

雷公藤红素抗肿瘤作用的研究进展

贾路路, 谭亲友^{*}(桂林医学院, 广西 桂林 541001)

摘要: 雷公藤红素为卫矛科植物雷公藤的主要活性成分之一, 是一种醌甲基三萜类化合物, 外观呈红色针状结晶体, 具有多种生物学活性。2015 年, 雷公藤红素被发现具有显著减肥的作用, 从而引起了大量学者的关注。近年来, 越来越多的研究表明其在抗肿瘤方面具有较明显的药理活性, 可通过多种信号通路抑制乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌等。本文就近年来雷公藤红素的抗肿瘤作用及其作用机制展开综述, 旨在为雷公藤红素的深入研究提供新的思路。

关键词: 雷公藤红素; 抗肿瘤; 药理活性; 研究进展

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)10-1260-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.020

引用本文: 贾路路, 谭亲友. 雷公藤红素抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1260-1264.

Progress in Anti-tumor Effect of Celastrol

JIA Lulu, TAN Qinyou^{*}(Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

ABSTRACT: Celastrol is one of the main active ingredients of *Tripterygium wilfordii*. It is a quinone-methyl triterpene compound with red needle-like crystal appearance and has a lot of biological activities. In 2015, celastrol is found to have a super-slimming effect, which attract a lot of scholars' interest. In recent years, more and more studies have shown that it has obvious pharmacological activity in anti-tumor. It can inhibit breast cancer, prostate cancer, lung cancer, colorectal cancer, stomach cancer, liver cancer and the like through various signaling pathways. In this review, the anti-tumor effect of celastrol and its mechanism are described in order to provide new ideas for its further study.

KEYWORDS: celastrol; anti-tumor; pharmacological activity; progress

雷公藤红素是从雷公藤的根、茎、叶中提取的主要活性成分之一, 是一种具有抗肿瘤、抗血管生成、促凋亡等作用的小分子化合物, 其分子量为 450.61, 易溶于有机溶剂(如二甲基亚砜), 难溶于水, 具有亲电子性, 易与蛋白质的巯基发生反应造成其构象的改变, 从而产生一系列的反应。雷公藤红素在各种实验模型中表现出良好的抗肿瘤活性, 可通过内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激和激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)、调节胞外磷酸化激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK)、蛋白酶体和端粒酶等来促进细胞凋亡, 最新研究发现端粒酶有望成为雷公藤红素抗肿瘤的新靶点, 并可通过调节一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,

NOS)、血管紧张素-II(angiotensin II, Ang-II)、热休克蛋白 90(heat shock protein 90, Hsp90)及 Kruppel 样因子 8(Kruppel like factor 8, KLF8)等, 改善血管状态。已证明雷公藤红素可有效治疗多种肿瘤, 包括乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结直肠癌、骨肉瘤、胃癌、肝癌等, 是一种很有前景的抗肿瘤药。近年来随着大量研究的深入, 雷公藤红素更多的作用逐渐被人们所认识, 其分子机制也日益明确, 本文就雷公藤红素的抗肿瘤作用进行综述。

1 雷公藤红素的抗肿瘤作用

1.1 乳腺癌

乳腺癌在女性中发病率较高, 是全球范围内女性肿瘤死亡的主要原因。随着医学科研的进一步发展, 发现微小 RNA(miRNA)在乳腺癌的发生

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360665, 81760747); 广西自然科学基金项目(2015GXNSFAA139114, 2013GXNSFBA019174); 广西卫生厅中医药攻关课题(GZGG13-08)

作者简介: 贾路路, 男, 硕士生 Tel: 18554218256 E-mail: jialuluedu@163.com

***通信作者:** 谭亲友, 男, 博士, 教授 Tel:

(0773)2810610 E-mail: tqy1013@126.com

发展过程中扮演着非常重要的角色, Zuo 等^[1]发现, 雷公藤红素以剂量依赖性方式上调 miR-15a, 而 miR-15a 的上调可进一步抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖、迁移及侵袭等过程。miR-233 在乳腺癌细胞系 MCF-7 中也发挥着举足轻重的作用, 其上调可促进 MCF-7 细胞的生物学过程, 下调则具有相反的作用, 雷公藤红素则可下调 MCF-7 细胞的 miR-233 水平, 从而抑制其生物学过程^[2], 因此 miRNA 有望成为乳腺癌治疗的新靶点。

Li 等^[3]发现, 雷公藤红素可抑制 mTOR 与分子伴侣 Hsp90 的相互作用, 并诱导 mTOR 泛素化, 从而抑制 MDA-MB-231 细胞的生长过程。Lu 等^[4]发现, 雷公藤红素可促进 Smad 蛋白的磷酸化, 增强 TMEM100 的表达, 从而抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移等过程。

1.2 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)

NSCLC 具有高发病率和高死亡率的特点, 临床上易出现耐药性而导致预后不良。激活转录因子 2(activating transcription factor 2, ATF2)在 NSCLC 标本中高表达, 而 JNK/ATF2 信号通路与 NSCLC 耐药性密切相关, 雷公藤红素则可抑制 JNK/ATF2 通路, 下调 ATF2 的表达, 从而增加 NSCLC 对顺铂的敏感性^[5]。NSCLC 的耐药性也与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的突变密切相关, 可能是由于 EGFR 的苏氨酸 790 突变(T790M), 导致其过度活化而产生耐药性。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是治疗 NSCLC 最常用的化疗药物之一, 研究发现雷公藤红素联合 EGFR-TKIs, 通过抑制 EGFR 途径, 显著抑制了 T790M 突变对肺癌细胞侵袭作用的影响^[6]。雷公藤红素对 EGFR 突变体 NSCLC 表现出选择性细胞毒作用, 还通过钙介导的自噬促进了 EGFR 野生型和突变型 NSCLC 上 Hsp90 的降解^[7], Hsp90 与血管生成密切相关, 它的降解可抑制肿瘤血管生成^[8]。Xue 等^[9]还发现, KLF8 也与肺癌的血管生成密切相关, 其可通过进一步作用于转化生长因子- β 1(TGF- β 1)介导的肺癌细胞 A549 的血管生成, 而雷公藤红素可下调 KLF8, 从而发挥抑制血管生成的作用。

1.3 前列腺癌

前列腺癌在西方国家发病率较高, 也是男性

肿瘤死亡的主要原因, 雄激素受体(androgen receptor, AR)在前列腺癌的发生发展过程中起着举足轻重的作用。AR 可抑制前列腺癌的自噬过程, 以促进肿瘤细胞的生长, 而自噬过程则由 miRNA 调节, 其靶向自噬相关基因(ATGs)或抑制自噬关键调节蛋白以改变自噬过程, miR-17-92a 在雷公藤红素诱导的自噬过程中起着关键作用, 在 AR 阳性细胞中观察到 miR-17-92a 表达水平升高, 将 AR 敲除后则发现 miR-17-92a 表达水平降低, 表明 AR 对 miR-17-92a 具有调节作用, 而雷公藤红素可通过下调 AR 及 miR-17-92a, 诱导前列腺癌细胞自噬^[10]。雷公藤红素还可下调 miR-101, 而增强其对前列腺癌细胞的毒性, 而 miR-101 的下调可以进一步抑制 AR 的自噬抑制作用, 因此认为雷公藤红素可靶向前列腺癌细胞中的 AR/miR-101 诱导自噬^[11]。Cao 等^[2]用雷公藤红素处理前列腺癌细胞 PC-3 后, 发现其可下调 miR-233, 进一步的转染实验证实 miR-233 的上调可促进 PC-3 的生物学过程, 其下调则起到抑制作用。综上, miRNA 在前列腺癌的发生发展过程中具有重要作用, AR/miR 通路将是治疗前列腺癌很有前景的通路, 其可通过影响肿瘤细胞的自噬作用而产生抗肿瘤的作用。

1.4 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)

CRC 是男性中第 3 大肿瘤, 是对人类危害极大的一类疾病。Wang 等^[12]发现, 雷公藤红素可通过作用于热休克蛋白因子 1(heat shock factor 1, HSF-1)从而增加肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)的活性, 进一步激活 AMP 介导的蛋白激酶 α (AMP-activated protein kinase α , AMPK α), 并进一步磷酸化 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP), 最终促进 β -连环蛋白的降解从而对 CRC 细胞产生抑制作用。Qi 等^[13]使用超高效液相色谱联合质谱(UPLC/MS)分析雷公藤红素对 CRC 细胞 HCT116 代谢物的变化, 发现色氨酸(Trp)水平显著增加, 犬尿氨酸(Kyn)水平降低, 导致 Kyn/Trp 比率显著下降, Western blotting 分析显示吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)表达下调, 提示雷公藤红素可能通过促进 Trp 代谢和抑制 IDO 表达对 HCT116 产生抑制作用。

一氧化氮(NO)自由基是血管生成过程中的重要因子, 其参与血管生成和肿瘤的发展, Gao 等^[14]发现, 雷公藤红素可通过抑制 NOS 活性来抑制

CRC 细胞的生长和迁移。Barker 等^[15]使用一种可自发形成 CRC 的小鼠发现, 在小鼠日常膳食中加入雷公藤红素后, 其体内 NOS、环加氧酶-2 (COX-2) 水平显著降低, 且明显抑制 CRC 的形成。

1.5 骨肉瘤

骨肉瘤是好发于儿童和青少年的骨原发性恶性肿瘤, 恶性程度较高, 研究发现雷公藤红素联合顺铂可通过线粒体和内质网途径诱导骨肉瘤细胞 U-2OS 凋亡, 并以剂量依赖的方式抑制 U-2OS 的生长^[16]。Chen 等^[17]还发现, 雷公藤红素可抑制骨肉瘤细胞系 HOS 的活力, 并且促进内质网应激相关蛋白(Bip、PERK、p-PERK、IRE1 α 、钙联接蛋白、PDI 和 Erol-L α)、凋亡相关蛋白(CHOP、caspase-12)等的表达, 从而诱导 HOS 细胞的凋亡。近年来 TRAIL 被誉为有治愈肿瘤前途的因子, 它可以诱导肿瘤细胞凋亡, 同时对大多数正常细胞伤害较小, 而死亡受体 4/5(DR4/5)含有功能性细胞质死亡结构域基序并且能够传递 TRAIL/Apo-2L 的凋亡信号, Li 等^[18]发现, 雷公藤红素可通过上调 DR4/5, 增加骨肉瘤细胞系(U-2OS、HOS)对 TRAIL 诱导凋亡的敏感性, 同时增加 γ δ T 细胞对肿瘤细胞的裂解能力。

1.6 胃癌

胃癌是一种在东亚地区高发的疾病, 目前主要治疗措施为化疗。Yao 等^[19]发现, miR-21 表达的上调可以增加胃癌细胞系 MKN45 的增殖、迁移和侵袭能力, 并可抑制 MKN45 细胞的凋亡, miR-21 的下调则表现出相反的结果, 而雷公藤红素可通过抑制 MKN45 细胞中 miR-21 的表达, 抑制 MKN45 细胞活性并诱导其凋亡。Sha 等^[20]发现, 雷公藤红素可通过抑制 miR-21, 促进 p27 蛋白的表达, 导致胃癌细胞系 BGC-823 和 MGC-803 细胞周期停滞。最新研究发现, 雷公藤红素还可影响葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1)、己糖激酶 II 亚型(hexokinase II, HKII)、丙酮酸激酶 M2 亚型(pyruvate kinase M2, PKM2)蛋白的表达, 从而抑制人胃癌细胞 BGC-823 的生物学过程^[21], 将其联合姜黄素后发现其在体内外均有协同抑制胃癌细胞 BGC-823 的作用^[22]。

端粒酶是一种负责端粒合成的酶, 在大多数正常组织和细胞中处于灭活状态, 而在许多肿瘤细胞中被激活, 比如: 鼻咽癌^[23]、肺癌^[24]、乳腺癌^[25]等, 其在肿瘤的持续生长和存活过程中起着至关重要的作用^[26]。Tang 等^[27]发现, 雷公藤红素

可通过抑制端粒酶活性, 对人胃癌细胞 SGC-7901 和 MGC-803 产生强烈抑制作用。

1.7 肝癌

转录因子 E2F1 在多种人类肿瘤中过表达, 其主要调节肿瘤细胞的增殖、迁移等过程, 诱导其失活可能是肿瘤新的潜在治疗策略, Ma 等^[28]发现, 雷公藤红素可抑制 E2F1 在肝癌细胞 HepG2 中的表达, 数据显示 E2F1 的下调可能是雷公藤红素抑制 HepG2 细胞活性的关键因素。ER 应激和 UPR 在细胞的内源性途径凋亡过程节中也发挥着重要作用, 雷公藤红素可通过 ER 应激以及激活 UPR 引发线粒体介导的凋亡途径, 抑制肝癌细胞系 HepG2 和 Bel7402 的增殖^[29]。此外在肝癌细胞 Hep3B 中发现, 雷公藤红素可下调 p-ERK 的表达, 从而促进 Hep3B 细胞凋亡^[30]。Tang 等^[27]还发现, 雷公藤红素可通过抑制端粒酶活性, 对人肝癌细胞系 SMMC-7721 和 HepG 2 产生强烈抑制作用。

1.8 其他肿瘤

除上述肿瘤外, 雷公藤红素还对其他大部分肿瘤具有抑制作用。Li 等^[31]发现, 雷公藤红素可通过抑制 Pin1(Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1)在卵巢癌细胞系 A2780、OVCAR3 和 SKOV3 中的表达, 从而抑制肿瘤细胞活性。Liu 等^[32]发现, 雷公藤红素可通过激活经典 ROS/JNK 信号通路和阻断 Akt/mTOR 信号通路, 引起神经胶质瘤细胞的自噬和凋亡。Hsieh 等^[33]发现, 雷公藤红素可通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路诱导鼻咽癌细胞凋亡。Zhong 等^[34]发现, 雷公藤红素可抑制多发性骨髓瘤细胞中半胱天冬酶样、胰蛋白酶样和胰凝乳蛋白酶样蛋白酶活性, 进而诱发肿瘤细胞的凋亡。高琦等^[35]研究发现, 雷公藤红素对人胰腺癌细胞 PANC-1 的体外生物学具有抑制作用, 其可能通过下调增殖相关蛋白 Ki-67 实现。

Ang-II 在血管正常生理学和疾病状态中起关键作用, 大量证据证明 AngII 能够在血管壁中诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶, 从而产生细胞内活性氧物质(reactive oxygen species, ROS), 导致过度凋亡和内皮细胞功能障碍。柯长洪等^[36]发现, 雷公藤红素可使 ROS 在胞内积累, 从而诱导宫颈癌细胞 Hela 的凋亡, 并可以通过 AKT 信号通路进一步诱导其自噬^[37]。

2 展望

雷公藤红素具有广泛的药理活性, 尤其具有

良好的抗肿瘤活性，有望成为治疗肿瘤最有前景的药物之一，是非常值得关注的具有抗肿瘤活性的天然活性产物。然而，由于其毒性较大限制了其临床应用，近年来国内关于雷公藤红素的研究主要集中于其减毒增效方面，通过生物信息学数据库拓扑分析，发现了大量与心脏毒性相关的靶点，包括：癌症信号通路(pathways in cancer)、PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、ErbB 信号通路(ErbB signaling pathway)、丝裂原活化蛋白激酶信号通路(MAPK signaling pathway)等^[38]。通过改变雷公藤红素的给药剂型，将其制备成脂质体后，可使其在肿瘤部位大量聚集，在有效地发挥抗肿瘤作用的同时也可减少其不良反应^[39]。

雷公藤红素对肿瘤的新生血管具有强烈的抑制作用，最新研究证明其可通过 Hsp90、NOS、KLF8 等因子抑制血管新生，这些因子是近年来发现的与肿瘤新生密切相关的因子，很可能成为从血管途径攻克肿瘤的潜在靶点。凋亡途径一直以来被广大研究者所重视，最新研究认为端粒酶很可能是凋亡途径的关键调节因子，其在很多肿瘤中被激活，以促进肿瘤的生长，雷公藤红素则可以抑制端粒酶的激活进而促进多种肿瘤的凋亡。miRNA 是近年来备受关注的抗肿瘤靶标，其可调节肿瘤细胞的多种生物学过程，大量研究证明，雷公藤红素可通过作用于 miRNA 而发挥抗肿瘤作用，表明 miRNA 是雷公藤红素发挥抗肿瘤作用的有效靶点之一，其有望成为攻克肿瘤最有前景的靶点。雷公藤红素抗肿瘤作用信号通路见图 1。雷公藤红素在发挥抗肿瘤作用的同时，也具有很大的不良反应，尤其是肝肾毒性，如何降低其不良反应，以便更加安全、合理的将其应用于临床，是目前亟待解决的关键问题。

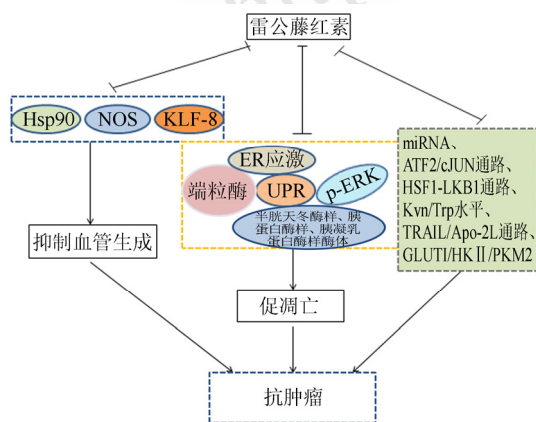


图 1 雷公藤红素抗肿瘤作用信号通路图

Fig. 1 Signaling pathway of anti-tumor effect of celastrol

REFERENCES

- [1] ZUO A J, ZHAO P, ZHENG Y, et al. Tripterine inhibits proliferation, migration and invasion of breast cancer MDA-MB-231 cells by up-regulating microRNA-15a [J]. Biol Chem, 2019: /j/bchm.ahead-of-print/hsz-2018-0469/hsz-2018-0469.xml.
- [2] CAO L, ZHANG X, CAO F F, et al. Inhibiting inducible miR-223 further reduces viable cells in human cancer cell lines MCF-7 and PC3 treated by celastrol [J]. BMC Cancer, 2015(15): 873.
- [3] LI X L, ZHU G B, YAO X T, et al. Celastrol induces ubiquitin-dependent degradation of mTOR in breast cancer cells [J]. Onco Targets Ther, 2018(11): 8977-8985.
- [4] LU C X. Celastrol upregulates protein TMEM100 to suppress metastasis of breast cancer cells [D]. Sichuan: China West Normal University, 2017.
- [5] LO IACONO M, MONICA V, VAVALÀ T, et al. ATF2 contributes to cisplatin resistance in non-small cell lung cancer and celastrol induces cisplatin resensitization through inhibition of JNK/ATF2 pathway [J]. Int J Cancer, 2015, 136(11): 2598-2609.
- [6] WANG Y, LIU Q Y, CHEN H J, et al. Celastrol improves the therapeutic efficacy of EGFR-TKIs for non-small-cell lung cancer by overcoming EGFR T790M drug resistance [J]. Anticancer Drugs, 2018, 29(8): 748-755.
- [7] XU S W, LAW B Y, MOK S W, et al. Autophagic degradation of epidermal growth factor receptor in gefitinib-resistant lung cancer by celastrol [J]. Int J Oncol, 2016, 49(4): 1576-1588.
- [8] NABI F, SHAHZAD M, LIU J Y, et al. Hsp90 inhibitor celastrol reinstates growth plate angiogenesis in thiram-induced tibial dyschondroplasia [J]. Avian Pathol, 2016, 45(2): 187-193.
- [9] XUE Y. Inhibitory effects of Celastrol on vasculogenic mimicry and metastasis in human non-small Cell lung cancer A549 Cells via KLF8 [D]. Sichuan: China West Normal University, 2018.
- [10] GUO J Q, MEI Y, LI K, et al. Downregulation of miR-17-92a cluster promotes autophagy induction in response to celastrol treatment in prostate cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(2): 804-810.
- [11] GUO J Q, HUANG X M, WANG H, et al. Celastrol induces autophagy by targeting AR/miR-101 in prostate cancer cells [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140745. Doi: 10.1371/journal.pone.0140745.
- [12] WANG S R, MA K, ZHOU C Q, et al. LKB1 and YAP phosphorylation play important roles in celastrol-induced β -catenin degradation in colorectal cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2019(11): 1758835919843736.
- [13] QI Y P, WANG R P, ZHAO L, et al. Celastrol suppresses tryptophan catabolism in human colon cancer cells as revealed by metabolic profiling and targeted metabolite analysis [J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(8): 1243-1250.
- [14] GAO Y F, ZHOU S, PANG L Z, et al. Celastrol suppresses nitric oxide synthases and the angiogenesis pathway in colorectal cancer [J]. Free Radic Res, 2019, 53(3): 324-334.
- [15] BARKER E C, KIM B G, YOON J H, et al. Potent suppression of both spontaneous and carcinogen-induced colitis-associated colorectal cancer in mice by dietary celastrol supplementation [J]. Carcinogenesis, 2018, 39(1): 36-46.
- [16] WANG Q, YU X L, LI F, et al. Efficacy of celastrol combined with cisplatin in enhancing the apoptosis of U-2OS osteosarcoma cells via the mitochondrial and endoplasmic Reticulum pathways of apoptosis [J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 3305-3313.
- [17] CHEN Y Y, OU Y S, TAO Y, et al. Effect and mechanisms of

- celastrol on the apoptosis of HOS osteosarcoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2260-2268.
- [18] LI Z X, ZHANG J Z, TANG J C, et al. Celastrol increases osteosarcoma cell Lysis by $\gamma\delta$ T cells through up-regulation of death receptors [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84388-84397.
- [19] YAO S S, HAN L, TIAN Z B, et al. Celastrol inhibits growth and metastasis of human gastric cancer cell MKN45 by down-regulating microRNA-21 [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(6): 1706-1716.
- [20] SHA M, YE J, LUAN Z Y, et al. Celastrol induces cell cycle arrest by MicroRNA-21-mTOR-mediated inhibition p27 protein degradation in gastric cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2015(15): 101.
- [21] LI K, ZHANG Y L, SU R J. Effects of celastrol on proliferation and aerobic glycolysis of gastric cancer cells [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ(Med Edit)*, 2019, 40(4): 658-663.
- [22] MIAO J Y, SHE J, ZHANG Y L, et al. In vitro and in vivo anti-tumor effects of a combination therapy of curcumin and celastrol to gastric cancer [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2018, 40(3): 549-553.
- [23] LIU Y Y, GONG P G, ZHOU N, et al. Insufficient PINX1 expression stimulates telomerase activation by direct inhibition of EBV LMP1-NF- κ B Axis during nasopharyngeal carcinoma development [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1): 127-133.
- [24] ZHU J F, LIU W R, CHEN C, et al. TPP1 OB-fold domain protein suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis by inhibiting telomerase recruitment to telomeres in human lung cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(6): 1509-1519.
- [25] MIZUKOSHI E, KANEKO S. Telomerase-targeted cancer immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): E1823.
- [26] HUANG L M, JIN K T, LAN H R. Luteolin inhibits cell cycle progression and induces apoptosis of breast cancer cells through downregulation of human telomerase reverse transcriptase [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4): 3842-3850.
- [27] TANG W J, WANG J, TONG X, et al. Design and synthesis of celastrol derivatives as anticancer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2015(95): 166-173.
- [28] MA L, PENG L, FANG S, et al. Celastrol downregulates E2F1 to induce growth inhibitory effects in hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 2951-2958.
- [29] REN B, LIU H, GAO H, et al. Celastrol induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells via targeting ER-stress/UPR [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 93039-93050.
- [30] LI H H, FAN Y C, YANG F, et al. The coordinated effects of Apatinib and Tripterine on the proliferation, invasiveness and apoptosis of human hepatoma Hep3B cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 353-361.
- [31] LI X J, WANG H M, DING J, et al. Celastrol strongly inhibits proliferation, migration and cancer stem cell properties through suppression of Pin1 in ovarian cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019(842): 146-156.
- [32] LIU X H, ZHAO P Y, WANG X J, et al. Celastrol mediates autophagy and apoptosis via the ROS/JNK and Akt/mTOR signaling pathways in glioma cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 184.
- [33] HSIEH M J, WANG C W, LIN J T, et al. Celastrol, a plant-derived triterpene, induces cisplatin-resistance nasopharyngeal carcinoma cancer cell apoptosis through ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2019(58): 152805.
- [34] ZHONG Y L, XU G J, HUANG S, et al. Celastrol induce apoptosis of human multiple myeloma cells involving inhibition of proteasome activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 184-192.
- [35] GAO Q, GUO Y, WEI X J. The inhibitory effects of celastrol on proliferation, invasion and migration of human pancreatic cancer cell line PANC-1 [J]. *China Oncol(中国癌症杂志)*, 2019, 29(1): 26-31.
- [36] KE C H, LI J Y, CAI J Y. Effect of celastrol on the proliferation and apoptosis of Hela cell [J]. *J Shunde Voc Tech Coll(顺德职业技术学院学报)*, 2018, 16(3): 1-9.
- [37] LI N, ZHANG T D, WANG Y F. Celastrol triggers autophagy in human cervical cancer Hela cells in vitro and in vivo [J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2018, 53(7): 513-517.
- [38] DONG Y Z. To explore the cardiotoxicity induced by tripterine based on network pharmacology. Proceedings of the 2nd Clinical Pharmacy Conference [C]. Chinese Pharmaceutical Association Clinical Pharmacy Professional Committee: Chinese Pharmaceutical Association, 2018: 1.
- [39] QIN Y, WANG L X, ZHAI D. Preparation, characterization and synergistic anti-breast cancer of triptolide/tanshinone II_A sodium sulfonate co-transporting liposome [J]. *Chin Tradit Herb Med(中草药)*, 2018, 49(22): 5271-5279.

收稿日期: 2019-05-25

(本文责编: 曹粤锋)