

[综 述]

紫草素抗妇科恶性肿瘤作用机制的研究进展

徐欢欢^{1,2}, 柯丽娜², 陈琴华³, 李 斌^{2*}
(1. 锦州医科大学, 辽宁 锦州 121000; 2. 湖北医药学院附属东风医院妇产科, 湖北 十堰 442008;
3. 湖北医药学院, 武当特色中药研究湖北省重点实验室, 湖北 十堰 442001)

摘要: 紫草的主要有效成分之一紫草素是一种萘醌类化合物, 已被证实具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎等多种生物活性。有大量研究表明, 紫草素在抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、诱导细胞坏死、抑制侵袭转移等方面发挥重要作用。近年关于紫草素在妇科恶性肿瘤中的研究日益增多, 故本文对该成分作用机制进行综述, 以期为其深入研究和相关新药开发提供参考。

关键词: 紫草素; 妇科恶性肿瘤; 抗癌机制

中图分类号: R289 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)10-2687-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.028

近年来妇科恶性肿瘤的发病率和死亡率呈上升趋势, 严重危害女性生命健康。妇科恶性肿瘤主要包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、绒癌, 目前妇科恶性肿瘤的治疗方法主要有手术、化疗和放疗, 其中化疗在妇科恶性肿瘤的治疗中占有重要地位。临床常用的化疗药物很多来源于植物提取物, 如紫杉醇、黄连素、黄酮、长春新碱等。紫草是传统中药材, 据《神农本草经》记载它具有凉血、活血、解毒透疹等多种功效^[1], 紫草素是从根茎中分离得到的一种萘醌类化合物, 具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤等多种功效, 尤其是其抗肿瘤作用已被大量研究所证实^[2-8]。近年来有大量关于紫草素抗妇科恶性肿瘤的研究, 本文针对其抗癌机制研究进展予以综述。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 雌激素-雌激素受体 (ER) 信号通路 雌激素可促进女性第二性征的发育, 建立并维持生殖功能, 除此之外还可以调控细胞的生长、分裂及分化等多种生理过程^[9]。雌激素各种功能的发挥主要通过与其细胞内的 ER 结合实现, ER 包括 ER α 、ER β 和 G 蛋白偶联雌激素受体 (GPER), 信号异常会导致各种疾病发生, 如子宫内膜癌 (EC), 占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%, 其中近 80% 为雌激素依赖型腺癌 (I 型)^[10]。黄彩梅等^[11]研究发现, 紫草素通过抑制雌激素信号通路中的 ER α 的表达, 从而抑制子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的增殖, 作用呈时间浓度依赖性。

1.2 阻滞细胞周期进程 研究发现紫草素可以通过调控肿瘤细胞周期相关蛋白表达, 阻滞周期进程, 进而发挥抑制肿瘤增殖的作用。杨阳等^[12]研究发现紫草素可使人宫颈癌 SiHa 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期, 其诱导 G₀/G₁ 期阻滞的分子机制可能与细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 相关。马海鸥

等^[13]研究发现紫草素可使人绒癌耐药细胞株 JAR/MTX 细胞 G₀/G₁ 期细胞比例增高, S 期和 G₂/M 期细胞比例降低。有研究发现在宫颈癌 Hela 细胞中, 紫草素、 β -羟基异戊酰紫草素 (β -HIVS) 可使 Hela 细胞周期分布发生变化, 使细胞阻滞于 S 期^[14-15]。尹雯^[16]发现紫草素可将子宫内膜癌 Ishikawa 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期, 从而显著抑制 Ishikawa 细胞增殖。

1.3 诱导肿瘤细胞活性氧的生成 活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 是需氧细胞在有氧代谢过程中生成的一类拥有较高活性、化学性质非常活泼的含氧类物质。ROS 含有未成对电子, 有很高的反应活性, 过度的氧化应激 ROS 堆积能够产生细胞毒性, 引起细胞内脂质、DNA、蛋白质等生物大分子的损伤, 致使细胞功能障碍, 导致细胞生长抑制甚至死亡^[17]。有研究发现^[18]紫草素呈剂量依赖性抑制人宫颈癌 Hela 细胞增殖, 线粒体膜电位的改变和内源性活性氧的生成是紫草素抑制人宫颈癌 Hela 细胞增殖的作用机制之一。

1.4 FAK 信号通路 局部黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 是一种多功能的非受体酪氨酸蛋白激酶。在大部分细胞中表达, 既可作为细胞的骨架蛋白保护细胞, 又可调节细胞生长、发育和凋亡^[19]。抑制 FAK 的表达能够将细胞阻滞于 S 期, 干扰细胞向有丝分裂阶段进展, 从而起到抑制细胞增殖作用^[20]。研究发现^[21]紫草素能够呈浓度依赖性地降低 Hela 细胞中 FAK 蛋白和 mRNA 的表达, 使 FAK 磷酸化水平降低, 从而抑制宫颈癌 Hela 细胞的增殖。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种由基因控制的细胞自主的有序的死亡,

收稿日期: 2019-08-12
基金项目: 国家自然科学基金项目 (81872509); 武当特色中药研究湖北省重点实验室项目 (WDCM2018004)
作者简介: 徐欢欢 (1993—), 女, 硕士生, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: 1047940567@ qq.com
* 通信作者: 李 斌 (1962—), 男, 教授, 主任医师, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: 1562096135@ qq.com

是维持内环境稳定的重要机制之一。紫草素诱导妇科恶性肿瘤细胞凋亡机制是当前的研究热点。

2.1 Bax 和 Bcl-2 介导的信号转导通路 Bcl-2 基因家族与调控细胞凋亡过程有关，其中 Bcl-2 和 Bax 分别有抑制凋亡作用和促进凋亡作用，二者共同调控细胞凋亡。紫草素通过诱导 Bcl-2 家族中促凋亡蛋白 Bax 和抑制 Bcl-2 家族中抗凋亡蛋白（Bcl-2、Bcl-x 等）的表达，发挥诱导肿瘤细胞凋亡的作用。胡煜等^[22]通过 HE 染色及免疫组化等方法研究发现紫草素能够有效地诱导绒癌裸鼠移植肿瘤细胞凋亡和坏死，明显抑制 B-HCG 的分泌；Bcl-2 蛋白的表达下调是紫草素抗绒癌作用的重要机制。实验研究发现紫草素可抑制子宫内膜癌 Ishikawa 细胞^[23]、人卵巢癌细胞 SKOV-3^[24]和子宫内膜癌 Ishikawa 细胞^[16]的体外增殖并诱导其凋亡，其机制可能为上调 Bax 表达和下调 Bcl-2 表达有关。

2.2 PI3K-Akt/PKB 信号通路 Akt 又称蛋白激酶 B（PKB），是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，为体内重要的凋亡抑制蛋白。磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（Akt/PKB）信号通路已经被证实参与了抗细胞凋亡，促进细胞增殖、迁移、癌性转化等过程^[25]。有研究表明，Akt 在宫颈癌^[26]中 PI3K、Akt 的表达水平较宫颈正常组织及宫颈上皮内瘤样病变（CIN）组织高，且随着 CIN 级别的递增而增大。余思云等^[27]通过实验证明紫草素可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路中 Akt 的磷酸化，从而对 Akt 下游靶蛋白 Bax 上调和 Bcl-2 下调，来诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞凋亡。谢伟等^[28]研究发现紫草素可通过调节凋亡信号通路 PI3K/PKB，抑制离体子宫内膜癌细胞株 HEC-1B 的增殖，促进其凋亡。卢丹^[14]发现 β -羟基异戊酰紫草素（ β -HIVS）可诱导 Hela 细胞发生凋亡，其机制可能为抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路以及降低该通路中相关下游基因蛋白表达水平，并认为针对该信号通路的中药分子靶向治疗有望成为宫颈癌治疗的新途径。

2.3 MAPKs/caspase/ROS 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPKs）是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，主要包括 ERKs、JNKs/SAPKs、p38、ERK5/BMK 这 4 个亚家族，其介导的信号通路存在于大多数细胞内，与细胞的增殖、分化、及凋亡等密切相关^[20]。Shilnikova 等^[7]通过 Hoechst 33342 染色、蛋白质印迹等实验方法发现紫草素可诱导对顺铂耐药的人卵巢癌 A2780 细胞的凋亡，以时间依赖性方式激活 JNK、p38 和 ERK，用三者特异性抑制剂降低了紫草素的细胞毒性，由此证实紫草素可通过 MAPK 活化诱导细胞凋亡。

caspase（含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶）是一组与程序性细胞死亡和炎症密切相关的蛋白酶。有研究^[29]发现经紫草素处理后的人绒毛膜癌 JEG-3 细胞出现明显凋亡现象，蛋白印迹实验结果显示其 JEG-3 细胞的 caspase-3、ERK、JNK 蛋白被激活，推测紫草素诱导 JEG-3 细胞凋亡可能与 caspase-3 途径及 MAPK 通路有关。吴振^[30]发现，紫草素可通过经典的 caspase 途径诱导人宫颈癌 Hela 细胞

凋亡，并证实 caspase-3 和 caspase-8 参与了该细胞凋亡过程。于明欣等^[15]发现紫草素可通过活化 caspase-3、8、9 进而诱导 Hela 细胞凋亡。

大量研究表明，ROS 与细胞凋亡有着紧密联系^[31]。张亚宏等^[32]发现紫草素可诱导 Hela 出现凋亡，使细胞产生大量 ROS，并可明显增加 p38 活性形式 p-p38 的表达，应用 ROS 清除剂 NAC 和 p38 抑制剂 SB203580 可以明显降低 shikonin 诱导的 HeLa 细胞的生长抑制和凋亡率，表明 ROS/p38 信号通路参与了其凋亡的过程。

3 抑制细胞迁移和侵袭

3.1 上皮-间质转化（EMT） EMT 是侵袭性肿瘤的特征，其特征在于上皮（E-）钙黏蛋白表达减少和神经（N-）钙黏蛋白表达增加，这有助于基质细胞的黏附，增强癌细胞的运动性和侵入性^[33]。Shilnikova 等^[7]通过细胞迁移实验和蛋白质印迹分析表明，紫草素可通过减弱 EMT，即上调上皮钙黏蛋白和下调神经钙黏蛋白来降低 A2780-CR 细胞的迁移能力。

3.2 STAT3 信号通路 STAT3 是人类恶性肿瘤中最常见且易被激活的 STAT 家族成员，主要介导细胞间或细胞外信号向细胞内转导，在肿瘤发生和恶性转变中有重要作用。王慧智等^[34]采用划痕修复实验、Transwell 小室体外侵袭实验发现紫草素能明显抑制人绒毛膜癌 JEG-3 细胞迁移和侵袭能力，采用免疫组化、RT-PCR 发现紫草素可降低 STAT3、p-STAT3 阳性细胞表达和 STAT3mRNA、p-STATmRNA 表达，由此推断紫草素抑制 JEG-3 细胞迁移和侵袭的机制可能与抑制 STAT3 信号通路有关。

4 诱导肿瘤细胞坏死性凋亡

坏死性凋亡属于细胞程序性死亡，与坏死、凋亡这 2 种细胞死亡方式之间关系交错复杂，目前普遍认为坏死性凋亡可作为细胞凋亡的替补方式，当细胞凋亡失效时，坏死性凋亡就被激活成为了“自动防故障机制”，可为对经典凋亡途径抵抗的肿瘤治疗提供新的研究方向。冯伟等^[35]发现紫草素处理人卵巢癌 SKOV3、A2780 细胞后，两者出现明显的增殖抑制；其凋亡率无明显变化，但坏死比例明显增加；Hoechst 33342、PI 染色未见明显细胞凋亡特征，Western Blot 法发现坏死性凋亡相关蛋白 RIP1 和 RIP3 的表达显著上调。

5 增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性

紫草素除了具有单独的杀伤肿瘤细胞作用外，还能增加肿瘤细胞对放射治疗和化学治疗的敏感性。樊涛等^[36]研究发现紫草素能够增强人卵巢癌细胞株 SKOV-3 放射敏感性，其机制可能与抑制 PI3K/AKT 信号通路和改变细胞周期分布有关。

杜春双等^[37]发现紫草素联合顺铂组对宫颈癌 Hela 细胞的抑制作用明显高于单用顺铂组。张洁等^[38]发现在一定浓度范围内， β -羟基异戊酰紫草素（ β -HIVS）对顺铂具有协同增敏作用，且其浓度越高，协同作用表现得越显著。

6 逆转肿瘤细胞耐药性

化疗作为癌症的三大治疗手段之一，能有效地控制肿瘤的生长、扩散和转移，对一些手术后的高度敏感的妇科恶性肿瘤，它可以达到治愈效果。化疗耐药是目前肿瘤复发和治疗失败的最主要原因之一，它涉及 P-糖蛋白（P-gp）、耐药相关蛋白 MRP、谷胱甘肽巯基转移酶（GSTs）的过表达等多种机制、P-糖蛋白（P-gp）是由多药耐药基因 *mdr1* 编码的跨膜糖蛋白，是 ATP 依赖性的药物外排泵；P-gp 可在 ATP 供能的情况下将细胞内药物泵出细胞外，降低了细胞内的药物浓度使细胞产生耐药性；GSTs 是体内生物转化最重要的Ⅱ相代谢酶之一，是细胞抗损伤、抗癌变的主要解毒系统，其表达水平的改变可能与肿瘤化疗耐药有关。有研究发现^[39-41]紫草素可促进绒癌细胞 JAR 及绒癌耐药细胞 JAR/MTX 凋亡，致使绒癌耐药细胞 JAR/MTX 细胞周期阻滞，逆转绒癌细胞 JAR/MTX 细胞对 MTX 耐药，其机制是通过下调凋亡抑制基因 *bcl-2*、*survivin* 表达，下调 GST，使 JAR/MTX 细胞中 P-gp 活性下降来实现。

7 刺激机体产生特异性抗肿瘤免疫

李红英等^[42]发现经紫草素诱导凋亡的卵巢癌 HO-8910 细胞能促进树突状细胞（DC）的成熟，后者作为目前发现的功能最强的抗原提呈细胞，在成熟过程中可诱发特异性的抗肿瘤免疫反应。由此可知，紫草素不仅可通过诱导细胞凋亡抗肿瘤，还可通过刺激机体产生特异性抗肿瘤免疫来达到抗肿瘤目的。

8 展望

尽管有大量研究证明紫草素有抗妇科恶性肿瘤作用，但距成熟的抗肿瘤药物仍有一定距离。目前可主要从以下方面进行研究：（1）紫草素抗肿瘤的研究多停留在分子生物学水平，需建立更多的动物模型及进行全面的临床实验，才能进一步评估其作用；（2）紫草素对正常细胞有一定的毒性作用^[43]，这也是其目前无法应用于临床的部分原因，目前有百余种相关萜醌类化合物已经被人工合成，因此筛选或合成高效低毒的衍生物是加速其应用于临床抗肿瘤的有效措施之一；（3）恶性肿瘤多数需药物联用治疗，目前已有实验研究表明紫草素或其衍生物对恶性肿瘤相关化疗药物有协同增敏作用，但此类研究相对较少，今后可从这方面来进一步研究；（4）紫草素性质不稳定，易与周围的物质反应导致失活^[44]，因此研究性质稳定的药物载体有助于相关深入研究，如其纳米乳^[45]和脂质体凝胶剂的制备^[46]均有一定的应用前景；（5）紫草素的靶向抗肿瘤作用较差^[43]，因此可考虑对其进行特异性的修饰或靶向载体的制备，黄念^[47]制备的温敏纳米胶束、王洁等^[48]用 CD133 抗体修饰的微乳对乳腺癌细胞起到了靶向杀伤作用，可给研究该成分靶向抗肿瘤作用带来一定的启示。

参考文献：

[1] 詹志来, 胡 峻, 刘 谈, 等. 紫草化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4127-4135.

[2] 梁文全, 陈 凇, 郝洪庆, 等. 紫草素在消化系统肿瘤中的抗癌机制研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(15): 2964; 2980.

[3] 陈一畅, 董 晗. 紫草素抗白血病机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2705-2708.

[4] Chen C, Xiao W, Huang L, *et al.* Shikonin induces apoptosis and necroptosis in pancreatic cancer via regulating the expression of RIP1/RIP3 and synergizes the activity of gemcitabine[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5507-5517.

[5] Guo N, Miao R, Gao X, *et al.* Shikonin inhibits proliferation and induces apoptosis in glioma cells via downregulation of CD147[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4335-4343.

[6] Liu T, Sun X, Cao Z. Shikonin-induced necroptosis in nasopharyngeal carcinoma cells via ROS overproduction and upregulation of RIPK1/RIPK3/MLKL expression [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 2605-2614.

[7] Shilnikova K, Piao M J, Kang K A, *et al.* Shikonin induces mitochondria-mediated apoptosis and attenuates epithelial-mesenchymal transition in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5417-5424.

[8] Zhang Y, Sun B, Huang Z, *et al.* Shikonin inhibites migration and invasion of thyroid cancer cells by downregulating DNMT1 [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 661-670.

[9] Jia M, Dahlmanwright K, Gustafsson J Å. Estrogen receptor α and β in health and disease[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 557-568.

[10] 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 中药治疗子宫内膜癌作用机制研究进展[J]. 吉林中医药, 2015(9): 969-972.

[11] 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 紫草素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞雌激素信号通路表达的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1842-1845.

[12] 杨 阳, 陶仕英, 牛建昭, 等. 紫草素对宫颈癌 SiHa 细胞增殖周期的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(1): 6-10.

[13] 马海鸥, 李 巨. 紫草素对人绒癌耐药细胞株增殖的抑制及凋亡的作用[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(2): 181-185.

[14] 卢 丹. β -羟基异戊酰紫草素通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路靶向抑制宫颈癌的实验研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2015.

[15] 于明欣, 宋晓坤, 姜建石. 紫草素对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖抑制与诱导凋亡的作用研究[J]. 中国药房, 2013, 24(39): 3679-3681.

[16] 尹 雯. 紫草素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(32): 3548-3551.

[17] Zhu Y, Zhang Y J, Liu W W, *et al.* Salidroside suppresses HUVECS cell injury induced by oxidative stress through activating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1033.

[18] 于海荣, 苗 浩, 庞 冲, 等. 紫草素对人宫颈癌 Hela 细胞增殖的影响及其作用机制研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 16-18.

[19] 赵美娜. FAK 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2016, 30(2): 162-166.

[20] 黄国涛, 洪莉, 胡鸣, 等. 紫草素抗宫颈癌作用机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(19): 34-36; 41.

[21] 郝臻凤, 刘静, 张瑜, 等. 紫草素对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 91-94.

[22] 胡煜, 李巨, 鲁海鸥, 等. 紫草素对裸鼠皮下绒癌移植瘤的抗癌作用及机制的研究[J]. 沈阳部队医药, 2004, 3(17): 161-163.

[23] 杨京哲, 张凌霄, 邢永静, 等. 紫草素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞生长的作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(23): 2520-2523.

[24] 王汝兴, 鲁艳杰, 周健, 等. 紫草素对人卵巢癌细胞 SK-OV3 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 76-79.

[25] 谢羽, 侯小龙, 伍春莲. 紫草素诱导细胞凋亡及凋亡信号途径研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(3): 125-129.

[26] Liao S J, Yuan B, Hu X J, *et al.* Expressions of PI3K/AKT/p-AKT in cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma and their relationship with Ki67[J]. *Tumor*, 2008. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2008.04.011

[27] 余思云, 黄彩梅, 胡国华. 紫草素通过 PI3K/Akt 信号通路诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞凋亡[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(12): 1303-1306.

[28] 谢伟, 薛晓鸥. 紫草素对离体子宫内膜癌细胞株增殖及凋亡信号通路 PI3K/PKB 的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(12): 2280-2283.

[29] 黄巍巍, 孟松树, 潘芹, 等. 紫草素诱导人绒毛膜癌 JEG-3 细胞凋亡机制的研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2009, 21(6): 426-430.

[30] 吴振, 吴立军, 田代真一, 等. 紫草素诱导 HeLa 细胞凋亡经过 caspase 激活的机制[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(5): 540-544.

[31] Circu M L, Moyer M P, Harrison L, *et al.* Contribution of glutathione status to oxidant-induced mitochondrial DNA damage in colonic epithelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(8): 1190-1198.

[32] 张亚宏, 甘莹, 郭子华, 等. 紫草素通过 ROS/p38 信号通路诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6): 864-867.

[33] Christiansen J J, Rajasekaran A K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8319-8326.

[34] 王慧智, 李会影, 徐清雨, 等. 紫草素抑制 STAT3 信号通路对人绒毛膜癌 JEG-3 细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. 中国现代中药, 2016, 18(4): 420-424.

[35] 冯伟, 马建文, 饶梅冬. 紫草素诱导卵巢癌 SKOV3 和 A2780 细胞坏死性凋亡的作用及其机制研究[J]. 中国药业, 2019, 28(1): 19-23.

[36] 樊涛, 郭彦伟, 任金山, 等. 紫草素对卵巢癌细胞株 SK-OV3 放疗敏感性的影响及相关机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(4): 641-645.

[37] 杜春双, 王帅, 张飞, 等. 左旋紫草素联合顺铂对宫颈癌 HeLa 细胞的抑制作用及其作用机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(3): 232-237.

[38] 张洁, 沈敏鹤, 阮善明. β -羟基异戊酰紫草素联合顺铂对 SKOV₃ 细胞活力的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 987-990.

[39] 陈晓颖. 紫草素对绒癌 JAR/MTX 细胞的耐药逆转及 MRP、LRP 表达的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2009.

[40] 任威. 紫草素逆转人绒癌耐药细胞 JAR/MTX 多药耐药性的实验研究[D]. 长春: 吉林大学, 2009.

[41] Yu Y, Li J. Relationship between the reverse effect of shikonin on methotrexate-resistant human choriocarcinoma cell line JAR/MTX and expressions of survivin and Bel-2[J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2007(19): 1880-1882.

[42] 李红英, 陈红霞, 汪蕾. 紫草素诱导卵巢癌细胞表达钙网织蛋白促进 DC 成熟的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(5): 472-474; 486.

[43] 徐佳, 伍春莲. 紫草素药理作用研究进展[J]. 药物生物技术, 2015, 1(22): 87-90.

[44] Fang R, Wu F, Zou A, *et al.* Transgenic analysis reveals LeACS-1 as a positive regulator of ethylene-induced shikonin biosynthesis in *Lithospermum erythrorhizon* hairy roots[J]. *Plant Mol Biol*, 2016, 90(4-5): 345-358.

[45] 魏玉, 康冰亚, 张明昊, 等. 紫草素纳米乳的制备及其稳定性考察[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2932-2935.

[46] 苏梦园. 紫草素脂质体凝胶剂的制备及性能研究[D]. 天津: 天津工业大学, 2018.

[47] 黄念. 负载紫草素的温敏被动靶向纳米胶束的制备及抗乳腺癌作用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.

[48] 王洁, 李倩, 吴静华, 等. CD133 抗体修饰的紫草素微乳的制备及抗三阴性乳腺癌研究[J]. 中草药, 2019, 50(7): 1587-1595.