

冬凌草甲素抗肿瘤活性及其机制

李翔 叶利洪¹ 李继承*

(浙江大学细胞生物学研究所, 杭州 310058; ¹绍兴市第四医院泌尿外科, 绍兴 312030)

摘要 冬凌草甲素(oridonin, ORI)是一种从冬凌草中提取的贝壳杉烯二萜类活性化合物, 具有消炎、抗菌、抗肿瘤等多种药理学活性。近期研究表明 ORI 能有效抑制肿瘤细胞增殖, 并通过死亡受体介导、线粒体介导的凋亡特异性信号通路及 MAPK 途径、PI3K/Akt 途径等凋亡非特异性信号通路诱导肿瘤细胞凋亡。也有报道发现 ORI 可通过自噬帮助部分细胞延缓或阻断凋亡而使细胞存活。

关键词 冬凌草甲素; 凋亡; 信号转导

冬凌草是一种传统中草药, 味甘苦, 性彻寒, 具有清热解毒、消炎止痛和健胃活血等功效, 民间用于治疗咽喉肿痛、扁桃体炎及食管癌已有 30 余年的历史, 疗效颇佳。其中主要的活性成分冬凌草甲素(oridonin, ORI)具有多种药理活性, 如消炎、抗菌、抗肿瘤等, 常用于癌症特别是食道癌的预防和治疗。其抗肿瘤活性, 已引起学者们的广泛关注。本文对近年来 ORI 抗肿瘤活性的研究作一综述。

1 理化性质与结构

ORI 是从冬凌草、雷公藤等植物叶子中提取的一种贝壳杉烯二萜类活性化合物, 分子式: $C_{20}H_{28}O_6$, 相对分子量 364.43 Da, 为无色棱柱状结晶体, 难溶于水, 易溶于乙醚、二甲亚砜等有机溶剂。

目前普遍认为 ORI 结构(图 1)中 C_6 上的 -OH 和 CO 基形成氢键, 能与 DNA 聚合酶上 -SH 和 -NH 作用, 阻滞肿瘤增生及扩散^[1]。构效关系研究表明^[2,3]: (1) 结

构中与环外亚甲基共轭的不饱和环戊酮结构为抗癌活性中心, 裂环或甲基饱和则抗癌活性消失。(2) 结构中某些羟基需居于特定位置: C_6 上的 -OH 可与 C_{15} 上的羰基形成氢键, 增加 C_{17} 极化, 亲核反应活性增加; C_{14} 上 -OH 为结合于肿瘤细胞专属生物活性部位, 14-去氧化合物的抗癌活性明显降低; C_7 上的 -OH 平行 C_{14} 上的 -OH, 协同后者的亲核反应。(3) 分子内氢键的存在增加 C_{17} 对 -SH 亲电性。

2 抗肿瘤活性及其机制

大量研究证明 ORI 在体外和体内都具有抗肿瘤活性。体外研究表明, ORI 作用多种肿瘤细胞如前列腺癌(LNCaP, DU145, PC3)、乳腺癌(MCF-7, MDA-MB231)、肺癌(NCI-H520, NCI-H460, NCI-H1299)、急性早幼白血病(NB4)及胶质瘤(U118, U138)的 ED_{50} 为 1.8~7.5 mg/ml^[5]。在体内, 接种人胃腺癌 BGC823 细胞的裸鼠, 以 37.5 和 75 mg/(kg·d) 剂量注射 ORI, 肿瘤生长抑制率分别为 48.5% 和 70.7%^[6]。ORI 抗肿瘤活性机制研究很多, 如抑制细胞增殖、周期阻滞、下调端粒酶、诱导凋亡及自噬等。ORI 体外处理乳腺癌 MCF-7 细胞, 通过上调 p53、细胞周期蛋白依赖激酶抑制物 p21 表达水平使细胞阻滞在 S 期, 同时诱导细胞发生自噬特异性改变^[7,8]。Zhu 等^[9]发现 ORI 不但能有效抑制结肠癌细胞株 HT29 增殖, 而且细胞周期阻滞在 G_2/M 期。在 ORI 诱导肝癌细胞 BEL-7402 凋

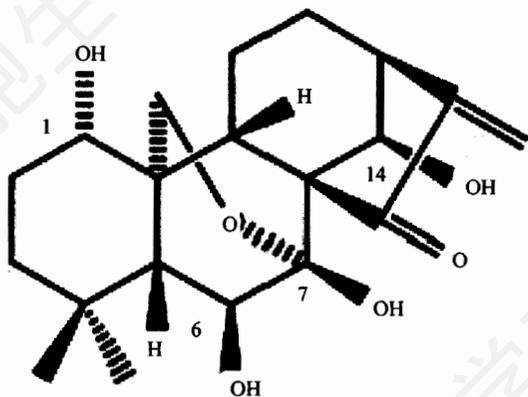


Fig.1 Chemical structure of oridonin^[4]

收稿日期: 2008-11-05 接受日期: 2009-03-11

浙江省中医药科研基金资助项目(No.2002A027)

* 通讯作者。Tel: 0571-88208088, Fax: 0571-88208094, E-mail:

lijichen@zju.edu.cn

亡过程中,伴随着端粒酶活性下降,端粒酶逆转录酶(hTERT)mRNA表达水平下调等现象^[10]。其中凋亡和自噬及其分子机制是近年来研究主要方向。

2.1 促凋亡活性

几乎所有化疗和放疗都是通过启动细胞内在凋亡机制,导致凋亡达到治疗肿瘤目的。因此,凋亡是目前抗癌药物机制研究的重点,大量资料也证实ORI具有诱导凋亡活性。Zhang等^[11]用34.3 μmol/L ORI作用于A375-S2细胞12 h后,发现细胞变圆且皱缩,形成凋亡小体,电泳可见典型DNA梯带,表明诱导细胞凋亡是ORI抑制肿瘤细胞增殖主要机制。他们还发现增大ORI浓度至137.4 μmol/L,细胞坏死多于凋亡,提示该药物诱导的细胞死亡方式与药物浓度有关。Jin等^[12]实验证明50 μmol/L ORI对U2OS、MG63及SaOS-2三株人骨肉瘤细胞系作用24 h抑制率达到60%,FCM检测到凋亡占60%~70%,表明细胞在ORI诱导下的主要死亡方式是凋亡。40 μmol/L ORI作用胃癌BGC-823细胞,凋亡率有时间依赖性,但伴随凋亡,坏死随时间变化不大;同时细胞周期阻滞在G₂/M,伴随细胞周期蛋白A表达下降;诱导细胞凋亡和周期阻滞之前,p53表达增加^[13]。ORI作用人肝细胞癌BELG-7402^[14]、乳腺癌细胞MCF-7^[7]、人宫颈癌细胞HeLa^[15],均引起细胞凋亡特征性改变。

凋亡是细胞在基因调控下发生程序化死亡的过程,在其发生发展中,caspase是重要调控分子。Caspase包括起始型caspase-2、caspase-8、caspase-9和效应型caspase-3、caspase-6、caspase-7,能特异性断开天冬氨酸残基肽键,直接水解与DNA断裂等凋亡特征性改变相关蛋白。

ORI作用人T细胞白血病HPB-ALL细胞48 h后,细胞发生凋亡,线粒体膜电势下降幅度具有浓度依赖性;通过Western印迹检测到细胞中32 kDa的caspase-3水解,出现20 kDa条带;Bcl-2、Bcl-xL表达下降,Bax、Bid表达上调,改变线粒体膜通透性,细胞色素c(Cyto c)大量释放到胞质,形成Cyto c/caspase-9凋亡复合物,激活caspase-3导致细胞凋亡^[16]。该结果提示ORI诱导肿瘤细胞凋亡依赖于caspase-9/3激活。ORI作用HeLa细胞,caspase-9没变化,caspase-3活力是对照组的2倍。裂解产生的17 kDa活性亚基,活化下游DNA修复酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)或核酸内切酶(CAD),切割DNA导致凋亡。z-VAD-fmk (caspase家族抑制剂)和z-DEVD-fmk (caspase-3抑制剂)预处理可以阻断caspase通路活

化,抑制ORI诱导的细胞凋亡,提示caspase-3在ORI诱导HeLa细胞凋亡过程中起到关键作用^[15,17]。在Cui等^[7]实验中,ORI处理乳腺癌MCF-7细胞,蛋白质电泳没有发现caspase-3酶原的裂解活化,但存在caspase-9活化。提示PARP的激活可能依赖于caspase-9激活一些其他激酶实现细胞凋亡,与caspase-3无关。

ORI处理的不同肿瘤细胞几乎都存在caspases水平的改变,但涉及的具体成员及变化情况有所区别,可能是由于ORI处理的细胞及条件不同导致参与的信号通路不同。

2.2 信号通路转导

目前ORI诱导凋亡的信号通路研究包括死亡受体介导、线粒体介导等凋亡特异性信号通路及MAPK途径、PI3K/Akt途径等凋亡非特异性信号通路(图2)。

2.2.1 死亡受体介导的信号通路

研究发现,诱导细胞凋亡的大多因素可以通过激活死亡受体触发凋亡机制。死亡受体是近年发现的一组细胞表面标记,属于肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族,主要包括TNFR、Fas等。Fas和TNFR途径能活化caspase级联切割诱导凋亡发生,或上调转录因子NF-κB调控凋亡。

Liu等^[18]用ORI处理人组织细胞淋巴瘤U937细胞,检测到FasL、Fas及下游接头蛋白FADD表达增加,pro-caspase-8减少,且caspase-8抑制剂z-IETD能阻断ORI引起的细胞死亡及DNA碎片,提示FasL/Fas死亡受体途径参与ORI激活的凋亡。Hsieh等^[19]观察到ORI作用于MCF-10A,减少其p65和p50型NF-κB及上游调控基因IκB表达,但在MCF-7细胞中这些参数却没有明显变化。

近年也有研究提示ORI可能是直接作用于NF-κB,影响其活性。在Leung等^[4]实验中,ORI作为NF-κB结合DNA的活性抑制剂,能有效抑制TNF-α引起的NF-κB受体基因高表达及其下游效应分子环加氧酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,还影响NF-κB从胞浆到细胞核的定位,但不影响IκB的磷酸化及降解。此外,他们还发现虽然ORI作用于NF-κB的p65和p50亚基上的位点是非DNA结合区域,但影响结合位点对DNA的亲水性。

2.2.2 线粒体介导的信号通路

线粒体在维持细胞正常机制方面及凋亡中起到了非常重要的作用^[20]。许多凋亡信号(如活性氧)可以引起线粒体的损伤、

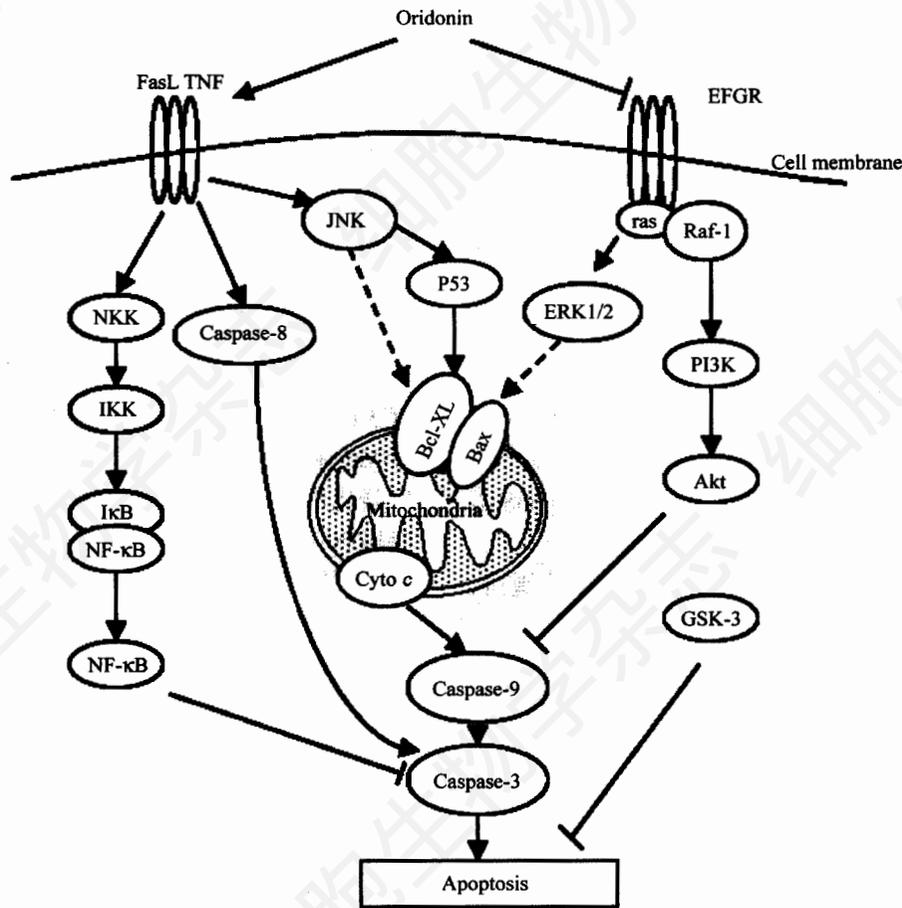


Fig.2 The molecular mechanism underlying ORI-induced apoptosis

膜渗透性转换及 Cyto *c* 释放。Bcl-2 家族(Bcl-2、Bcl-xL 等)定位于线粒体膜上,在调节线粒体途径中发挥了至关重要的作用。

ORI 诱导的各种肿瘤细胞凋亡中均能观察到线粒体的变化。Liu 等^[6]用 FCM 检测发现人 T 细胞白血病 HPB-ALL 细胞经 ORI 处理 48 h,线粒体膜电势明显下降,膜电位破坏的细胞占百分比呈剂量依赖型增加。伴随着细胞凋亡发生,细胞抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 表达下降,促凋亡蛋白 Bax、Bid 表达上调,但 Bak 和 Bad 处理前后基本不变。Zhang 等^[21]发现 34.3 μmol/L ORI 作用人黑色素瘤 A375-S2 细胞 4 h 后 Cyto *c* 释放开始增加,12 h 时释放量达到最大;虽然 Bcl-2 表达没有变化,但 Bax/Bcl-xL 表达比值增加,caspase 活性增加,其底物 PARP 消化成活性亚基。提示 ORI 通过改变 Bax/Bcl-xL 表达比值促进线粒体 Cyto *c* 释放,实现 caspase-9/3 激活,蛋白激酶 C (PKC)参与该机制。在人肝癌 HepG2 细胞中,ORI 可以引起线粒体膜电位下降,线粒体内 Cyto *c* 释放到胞浆中。但活

性氧清除剂 NAC (N-acetyl-cysteine)与 ORI 共处理,可以完全逆转 ORI 引起的线粒体改变,提示 ORI 诱导的细胞线粒体变化具有活性氧依赖性^[22]。

2.2.3 MAPK 介导的信号通路 MAPK 包括 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK,在细胞增殖和凋亡中起到重要作用^[23]。受体酪氨酸激酶(EGFR)依赖的 Ras 激活,能活化 MAPK 通路,将信号送至细胞核内,调节 p53、bcl-xL、bax、c-myc 等基因的转录和翻译,改变细胞增殖和凋亡水平。

ERK 抑制剂 PD98059 能逆转人淋巴瘤 U937 细胞中 ORI 引起的 Bcl-xL 下调和 Bax 上调,提示 ERK 激酶参与 Bax/Bcl-xL 表达的信号调控,改变凋亡水平^[24]。

在高表达 EGFR 的 A341 细胞中,Li 等^[25,26]发现 15~20 μmol/L 浓度范围内的 ORI 较金雀异黄酮(典型的酪氨酸激酶抑制剂)更有效抑制总酪氨酸激酶活性,下调 EGFR 表达或磷酸化,减少下游 Grb2、Ras 及 Raf-1 表达及 ERK 磷酸化。ERK 的抑制剂 PD98059 预处理能增加 ORI 诱导的凋亡水平。因此阻断 EGFR 酪氨

酸磷酸化及下游 Ras/Raf/ERK 信号途径是 ORI 诱导 A431 细胞凋亡的可能机制。Huang 等^[27]发现: ORI 通过激活 ERK 诱导 L929 细胞凋亡, Ras 抑制剂 Manumycin A 及 Raf 抑制剂 GW5074 均不能抑制凋亡, 表明存在非 Ras/Raf 通路依赖性的 ERK 激活。

在 ORI 诱导人骨肉瘤 U2OS、MG63 和 SaOS-2 三株细胞系凋亡过程中, ERK 磷酸化水平下降, p38 MARK 和 JNK 磷酸化水平增加现象, 表明 ERK 失活, p38 MARK 和 JNK 激活参与了该细胞死亡^[12]。但在 Huang 等^[22]实验中, 只有 p38 抑制剂 SB203580 能部分抑制 ORI 对 HepG2 细胞的毒性, JNK 和 ERK 抑制剂 SP600125 和 PD98059 都不影响其毒性, 且进一步实验发现 ORI 促进 HepG2 细胞活性氧产生及 p38 激酶磷酸化, 提高 p53 活性。

2.2.4 PI3K/Akt 介导的信号转导 许多癌蛋白、生长因子可激活 PI3K/Akt 途径, 阻止细胞凋亡。磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 产生磷酸肌醇磷酸酯第二信使激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt。活化的 Akt 可以下调 caspase 途径介导的凋亡, 也可以通过磷酸化其他效应子如肝糖原合成酶 GSK3、FKHRL、Bad 或激活转录因子 NF- κ B 避开 caspase 途径直接抑制凋亡。

ORI 作用三株成骨癌细胞, 通过下调 Ras 活性及基因表达, 降低 Akt Ser473 和 Thr308 两位点的磷酸化, 下调 Akt 活性; 下游 FKHRL1、GSK3 表达减少, 表明 ORI 通过抑制 PI3K/Akt 信号途径促进细胞凋亡^[12]。在 HeLa 细胞中, ORI 抑制 Akt、FKHR、GSK3 磷酸化及蛋白表达, 下调 FOXO 的活化^[15]。ORI 作用巨噬样 U937 细胞 3 h, PKB/Akt 磷酸化水平开始增加, 12 h 达到峰值, 但 PKB/Akt 表达没有变化。PI3K 抑制剂 wortmannin 能逆转 ORI 引起的 A375-S2 细胞 p53 活性增加, 减少 U937 细胞的吞噬活性及 PKB/Akt 磷酸化水平, 表明 PI3K/Akt 途径参与 ORI 诱导的细胞凋亡^[21,27]。

2.3 自噬

自噬(autophagy)是细胞内部分蛋白质或细胞器经

包裹后传递到溶酶体进行消化降解的过程(图 3)^[28], 标志性特征是内质网等来源的“分离膜”包裹住待降解部分形成双层膜自噬体。在正常细胞中, 自噬负责清除不必要或受损伤胞浆组分, 保持细胞稳态, 帮助机体抵抗饥饿。近年大量资料表明, 自噬与肿瘤发展及治疗有着密切联系^[29]。目前对自噬和细胞死亡关系的认识有两种: (1) 自噬是不同于凋亡的细胞程序性死亡方式, (2) 是细胞逃避死亡的一种存活机制。

Cui 等^[8]发现 ORI 可以诱导 HeLa 细胞发生自噬, 自噬水平具有浓度依赖性。Beclin 1 基因表达增加, LC3-I 大量向 LC3-II 转变。特异性抑制剂 3-methyladenine (3-MA) 抑制自噬后, 能逆转 ORI 引起的 p38/JNK 蛋白磷酸化水平上升。我们研究中也发现 ORI 处理前列腺癌 PC-3 细胞, 细胞发生典型的自噬形态学变化: 电镜下观察到双层膜自噬体, AO 染色后相对于对照组细胞中酸性囊状胞器(acidic vesicular organelles, AVO) 数量增加; Beclin 1 基因 mRNA 水平上调(待发表)。Li 等^[30]实验除了发现 ORI 可以通过 Ras 失活及改变线粒体膜电势诱导 A431 细胞自噬外, 还发现 3-MA 抑制自噬后, 细胞凋亡水平上升, DNA 梯状现象更加显著。在 ORI 作用 MCF-7 细胞时也存在同样情况^[31]。这些结果提示在 ORI 作用后, 部分细胞可以通过自噬延缓或阻断凋亡而存活。该结果为自噬帮助细胞躲避凋亡提供实验依据。

联用自噬抑制活性的药物, 是否可以提高肿瘤细胞对 ORI 敏感性? Cheng 等^[32]发现在 L929 细胞, 抑制 Ca²⁺ 依赖性半胱氨酸蛋白酶 calpain 活性可以增加 ORI 引起的 Bax 激活、Cyto c 释放、PARP 降解; 而自噬基因 Beclin 1 的激活和 LC3-I/LC3-II 比值增加。提示 calpain 有促自噬和抗凋亡活性。ORI 和 calpain 抑制剂联用可能发挥协同作用, 促进 ORI 的抗肿瘤应用。

3 前景与展望

在过去几年, ORI 研究有很大进展, 但其抗肿瘤

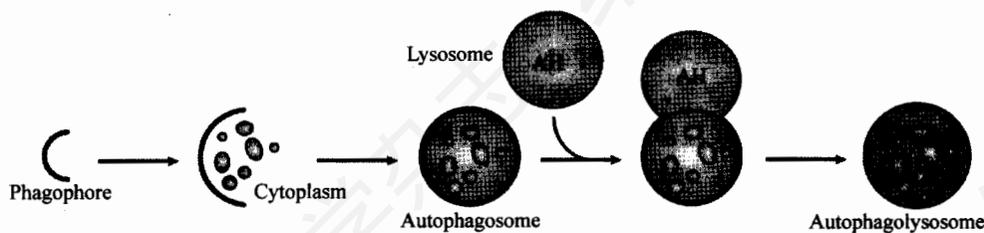


Fig.3 Schematic overview of autophagy^[28]

机制还不完善。今后, 以下几点有待重点研究: (1) ORI 和细胞表面受体的作用方式及机制; (2) ORI 诱导的凋亡与自噬相互影响的分子机制; (3) 寻找有效的抗癌药和 ORI 协同发挥更大的抗肿瘤作用。

参考文献(References)

- [1] Fujita E, Nagao Y, Node M, *et al.* Antitumor activity of the Isodon diterpenoids: structural requirements for the activity, *Experientia*, 1976, 32(2): 203-206
- [2] Fujita E, Nagao Y, Kohno T, *et al.* Antitumor activity of acylated oridonin, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1981, 29(11): 3208-3213
- [3] Node M, Sai M, Fuji K, *et al.* Antitumor activity of diterpenoids, trichorabdals A, B, and C, and the related compounds: synergism of two active sites, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1983, 31(4): 1433-1436
- [4] Leung CH, Grill SP, Lam W, *et al.* Novel mechanism of inhibition of nuclear factor- κ B DNA-binding activity by diterpenoids isolated from *Isodon rubescens*, *Mol Pharmacol*, 2005, 68(2): 286-297
- [5] Ikezoe T, Chen SS, Tong XJ, *et al.* Oridonin induces growth inhibition and apoptosis of a variety of human cancer cells, *Int J Oncol*, 2003, 23(4): 1187-1193
- [6] 陈俊辉, 王少彬, 李恩民, 等。冬凌草甲素注射液对人胃腺癌裸鼠移植瘤的抑制作用及其机制, *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(2): 89-92
- [7] Cui Q, Yu JH, Wu JN, *et al.* P53-mediated cell cycle arrest and apoptosis through a caspase-3- independent, but caspase-9-dependent pathway in oridonin-treated MCF-7 human breast cancer cells, *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(7): 1057-1066
- [8] Cui Q, Tashiro S, Onodera S, *et al.* Oridonin induced autophagy in human cervical carcinoma HeLa cells through Ras, JNK, and P38 regulation, *J Pharmacol Sci*, 2007, 105(4): 317-325
- [9] Zhu Y, Xie L, Chen G, *et al.* Effects of oridonin on proliferation of HT29 human colon carcinoma cell lines both *in vitro* and *in vivo* in mice, *Pharmazie*, 2007, 62(6): 439-444
- [10] 张俊峰, 陈规划, 陆敏强, 等。冬凌草甲素诱导肝癌细胞凋亡中 Bcl-2 及端粒酶变化的研究, *中国中药杂志*, 2006, 31(21): 1811-1814
- [11] Zhang CL, Wu LJ, Tashiro S, *et al.* Oridonin induced A375-S2 cell apoptosis via bax-regulated caspase pathway activation, dependent on the cytochrome c/caspase-9 apoptosome, *J Asian Nat Prod Res*, 2004, 6(2): 127-138
- [12] Jin S, Shen JN, Wang J, *et al.* Oridonin induced apoptosis through Akt and MAPKs signaling pathways in human osteosarcoma cells, *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(2): 261-268
- [13] Han J, Ye M, Qiao X, *et al.* Induction of apoptosis and G₂/M cell cycle arrest by oridonin in human gastric cancer BGC-823 cell, *J Chin Pharmaceu Sci*, 2007, 16(4): 307-314
- [14] Zhang JF, Liu JJ, Liu PQ, *et al.* Oridonin inhibits cell growth by induction of apoptosis on human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells, *Hepatol Res*, 2006, 35(2): 104-110
- [15] Zhang CL, Wu LJ, Tashiro S, *et al.* Oridonin induces apoptosis of HeLa cells via altering expression of Bcl-2/Bax and activating caspase-3/ICAD pathway, *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(5): 691-698
- [16] Liu JJ, Huang RW, Lin DJ, *et al.* Antiproliferation effects of oridonin on HPB-ALL cells and its mechanisms of action, *Am J Hematol*, 2006, 81(2): 86-94
- [17] Hu HZ, Yang YB, Xu XD, *et al.* Oridonin induces apoptosis via PI3K/Akt pathway in cervical carcinoma HeLa cell line, *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(11): 1819-1826
- [18] Liu YQ, Mu ZQ, You S, *et al.* Fas/FasL signaling allows extracellular-signal regulated kinase to regulate cytochrome c release in oridonin-induced apoptotic U937 cells, *Biol Pharm Bull (Tokyo)*, 2006, 29(9): 1873-1879
- [19] Hsieh TC, Wijeratne EK, Liang JY, *et al.* Differential control of growth, cell cycle progression, and expression of NF- κ B in human breast cancer cells MCF-7, MCF-10A, and MDA-MB-231 by ponocidin and oridonin, diterpenoids from the Chinese herb *Rabdosia rubescens*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(1): 224-231
- [20] Green DR, Reed JC, Mitochondria and apoptosis, *Science*, 1998, 281(5381): 1309-1312
- [21] Zhang CL, Wu LJ, Zuo HJ, *et al.* Cytochrome c release from oridonin-treated apoptotic A375-S2 cells is dependent on p53 and extracellular signal-regulated kinase activation, *J Pharmacol Sci*, 2004, 96(2): 155-163
- [22] Huang J, Wu L, Tashiro S, *et al.* Reactive oxygen species mediate oridonin-induced HepG2 apoptosis through p53, MAPK, and mitochondrial signaling pathways, *J Pharmacol Sci*, 2008, 107(4): 370-379
- [23] Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, *et al.* Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human, *Physiol Rev*, 1999, 79(1): 143-180
- [24] Liu YQ, You S, Tashiro S, *et al.* Activation of phosphoinositide 3-kinase, protein kinase C, and extracellular signal-regulated kinase is required for oridonin-enhanced phagocytosis of apoptotic bodies in human macrophage-like U937 cells, *J Pharmacol Sci*, 2005, 98(4): 361-371
- [25] Li D, Wu LJ, Tashiro S, *et al.* Oridonin inhibited the tyrosine kinase activity and induced apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells, *Biol Pharm Bull (Tokyo)*, 2007, 30(2): 254-260
- [26] Li D, Wu LJ, Tashiro S, *et al.* Oridonin induces human epidermoid carcinoma A431 cell apoptosis through tyrosine kinase and mitochondrial pathway, *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(1-2): 77-87
- [27] Huang J, Wu L, Tashiro S, *et al.* Fibroblast growth factor-2 suppresses oridonin-induced L929 apoptosis through extracellular signal-regulated kinase-dependent and phosphatidylinositol 3-kinase-independent pathway, *J Pharmacol Sci*, 2006, 102(3): 305-313
- [28] Rubinsztein DC, Gestwicki JE, Murphy LO, *et al.* Potential therapeutic applications of autophagy, *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(4): 304-312
- [29] Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, *et al.* The role of autophagy in cancer development and response to therapy, *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9): 726-734
- [30] Li D, Cui Q, Chen SG, *et al.* Inactivation of ras and changes of mitochondrial membrane potential contribute to oridonin-induced autophagy in A431 cells, *J Pharmacol Sci*, 2007, 105

- (1): 22-33
- [31] Cui Q, Tashiro S, Onodera S, *et al.* Autophagy preceded apoptosis in oridonin-treated human breast cancer MCF-7 cells, *Biol Pharm Bull (Tokyo)*, 2007, 30(5): 859-864
- [32] Cheng Y, Qiu F, Huang J, *et al.* Apoptosis-suppressing and autophagy-promoting effects of calpain on oridonin-induced L929 cell death, *Arch Biochem Biophys*, 2008, 475(2): 148-155

Anti-tumor Activity and Mechanism of Oridonin

Xiang Li, Li-Hong Ye¹, Ji-Chen Li*

(*Institute of Cell Biology, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China, ¹Urology Department, Shaoxing Fouth Hospital, Shaoxing 312030, China*)

Abstract Oridonin (ORI) is an active natural diterpenoid product isolated from *Rabdosia rubescens*. It has various pharmacological activities, including anti-inflammation, antibacteria and antitumor. Recent studies have focused on the growth inhibition and apoptosis induced by ORI. The mechanisms of the latter action may involve activation of death receptor-mediated pathways, mitochondria-mediated pathways, MAPK pathways or blockade of PI3K/Akt pathway. Further, the autophagy induced by ORI is reported to facilitate tumor cells to delay or escape partially from apoptosis.

Key words oridonin; apoptosis; signal transduction

Received: November 5, 2008 Accepted: March 11, 2009

This work was supported by the Chinese Medicine Scientific Research Foundation of Zhejiang Province (No.2002A027)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88208088, Fax: 86-571-88208094, E-mail: lijichen@zju.edu.cn