

牡荆素预防和治疗疾病作用机制研究进展

盛亚男¹, 王长远^{1,2*} (1.黑龙江八一农垦大学食品学院, 黑龙江 大庆 163319; 2.黑龙江省农产品加工与质量安全重点实验室, 黑龙江 大庆 163319)

摘要: 牡荆素是一种天然黄酮类化合物, 具有很强的抗氧化性, 可有效清除体内的氧自由基, 还可以改善血液循环, 降低胆固醇, 抑制炎症性生物酶的渗出, 并具有抗心肌梗死、抗菌、抗肿瘤等药理作用, 目前应用于各大疾病的防护与治疗中。本文阐述了牡荆素通过调节线粒体途径、MAPK 途径、AKT 途径、自噬能力以及相关凋亡蛋白(p53、Bcl-2、Bax 和 caspase 等)对各种疾病治疗的机制, 并对牡荆素的应用前景进行展望。

关键词: 牡荆素; 抗肿瘤; 疾病治疗; 作用机制

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)17-2156-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.018

引用本文: 盛亚男, 王长远. 牡荆素预防和治疗疾病作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2156-2161.

Research Progress on the Mechanism of Vitexin in Preventing and Treating Diseases

SHENG Yanan¹, WANG Changyuan^{1,2*} (1.College of Food Science, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China; 2.Key Laboratory of Agro-Products Processing and Quality Safety of Heilongjiang Province, Daqing 163319, China)

ABSTRACT: Vitexin is a natural flavonoid. It has strong antioxidant properties, can effectively remove oxygen free radicals in the body, can improve blood circulation, reduce cholesterol, and inhibit exudation of inflammatory organisms enzymes. It also has anti-myocardial infarction, antibacterial, antitumor and other pharmacological effects, therefore, it is currently used in the protection and treatment of major diseases. This article reviews the mechanism of vitexin treatment of various diseases through regulating, mitochondrial pathway, MAPK pathway, AKT pathway, autophagy ability and related apoptotic proteins(p53, Bcl-2, Bax and caspase etc.), and prospects the application prospects of vitexin.

KEYWORDS: vitexin; anticancer; disease treatment; mechanism

牡荆素又名牡荆苷, 是一种生物活性黄酮类化合物^[1]。多存在于山里红叶、绿豆、金莲花和山楂干燥成熟果实中或山楂叶中^[2-6]。其牡荆素含量为 0.04~0.06 mg·g⁻¹^[7]。牡荆素以芹菜素为基本碳架, 8 号位连接一个碳苷, 碳苷的 3, 4, 5, 6 号位均连接一个羟基, 碳苷的引入有效提高抗氧化以及抗肿瘤的特性。当苯并吡喃酮结构中其 3 或 5 号位存在羟基时, 其化合物可以与金属离子络合, 从而丧失活性, 结构式见图 1。牡荆素具有抗心肌梗死、抗炎镇痛、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[8]。含有牡荆素的总黄酮具有较强的氧化性, 抗心肌缺血及再灌注损伤、降低血脂等药理活性^[9]。牡荆素在治疗癌症时, 对人正常细胞无显著的毒性作用, 可以使肿瘤细胞凋亡时不损伤人正常细胞^[10-11]。本文对牡荆素各种药理活性的作

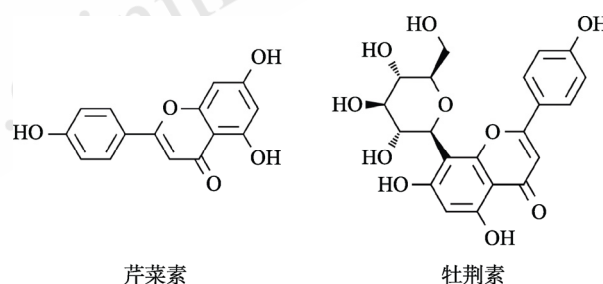


图 1 芹菜素和牡荆素的结构式

Fig. 1 Structural formulas of apigenin and vitexin

用机制进行阐述。

1 牡荆素药理作用机制

天然化合物制成的药物在对癌症、脑损伤、心肌缺血再灌注损伤等其他疾病进行治疗时基本都会通过信号传导途径进行调节^[12-14]。牡荆素在治疗部分疾病时会在信号传导途径中阻止细胞调

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LH2019C054); 黑龙江省垦区科研项目(HNK135-05-01); 国家重点研发计划项目(2017YFD0401203); 黑龙江八一农垦大学研究生创新科研项目(YJSCX2019-Y55)

作者简介: 盛亚男, 女, 硕士生 Tel: 13199417865 E-mail: 919277175@qq.com *通信作者: 王长远, 男, 博士, 教授 Tel: 13836961288 E-mail: byndwey@163.com

亡,而治疗癌症时诱导肿瘤细胞凋亡是最终目的。细胞凋亡是由凋亡信号介导的一系列调控基因参与的过程。其中,Bcl-2 蛋白家族构成中心检查点,在细胞死亡启动子和细胞死亡预防者中起重要作用,分为促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白^[15-16]。Bax 本身存在于细胞质,在被某些刺激物触发时会转移到线粒体外膜,并形成大量通道,导致线粒体膜电位降低,从而使细胞色素 C 被诱导释放,随后使胱天蛋白酶(caspase)活化,而 Bcl-2 可能会通过 Bax 预先形成^[17]。Bcl-2 可预防由于刺激而诱导的细胞凋亡,并且抑制线粒体上的细胞色素 C 外流。氧化损伤剂诱导的细胞死亡可以被 Bcl-2 有效阻止,从而产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基,因此对死亡信号的反应可以由抗凋亡分子与促凋亡分子的比例(例如 Bcl-2/Bax)决定^[18]。

Caspase(分为起始者和执行者)具有使细胞分化和凋亡的作用,其作用机理是起始 caspase 在外来蛋白信号的作用下被切割激活,激活后的 caspase 对执行者 caspase 进行切割并使之激活,被激活的执行者 caspase 对 caspase 靶蛋白水解^[10-20]。caspase 被认为是细胞凋亡的下游执行者,在细胞凋亡过程中起关键作用^[21]。

2 牡荆素抗肿瘤作用机制

癌症是继心血管疾病之后的全球第二大死因。根据国际癌症研究机构的报告,2012 年全球有 1 410 万新癌症病例和 820 万癌症死亡病例。到 2030 年,估计将有 2 170 万癌症病例和 1 300 万癌症死亡病例^[22]。牡荆素对肿瘤细胞有促凋亡和抑制生长的效果,目前有很多学者都开展了牡荆素对各种癌症的治疗效果和抗肿瘤作用机制研究。

2.1 牡荆素对口腔癌的作用机制

牡荆素会通过不同的信号传导途径和细胞周期阻滞诱导肿瘤细胞凋亡。Yang 等^[8]提出,牡荆素会通过 p53 调节的 p53-PPAR γ -caspase-3 途径(I)和 p53-PAI1-MMP2 途径(II)诱导口腔癌细胞凋亡。p53 是一种肿瘤抑制蛋白,可以紧密调节细胞生长,促进细胞凋亡和 DNA 修复^[23]。途径(I)的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)激动剂将细胞阻滞在细胞周期的 G0/G1 期,并使 caspase-3 活化。肿瘤细胞需要经过有丝分裂才可进行增殖,因此肿瘤细胞需要通过 DNA 合成前期(G0/G1 期)、DNA 合成期(S 期)和细胞分裂期(G2/M 期)进行增

殖。在整个细胞周期中,G0/G1 期和 G2/M 期最易受到药物的影响,若某一期间被阻滞,则肿瘤细胞的增殖会被阻断^[24-25]。途径(II)中 PAI-1 在牡荆素的调节下被诱导表达,减少活化后 MMP-2 的积累。在用 p53 的抑制剂作用后,确定了 PAI-1 和 PPAR γ 为抑癌基因 p53 的下游基因。因此证实了牡荆素通过 p53-PAI1-MMP2 和 p53-PPAR γ -caspase 3 级联诱导的一种新的 p53 通路对细胞进行抑制和诱导凋亡。

2.2 牡荆素对肺癌的作用机制

Liu 等^[10]提出牡荆素以剂量依赖方式降低 A549 细胞的活力,对正常人支气管上皮 16HBE 细胞几乎没有毒性。在进行流式细胞术试验时发现线粒体膜电位降低,并且蛋白检测时发现 Bax/Bcl-2 的比值降低,caspase-3 以及细胞质中细胞色素 C 的蛋白表达水平增加。此外,牡荆素还显著降低了磷酸化的丝氨酸/苏氨酸激酶(phosphorylation-serine/threonine kinase, p-AKT)的水平,并且 A549 细胞上使用 AKT 激活剂 SC79 时,牡荆素的促细胞凋亡作用被部分阻断。AKT 可以被许多生长信号激活,一旦激活,AKT 就会调节许多下游蛋白,这些蛋白参与细胞存活、增殖、迁移、代谢和血管生成^[26]。综上所述,牡荆素可通过线粒体途径和 AKT 信号通路诱导人肺癌 A549 细胞凋亡。

2.3 牡荆素对肝癌的作用机制

He 等^[27]通过研究发现,牡荆素显著抑制了 HCC 细胞系(SK-Hep1 和 Hepa1-6 细胞)的活力,并以浓度依赖性方式诱导细胞凋亡,并引起 caspase-3 的上调和 Bcl-2 的下调,其自噬相关蛋白 LC3-II 的表达显著降低。细胞可以通过自噬清除受损或多余的细胞器从而促进发育和延长寿命。LC3-II/I 比值的大小可估计自噬水平的高低^[28-30](LC3 是自噬相关蛋白,其中 LC3-I 是没有被脂化的蛋白,而 LC3-II 是被脂化后和自噬体膜结合的蛋白)。此外,Western blotting 分析表明,牡荆素显著上调磷酸化的 c-Jun N 端蛋白激酶(phosphorylated c-Jun N-terminal protein kinase, p-JNK)的水平,并且在用 JNK 抑制剂 SP600125 进行处理后,由牡荆素诱导的细胞凋亡受到抑制,并且牡荆素对自噬的抑制被逆转。JNK 是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导途径中的一个亚类。MAPK 还包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated

protein kinases, ERK)和 p38, 是一种至关重要的信号分子, 可对多种刺激作出反应以确定细胞存活和死亡^[31-33]。磷酸化的 JNK、p38 可以诱导细胞凋亡, 磷酸化的 ERK 可以促进细胞存活^[34-36]。Shi 等^[37]研究发现, 牡荆素对人肝癌细胞 SMMC-7721 以浓度依赖性使其凋亡, 会降低细胞的线粒体膜电位, 并且 p53、Bax、caspase-3 等相关促凋亡蛋白的表达水平显著增加, 而 Bcl-2 蛋白的表达水平显著降低。两实验^[27,37]的研究细胞不同且检测指标也不同, 因此得出结论: 牡荆素可通过线粒体途径、MAPK 中的 JNK 途径以及 P53 途径诱导细胞凋亡。

2.4 牡荆素对结直肠癌的作用机制

Bhardwaj 等^[38]提出当牡荆素作用于人结肠癌 HCT-116 细胞时, 可有效抑制热休克转录因子-1(heat-shock factor 1, HSF-1)下游靶蛋白。在该蛋白的潜在分子靶点与 HSF-1 的 DNA 结合域的相互作用抑制了 HSF-1 的活化。HSF-1 是细胞对热和各种其他应激源反应的主要转录调节因子^[39]。JNK 介导的 HSF-1 高磷酸化导致 HSF-1 转录失活, 在 HSF-1 免疫沉淀和沉默的 HCT-116 细胞中, 观察到载脂蛋白 L1(apolipoprotein L1, ApoL1)和 JNK 共同表达, 在 ROS 介导的自噬诱导中, 促进 caspase 独立的自噬细胞死亡, p62 表达下调, 并增加 LC3-I 向 LC3-II 的转化。由此可知, 在 HCT-116 异种移植模型中, 牡荆素通过激活自噬级联抑制肿瘤生长。

2.5 牡荆素对胶质母细胞瘤的作用机制

Zhang 等^[11]研究发现在牡荆素的作用下胶质母细胞瘤的细胞在 G2/M 期大量堆积, 影响了细胞的增殖。细胞周期中的 G2/M 期是细胞的对称分裂期, 如果此周期遭到破坏, 细胞的增殖会被抑制^[40-41]。在利用 Western blotting 检测蛋白的表达水平时发现, AKT 的磷酸化水平呈剂量依赖性下降且多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase, PARP]的蛋白表达显著上调。PARP 是 caspase 在裂解底物后的产物, 其表达水平的升高是细胞凋亡的一个指标^[42]。此实验表明, 牡荆素通过 AKT 信号通路以及 G2/M 周期阻滞使人胶质母细胞瘤细胞凋亡。

3 牡荆素对其他疾病的作用机制

心脑血管疾病也是导致人类死亡的主要因素, 目前牡荆素对于心脑血管以及其他疾病的治

疗也有较多研究。

3.1 牡荆素预防新生儿缺氧缺血性脑损伤的作用机制

Min 等^[43]发现, 牡荆素以剂量依赖的方式减少了脑梗死的体积。牡荆素预处理可增加 Bcl-2/ Bax 蛋白比率, 并降低 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 和 NF- κ B 的磷酸化, 并在损伤后 24 h 切断 caspase-3 蛋白的表达。此实验表明, 牡荆素在预防新生儿缺氧缺血性脑损伤时, 会通过抑制 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的磷酸化, 从而抑制新生儿缺氧缺血性神经元损伤中的促凋亡信号通路。

3.2 牡荆素对心脏心肌缺血再灌注(ischemial reperfusion, I/R)损伤的保护作用机制

Dong 等^[44]研究发现抗凋亡 Bcl-2 基因对心肌进行遗传修饰, 可以保护心肌免受 I/R 诱导的细胞凋亡, 从而对心肌进行保护。在牡荆素处理的心脏中 Bax 的表达降低, Bcl-2 的表达增加, 从而使牡荆素达到抑制细胞凋亡作用。Wang 等^[45]采用脑中动脉闭塞 2 h, 再灌注 22 h, 建立昆明♂小鼠局灶性脑 I/R 模型, 对照组则在药物灌注 24 h 后通过 Western blotting 检测发现, 牡荆素显著上调 p-ERK, 下调 p-JNK 和 p-p38。与 I/R 组相比, 神经功能缺损、脑梗死体积和神经元损伤在系统性牡荆素治疗下有明显的治愈情况。同时, 牡荆素显著上调了 Bcl-2/Bax 的蛋白表达比例。牡荆素在保护大脑免受脑 I/R 损伤的作用可能受 MAPK 和细胞凋亡信号通路的调节。Xue 等^[46]通过透射电镜显示 I/R 可导致外线粒体膜破裂、嵴消失、空泡形成, 而牡荆素可减少线粒体损伤, 最终减少心肌细胞凋亡。体外牡荆素显著降低 ROS 水平, 提高线粒体活性、线粒体膜电位和 ATP 含量。综上所述, 牡荆素在对缺血性心脏病进行保护时, 能减少 ROS 含量及抑制 MAPK 途径来达到效果。

3.3 牡荆素对白血病的作用机制

Lee 等^[47]研究表明, 牡荆素可有效诱导 U937 白血病细胞程序性死亡, 并通过检测发现下调 Bcl-2 蛋白水平, 同时上调 U937 细胞中 caspase-3 和 caspase-9 蛋白的表达。通过流式细胞术分析确定牡荆素引发的细胞凋亡是伴随线粒体膜电位水平的减少, 激起了 U937 细胞凋亡。因此, 牡荆素将通过上调促凋亡蛋白诱导白血病细胞程序性死亡。

3.4 牡荆素防止骨溶解的作用机制

Jiang 等^[14]发现牡荆素通过直接抑制 NF- κ B 配体(RANKL)诱导的破骨细胞形成和体外骨吸收的受体激活剂而发挥抗破骨细胞生成作用,并且在体内保护免受脂多糖诱导的炎性骨溶解。牡荆素抑制 MAPK 中 ERK 和 p38 途径的早期激活以响应 RANKL,从而减弱 c-Fos 和 NFATc1 的下游诱导,并且废除破骨细胞标记基因的表达。

3.5 牡荆素抵抗七氟醚诱导的神经元凋亡的作用机制

Lyu 等^[48]研究表明,牡荆素可显著降低七氟醚诱导的新生大鼠神经元凋亡,并抑制 caspase-3 和 Bax 蛋白表达。用牡荆素处理后,七氟醚新生大鼠缺氧诱导因子 1 α 亚基(hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白表达水平降低,磷酸化的 p38 蛋白表达也被抑制。总之,牡荆素的保护作用通过新生大鼠中的 HIF-1 α 、VEGF 和 p38 相关信号通路减少了七氟醚诱导的神经元凋亡。

4 牡荆素对 DNA 保护的作用机制

牡荆素不仅对不同疾病有治疗作用,还可以对 DNA 进行保护。多种疾病在丙二醛(malondialdehyde, MDA)等毒性物质产生时诱发性急剧上升,而羟基自由基($\cdot$ OH)进攻 DNA 的脱氧核糖部分时恰好可以生成 MDA 等毒性物质^[49]。 Fe^{2+} 能够极大地提高 H_2O_2 对底物的氧化速率,而 $\cdot$ OH 则作为氧化中间体存在氧化过程中。当仅有皮克级的 Fe^{2+} 存在时, DNA 对 H_2O_2 的对抗能力将彻底丧失,其对抗浓度从 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 直接导致 DNA 受到氧化损伤。这种催化作用通过 Fenton 反应($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$)实现^[50]。因此,将 Fe^{2+} 进行络合可有效减少 $\cdot$ OH 的生成,从而保护 DNA 免受 $\cdot$ OH 诱导的氧化损伤。Chen 等^[9]发现牡荆素呈浓度依赖性保护 DNA 免受 $\cdot$ OH 诱导的氧化损伤,其保护机制可能与电子转移能力和 Fe^{2+} 络合有关。牡荆素的 4-羰基、5-羟基具有较强的氧化还原能力,因此猜测 Fe^{2+} 可能会与其中一个进行络合。这表明,牡荆素的氧化还原能力决定了 Fe^{2+} 络合,从而保护 DNA,达到免受 $\cdot$ OH 诱导的氧化损伤的目的。

5 讨论

牡荆素作为一种天然黄酮类化合物,其来源较广泛,具有抗氧化、抗炎等生物学功能,并且

对疾病具有预防及治疗的效果,与临床药物相比还具有不良反应小、安全性高的特点,是一种极具开发潜力的天然生物活性物质。虽然牡荆素在疾病的预防和治疗方面已有较多的报道,但对于癌症治疗的研究目前局限于肝癌、肺癌、口腔癌以及结直肠癌等方面,是否对更多种类的癌症同样具有治疗功效还有待探索。同时,对于牡荆素的研究多停留在细胞水平,体内试验较少,缺乏实际临床应用的数据。在体外细胞试验中,多探究牡荆素通过信号传导途径调节细胞的存活状态,但是药物在治疗癌症时,除了诱导肿瘤细胞凋亡,有效地抑制肿瘤细胞生长发育也是必不可少的,因此在此后的实验中可以针对牡荆素是否可以抑制细胞迁移进行相关研究。目前课题组正在探索牡荆素对胃癌细胞的毒性作用,接下来将研究牡荆素对胃癌细胞 ROS 的调控作用,以及是否能够通过 MAPK、AKT 和 TGF- β 途径对胃癌细胞产生抑制细胞生长或诱导细胞凋亡的作用。提高牡荆素应用范围的研究以及加深牡荆素实际应用研究将更能挖掘其应用价值,也为癌症以及其他疾病治疗药物的研发提供参考。

REFERENCES

- [1] 陈琳琳,王艳生,齐英凯. 牡荆素对异氟烷诱导大鼠神经细胞损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1468-1471.
- [2] ZHANG X, XU D H. Research progress of pharmacological action of vitexin[J]. China Med Her(中国医药导报), 2013, 10(35): 35-38, 42.
- [3] ZHANG W, XU M, YU C, et al. Simultaneous determination of vitexin-4''-O-glucoside, vitexin-2''-O-rhamnoside, rutin and vitexin from hawthorn leaves flavonoids in rat plasma by UPLC-ESI-MS/MS[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(21): 1837-1844.
- [4] XING W M, CHEN M, FENG C Y, et al. Optimization of ultrasound assisted acid hydrolysis process for extracting vitexin from *Crataegus pinnatifida* bge. var. major N. E. br. leaf[J]. Bull Bot Res(植物研究), 2020, 40(1): 148-152.
- [5] YANG J, WANG T, HUANG J, et al. Determination of vitexin in seeds of *Vigna radiata* by HPLC[J]. Pract Pharm Clin Remed(实用药物与临床), 2019, 22(11): 1175-1177.
- [6] WANG P. Extraction of orientin and vitexin from *Trollius chinensis* bunge using response surface methodology[J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2018, 26(2): 85-88.
- [7] WANG X B, GAO M, TONG L J, et al. Determination of vitexin rhamnoside in hawthorn leaves extracts[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2010, 28(10): 2098-2100.
- [8] YANG S H, LIAO P H, PAN Y F, et al. The novel p53-dependent metastatic and apoptotic pathway induced by

- vitexin in human oral cancer OC2 cells[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(8): 1154-1161.
- [9] CHEN B, LI D H, LI X C. Active evaluation of DNA protection to oxidative damage and its possible mechanisms of vitexin invitro[J]. *Food Mach(食品与机械)*, 2018, 34(1): 130-134.
- [10] LIU X, JIANG Q, LIU H, et al. Vitexin induces apoptosis through mitochondrial pathway and PI3K/Akt/mTOR signaling in human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 7. Doi: 10.1186/s40659-019-0214-y.
- [11] ZHANG G N, LI D Y, CHEN H, et al. Vitexin induces G2/M-phase arrest and apoptosis via Akt/mTOR signaling pathway in human glioblastoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4599-4604.
- [12] BI M C. The effect and mechanism of Zeaxanthin induces apoptosis and inhibit cell migration, invasion in human uveal melanoma cells[D]. Jilin University, 2016.
- [13] SLATTERY M L, LUNDGREEN A, WOLFF R K. Dietary influence on MAPK-signaling pathways and risk of colon and rectal cancer[J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(5): 729-738.
- [14] JIANG J, JIA Y, LU X, et al. Vitexin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and prevents lipopolysaccharide (LPS)-induced osteolysis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17549-17560.
- [15] KVANSAKUL M, CARIA S, HINDS M G. The bcl-2 family in host-virus interactions[J]. *Viruses*, 2017, 9(10). Doi: 10.3390/v9100290.
- [16] CHOUDHURY S. A comparative analysis of BCL-2 family[J]. *Bioinformation*, 2019, 15(4): 299-306.
- [17] GOPING I S, GROSS A, LAVOIE J N, et al. Regulated targeting of BAX to mitochondria[J]. *J Cell Biol*, 1998, 143(1): 207-215.
- [18] XUE Q, ZOU Y A, ZHAO B M, et al. Effects of kangnaoye 1 on cerebral ischemia-reperfusion half silent zone apoptosis and bcl-2/bax ratio in rats[J]. *Chin Gen Pract(中国全科医学)*, 2010, 13(5): 498-501.
- [19] DESROCHES A, BOUCHER D, DENAULT J B. Caspase family[M]//*Encyclopedia of Signaling Molecules*. New York, NY: Springer New York, 2016: 1-20.
- [20] FULDA S. Therapeutic opportunities based on caspase modulation[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018(82): 150-157.
- [21] REUTER S, EIFES S, DICATO M, et al. Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(11): 1340-1351.
- [22] GANESAN K, XU B J. Molecular targets of vitexin and isovitexin in cancer therapy: A critical review[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1401(1): 102-113.
- [23] KANAPATHIPILLAI M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer[J]. *Cancers*, 2018, 10(6): 154. Doi: 10.3390/cancers10060154.
- [24] ZANG Y Q, FENG Y Y, LUO Y H, et al. Glycitein induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest through the MAPK/STAT3/NF- κ B pathway in human gastric cancer cells[J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(5): 573-584.
- [25] LIU Y, FAN D. Ginsenoside Rg5 induces G2/M phase arrest, apoptosis and autophagy via regulating ROS-mediated MAPK pathways against human gastric cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019(168): 285-304.
- [26] REVATHIDEVI S, MUNIRAJAN A K. Akt in cancer: Mediator and more[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019(59): 80-91.
- [27] HE J D, WANG Z, LI S P, et al. Vitexin suppresses autophagy to induce apoptosis in hepatocellular carcinoma via activation of the JNK signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84520-84532.
- [28] VÉLEZ D E, HERMANN R, BARREDA FRANK M, et al. Effects of wortmannin on cardioprotection exerted by ischemic preconditioning in rat hearts subjected to ischemia-reperfusion[J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(1): 83-91.
- [29] WU H, WANG Y, WANG X, et al. MicroRNA-365 accelerates cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via the modulation of Skp2 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(2): 304-310.
- [30] HAN Y Y, ZHENG J G, YANG Q H, et al. Effects of dexmedetomidine on the expression of autophagy protein LC3 in operated lung tissues of patients undergoing radical operation for lung cancer[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(3): 411-414.
- [31] MA P, ZHANG Y. JNK signaling pathway and islet beta cell apoptosis[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(6): 942-946.
- [32] DE LUCA A, MAIELLO M R, D'ALESSIO A, et al. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: Role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(Suppl 2): S17-S27.
- [33] JIANG D J, JIA S J, DAI Z, et al. Asymmetric dimethylarginine induces apoptosis via p38 MAPK/caspase-3-dependent signaling pathway in endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(4): 529-539.
- [34] WANG H, JIANG D, LIU J, et al. Compound K induces apoptosis of bladder cancer T24 cells via reactive oxygen species-mediated p38 MAPK pathway[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(8): 607-614.
- [35] SUI X, KONG N, YE L, et al. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents[J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2): 174-179.
- [36] KIM J Y, AN J M, CHUNG W Y, et al. Xanthorrhizol induces apoptosis through ROS-mediated MAPK activation in human oral squamous cell carcinoma cells and inhibits DMBA-induced oral carcinogenesis in hamsters[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(4): 493-498.
- [37] SHI Y Y, DENG L D, RAO W W, et al. Inhibiting effects and mechanism of vitexin against proliferation of SMMC-7721 cancer cells[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2016, 36(5): 366-371.
- [38] BHARDWAJ M, PAUL S, JAKHAR R, et al. Vitexin confers HSF-1 mediated autophagic cell death by activating JNK and ApoL1 in colorectal carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112426-112441.
- [39] SANTAGATA S, HU R, LIN N U, et al. High levels of nuclear heat-shock factor 1(HSF1) are associated with poor

- prognosis in breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(45): 18378-18383.
- [40] DING Q Y, ZHANG W D, CHENG C, et al. Dioscin inhibits the growth of human osteosarcoma by inducing G2/M-phase arrest, apoptosis, and GSDME-dependent cell death *in vitro* and *in vivo*[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 2911-2924.
- [41] HIRATA T, CHO Y M, SUZUKI I, et al. 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate(MTBITC) induced apoptotic cell death and G2/M cell cycle arrest via ROS production in human esophageal epithelial cancer cells[J]. J Toxicol Sci. 2019, 44(2): 73-81.
- [42] CALANDRIA C, IRURZUN A, BARCO Á, et al. Individual expression of poliovirus 2Apro and 3Cpro induces activation of caspase-3 and PARP cleavage in HeLa cells[J]. Virus Res, 2004, 104(1): 39-49.
- [43] MIN J W, KONG W L, HAN S, et al. Vitexin protects against hypoxic-ischemic injury via inhibiting Ca^{2+} /Calmodulin-dependent protein kinase II and apoptosis signaling in the neonatal mouse brain[J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 25513-25524.
- [44] DONG L, FAN Y, SHAO X, et al. Vitexin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in Langendorff-perfused rat hearts by attenuating inflammatory response and apoptosis[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12): 3211-3216.
- [45] WANG Y, ZHEN Y, WU X, et al. Vitexin protects brain against ischemia/reperfusion injury via modulating mitogen-activated protein kinase and apoptosis signaling in mice[J]. Phytomedicine, 2015, 22(3): 379-384.
- [46] XUE W, WANG X, TANG H, et al. Vitexin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial dysfunction induced by mitochondrial dynamics imbalance[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124: 109849. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.109849.
- [47] LEE C Y, CHIEN Y S, CHIU T H, et al. Apoptosis triggered by vitexin in U937 human leukemia cells via a mitochondrial signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2012, 28(5): 1883-1888.
- [48] LYU Z P, CAO J, WANG J, et al. Protective effect of vitexin reduces sevoflurane-induced neuronal apoptosis through HIF-1 α , VEGF and p38 MAPK signaling pathway *in vitro* and in newborn rats[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 3117-3123.
- [49] HE X J, YI Z W, MO S H, et al. Effect of catechin microcapsulation on the repair of DNA damage in glumreular mesangial cells induced by H_2O_2 [J]. J Central South Univ(Med Sci)(中南大学学报: 医学版), 2007, 32(1): 82-87.
- [50] HENLE E S, LUO Y, LINN S. Fe^{2+} , Fe^{3+} , and oxygen react with DNA-derived radicals formed during iron-mediated Fenton reactions[J]. Biochemistry, 1996, 35(37): 12212-12219.

收稿日期: 2020-07-19

(本文责编: 李艳芳)