, induces apoptosis of estrogen receptor-negative breast cancer cells through the ROS/p38 MAPK pathway and epigenetic regulation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 67:159-170.
- [20] LI Q C, LIANG Y, TIAN Y, et al. Arctigenin induces apoptosis in colon cancer cells through ROS/p38MAPK pathway[J]. *J BUON*, 2016, 21(1):87-94.
- [21] LU Z, CHANG L, DU Q, et al. Arctigenin induces an activation response in porcine alveolar macrophage through TLR6-NOX2-MAPKs signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:475.
- [22] HAN Y H, KEE J Y, KIM D S, et al. Arctigenin inhibits lung metastasis of colorectal cancer by regulating cell viability and metastatic phenotypes [J]. *Molecules*, 2016, 21(9): E1135 [2019-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6272973>. DOI:10.3390/molecules21091135.
- [23] GU Y, SCHEUER C, FENG D, et al. Inhibition of angiogenesis: a novel antitumor mechanism of the herbal compound arctigenin[J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(8):781-791.
- [24] LOU C, ZHU Z, ZHAO Y, et al. Arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., inhibits metastasis of human breast cancer cells through the downregulation of MMP-2/-9 and heparanase in MDA-MB-231 cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1):179-184.
- [25] 浦光瑞, 刘法昱, 王博. 牛蒡苷元对人口腔鳞癌裸鼠移植瘤生长及 VEGF 蛋白表达的影响[J]. *上海口腔医学*, 2015, 24(4):400-403.
- [26] WANG P, SOLORZANO W, DIAZ T, et al. Arctigenin inhibits prostate tumor cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Nutr Exp*, 2017, 13:1-11.
- [27] YAO X, ZHU F, ZHAO Z, et al. Arctigenin enhances chemosensitivity of cancer cells to cisplatin through inhibition of the STAT 3 signaling pathway[J]. *J Cellular Biochem*, 2011, 112(10):2837-2849.
- [28] FENG T, CAO W, SHEN W, et al. Arctigenin inhibits STAT 3 and exhibits anticancer potential in human triple-negative breast cancer therapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1):329-344.
- [29] MAXWELL T, LEE K S, KIM S, et al. Arctigenin inhibits the activation of the mTOR pathway, resulting in autophagic cell death and decreased ER expression in ER-positive human breast cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(4):1339-1349.
- [30] WU X, TONG B, YANG Y, et al. Arctigenin functions as a selective agonist of estrogen receptor  $\beta$  to restrict mTORC1 activation and consequent Th17 differentiation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51):83893-83906.
- [31] ZHANG S, LI J, SONG S, et al. Integrated *in silico* and experimental methods revealed that arctigenin inhibited angiogenesis and HCT116 cell migration and invasion through regulating the HIF4A and Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(11):2878-2884.
- [32] LEE J, IMM J Y, LEE S H.  $\beta$ -Catenin mediates anti-adipogenic and anticancer effects of arctigenin in preadipocytes and breast cancer cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(12):2513-2520.
- [33] YOO J H, LEE H J, KANG K, et al. Lignans inhibit cell growth via regulation of Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(8-9):2247-2252.
- [34] ZHANG M, CAI S, ZUO B, et al. Arctigenin induced gallbladder cancer senescence through modulating epidermal growth factor receptor pathway[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5):1010428317698359 [2019-01-12]. [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1010428317698359?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1010428317698359?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed). DOI: 10.1177/1010428317698359.
- [35] XU Y, LOU Z, LEE S H. Arctigenin represses TGF- $\beta$ -induced epithelial mesenchymal transition in human lung cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2):934-939.