

ROS在肿瘤发生及抗肿瘤药物中的调控作用

杨大宁 刘金娟*

(江苏师范大学, 生命科学学院, 江苏省药用植物生物技术重点实验室, 徐州 221116)

摘要 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是氧衍生的活性小分子, ROS浓度的增加对细胞产生损伤从而引起多种疾病包括肿瘤。而肿瘤细胞中高水平的ROS成为治疗肿瘤的潜在靶标, 将筛选可以调节细胞内ROS水平的小分子, 作为开发抗肿瘤药物的方案。该文主要综述ROS在药物对肿瘤细胞增殖、凋亡、转移和侵袭等过程中的作用及其在开发抗肿瘤药物中的作用, 从而为肿瘤防治以及开发抗肿瘤药物提供思路。

关键词 活性氧; 肿瘤; 抗肿瘤药物

The Regulating Role of ROS in Tumorigenesis and Anti-Tumor Drugs

YANG Daning, LIU Jinjuan*

(Key Lab of Biotechnology for Medicinal Plants of Jiangsu Province, School of Life Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116, China)

Abstract ROS (reactive oxygen species) are small reactive oxygen-derived molecules. The increase in ROS concentration can damage cells and cause many diseases including tumor. The high level of ROS in tumor cells has become a potential target for the treatment of tumors. Small molecules that can regulate the level of ROS in cells can be screened for the development of anti-tumor drugs. This article mainly reviews the role of ROS in the process of tumor cell proliferation, apoptosis, metastasis and invasion, and its role in the development of anti-tumor drugs, so as to provide ideas for tumor prevention and the development of anti-tumor drugs.

Keywords reactive oxygen species; tumor; anti-tumor drugs

1 ROS的概述

ROS是细胞正常代谢产物的一种, 主要有超氧阴离子($O_2^{\bullet-}$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基(OH^{\bullet})、一氧化氮(NO)等, 其中大部分ROS来自于 $O_2^{\bullet-}$ 。ROS在化合价或外层电子轨道上具有一个或多个不成对的原子或分子片段, 未配对的电子造成了ROS短寿命、高活性的特点^[1]。ROS能够通过抢夺其他化合物电子的方式, 变得稳定, 而受到攻击的化合物失去电子转变成自由基, 进而造成一系列的连锁反应, 损害正常的活细胞。ROS主要是通过内源性

途径和外源性途径产生, 内源性途径主要包括内质网、NADPH氢化酶、过氧化氢酶和线粒体电子传递链ETC(electron transfer chain)等, 其中线粒体是主要的来源。外源性途径主要是辐射(X射线、 γ 射线等)和空气污染等。ROS是细胞生命活动中所必需的, 作为信号端上游, 能够调控多种信号通路, 比如: PI3K-AKT、MAPK-ERK、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、p53等, 调节细胞稳态, 并且可以影响细胞新陈代谢, 从而影响肿瘤细胞的增殖、迁移、分化、死亡等^[2](图1)。

收稿日期: 2020-12-30 接受日期: 2021-02-26

国家自然科学基金(批准号: 81603150)、江苏省自然科学基金(批准号: BK20160222)和江苏师范大学研究生科研与实践创新计划(批准号: 2020XKT505)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0516-83403515, E-mail: jjlbest@jsnu.edu.cn

Received: December 30, 2020 Accepted: February 26, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81603150), the Jiangsu Natural Science Foundation (Grant No.BK20160222) and the Graduate Student Scientific Research Innovation Projects in Jiangsu Normal University (Grant No.2020XKT505)

*Corresponding author. Tel: +86-516-83403515, E-mail: jjlbest@jsnu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5543>

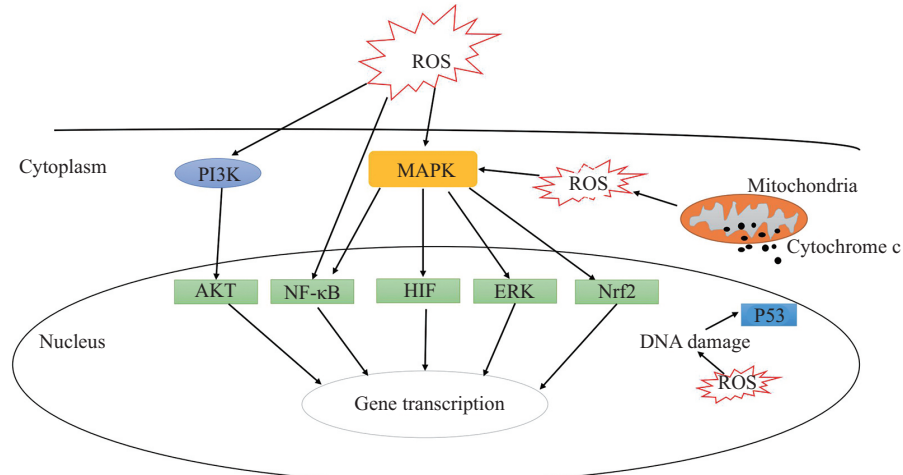
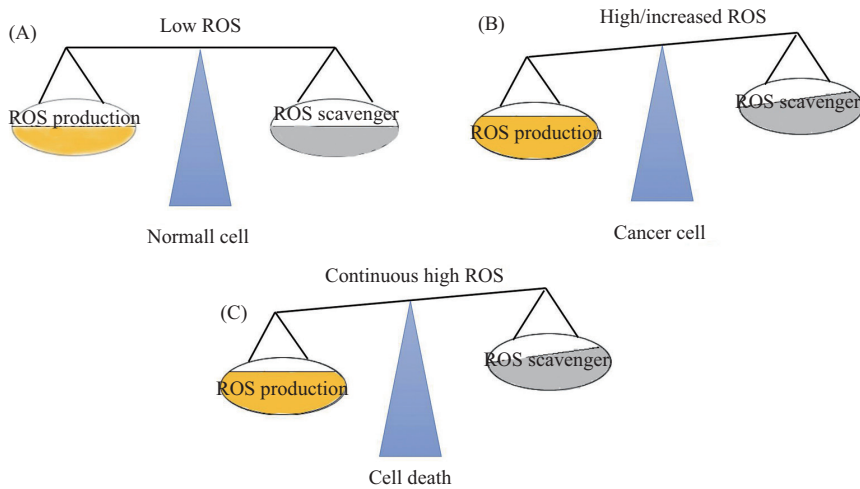


图1 ROS诱导的相关信号通路
Fig.1 Related signal pathways induced by ROS



A: 低浓度ROS时, ROS产生与ROS清除能力对比; B: 高浓度/持续增长ROS浓度时, ROS产生和ROS清除能力对比; C: 持续高浓度ROS时, ROS产生和清除能力对比。

A: when the concentration of ROS is low, ROS production is compared with ROS scavenging ability; B: when the concentration of ROS is high or continuously increased, ROS production is compared with ROS scavenging ability; C: when the concentration of ROS is high continuously, the production and elimination ability of ROS are compared.

图2 不同浓度ROS对细胞的影响
Fig.2 The effects of different concentrations of ROS on cells

2 ROS与肿瘤

大量研究证明, ROS与肿瘤有关, 并且在不同的肿瘤细胞中检测到的内源性ROS水平均高于正常细胞。肿瘤细胞的ROS主要是通过线粒体、内质网和细胞膜的高速代谢产生, 并且肿瘤细胞的代谢不同于正常细胞代谢方式, 肿瘤细胞进行有氧糖降解(Warburg效应)而不是线粒体的氧化磷酸化。

ROS在肿瘤细胞中是一把“双刃剑”, 低浓度的ROS可促进肿瘤细胞的增殖和侵袭, 高浓度的ROS可以引起蛋白质、脂类、DNA和RNA的氧化损伤

进而引起细胞的死亡。大多数ROS极不稳定, 作用效果受到多种因素的影响, 例如局部环境或剂量, 并且作用范围仅限于生成部位^[3-4]。导致ROS增加的因素复杂, 内源性因素主要有: 癌基因的激活、线粒体的紊乱和p53的缺失, 都能够增加癌细胞中ROS水平, 导致氧化应激, 进而导致DNA损伤、蛋白质等的破坏, 引起基因的不稳定、遗传突变等, 最终影响肿瘤的增殖、迁移、侵袭、死亡等(图2)。

2.1 ROS与肿瘤增殖

肿瘤细胞具有一个相同的基本特征, 能够通过

多种基本的信号通路对微环境导致的增殖和炎症因子作出反应。MAPK是各种信号通路的中心,在细胞增殖中起着重要的作用。比如,软骨素聚合因子(chondroitin polymerizing factor, CHPF)磷酸化激活MAPK途径来促进肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)细胞的增殖^[5]。研究表明,ROS的积累会激发MAPK信号通路,调控JNK、ERK等途径介导细胞增殖。比如,shRNA或DC_AC50抑制剂对CCS(copper chaperone for superoxide dismutase)的抑制作用可通过触发ROS介导的MAPK-ERK活性来阻止乳腺癌的增殖和迁移^[6]。相反地,ROS也能够促进肿瘤细胞的增殖。比如,MICAL 1调节ROS的产生,后者激活PI3K-AKT-ERK通路,维持细胞周期蛋白D的表达,达到细胞增殖的效果^[7]。

2.2 ROS与肿瘤凋亡

细胞凋亡是受到严格调控的过程,起到维持细胞平衡的作用。在多细胞生物中,凋亡可以及时清理掉受损的细胞,以防肿瘤的发生。凋亡能够被多种因素触发,比如ROS、辐射、炎症、化学药物等,而凋亡通常是由ROS介导的。由于细胞间的各种条件不同,导致ROS介导细胞凋亡的方式也会不同。细胞凋亡途径包括外源途径(死亡受体介导途径)和内源途径(线粒体调节凋亡途径),且都是依赖Caspase家族蛋白的激活。在肿瘤细胞中,ROS通过外源途径,激活死亡受体(Fas、TNF、TRAIL等),进而激活Caspase-8或Caspase-10,最终激活Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7等效应蛋白促进细胞凋亡。研究表明,槲皮素通过上调ROS表达,介导内质网应激激活TRAIL、Caspase-3、CHOP、DR5等,诱导细胞凋亡^[8]。同样地,在颈部肿瘤、卵巢肿瘤、乳腺癌等肿瘤细胞中,都发现了ROS通过外源途径诱导肿瘤细胞凋亡。内源性途径的凋亡方式主要是通过线粒体释放细胞色素c,从而激活Caspase家族蛋白;而ROS的主要来源就是线粒体,因此,反向的ROS很容易通过内源性途径诱导细胞凋亡。HAN等^[9]研究发现,肉桂醛通过内源性途径诱导前列腺癌相关成纤维细胞的死亡,ROS的增加导致细胞内Ca²⁺变化,引起细胞膜电位降低,释放细胞色素c,细胞色素c结合Apaf-1并激活Caspase-9、Caspase-3等导致细胞死亡。

2.3 ROS与肿瘤转移和侵袭

肿瘤转移是肿瘤细胞从初始位置向周围组织和远处器官扩散的过程,这也是肿瘤难以治疗的

主要原因。ROS对信号通路的介导与多个肿瘤转移的相关分子有关,引起肿瘤血管生成、转移和存活。该信号通路涉及MAPK-ERK1/2、p38、c-Jun N-端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和PI3K-AKT,进而激活NF- κ B、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。渗入血管是肿瘤细胞转移的前提条件,需要破坏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和基底膜,达到转移目的。MMP作为降低ECM的酶被肿瘤细胞和其他细胞分泌出来,并被ROS激活。比如,PCBs代谢物激活信号通路,通过ROS依赖性NF- κ B-MMP信号传导诱导乳腺癌转移^[10]。EMT相关信号通路也被激活,比如通过诱导线粒体Ca²⁺摄取,MCUPR1通过激活ROS-Nrf2-Notch信号来增强肝癌细胞的EMT,进而促进肝癌细胞的侵袭和迁移^[11]。另外,WANG等^[12]研究发现,miR-130a-3p的下调,导致COX7RP在肝癌中过表达并介导ROS-NF- κ B信号转导,促进肝癌细胞转移。这表明,肿瘤细胞自身的部分基因过表达也能够促进ROS的产生,进而促进肿瘤转移。

2.4 ROS与肿瘤内质网应激

真核生物中,内质网是负责蛋白质的折叠、分泌以及运输等功能的重要细胞器,并且与脂质合成和Ca²⁺调节有关。环境的改变(炎症、Ca²⁺失衡等)和蛋白质合成的增加会引起内质网中的蛋白质错误折叠或未折叠并且大量的积聚,导致内质网应激发生。随即未折叠蛋白质反应被激活以恢复稳态,促进细胞生存;反之,细胞内稳态没有得到恢复,细胞就会出现促凋亡现象。

ROS与肿瘤的内质网应激高度相关,而ROS可通过内质网应激介导细胞凋亡。研究表明,在结肠癌(colorectal cancer, CRC)中,阻断ROS的产生可减轻苦瓜碱诱导的CRC细胞内质网应激,苦瓜碱通过激活ROS依赖性内质网应激在CRC细胞中发挥抗增殖和促凋亡活性^[13]。除了通过抑制氧化应激来阻止内质网应激之外,氧化应激还会诱导内质网应激,两者相互作用,导致细胞死亡。有研究发现,从天然植物中提取的LA(Levistolide A)在存在或不存在p53的情况下导致HCT116结肠癌细胞死亡,并检测到ROS水平升高和ERS(endoplasmic reticulum stress)的激活。使用ROS清除剂(*N*-乙酰基-L-半胱氨酸, NAC)抑制ROS的产生则会抑制ERS和细胞凋亡,因

此, LA是通过ROS介导的ER应激途径诱导结肠癌细胞凋亡的^[14]。

2.5 ROS与肿瘤的自噬

自噬在细胞稳态起着重要作用, 通过双膜囊泡包裹细胞中受损的细胞器、蛋白质聚集物和病原体等, 最后溶酶体与自噬小体融合, 释放内容物从而使内容物降解。自噬不但清理受损的细胞器, 而且自噬能够作为“回收系统”, 在营养匮乏的情况下循环地作为能量代谢底物。

ROS和自噬在调控细胞的存活和死亡方面具有极其相似的作用。ROS的积累导致肿瘤自噬的产生, 而自噬又会减弱ROS水平并降低细胞毒性。因此, ROS和自噬之间的动态平衡和相互作用是调节细胞稳态的关键部分。许多信号转导途径与ROS和自噬在内质网应激下的协调有关。ROS调控自噬与细胞生存、死亡及以肿瘤细胞的恶性增殖等有关。比如, 在肿瘤增殖方面, ROS能够通过激活自噬, 减少黑色素瘤细胞的增殖^[15]。在肿瘤细胞死亡难题上, 有研究发现, 使用H₂O₂和2-ME诱导的氧化应激导致癌细胞系U87和HeLa细胞自噬诱导的细胞死亡; 化学抑制剂或者敲除自噬基因则有效地阻止了氧化应激诱导的细胞死亡, 并且用NAC抑制ROS的产生, 也抑制了自噬和细胞死亡^[16]。因此, ROS和自噬共同作用, 维护细胞稳态。

肿瘤是异质性疾病, 具有高发病率与高死亡率; 长期的化学药物治疗导致肿瘤细胞产生耐药性, 引起不良预后。而ROS对肿瘤细胞的异质性具有极强的影响。低浓度ROS, 有促进肿瘤生长和相关信号的作用。高浓度ROS, 对肿瘤细胞具有损害, 导致遗传毒性和促凋亡作用。因此, 肿瘤治疗可以通过化学药物阻止ROS生成, 防止癌变的产生; 也可以通过化学药物促进肿瘤ROS水平提高, 引起肿瘤细胞内产生氧化应激, 促使肿瘤细胞凋亡。

3 活性氧在药物中的调控作用

尽管肿瘤的治疗取得了很大的进步, 但由于肿瘤疾病的多样性, 导致化学治疗药物治疗效果不理想, 不能完全清除肿瘤细胞。目前主流的抗肿瘤方案主要分为两种: 利用药物优先选择性破坏癌细胞或生长环境(靶向治疗), 以及通过调节免疫系统对肿瘤细胞作出反应(免疫疗法)^[17]。靶向治疗与免疫疗法在治疗过程中存在细胞毒性大、耐药性差等问题, 影响患者的生存。ROS调节药物能够消除肿瘤

多药耐药性的特点。ROS在癌细胞中起着调节和诱导凋亡的核心作用, 从而调节癌细胞的增殖、存活和耐药性^[18]。肿瘤细胞与正常细胞相比具有更高的ROS水平, 因此, 肿瘤细胞更容易受到ROS水平变化的影响。目前, 抗肿瘤药物调控ROS的方式主要分为: 促氧化与抗氧化(表1)。促氧化类抗肿瘤药物主要是通过直接增加细胞ROS的生成(增加细胞O₂^{•2}生成, 破坏线粒体和外源性ROS生成等), 或者抑制酶类抗氧化剂(SOD、GSH、CAT、TRX等)生成, 降低对ROS的清除^[19]。抗氧化类抗肿瘤药物通过直接增加抗氧化剂(维生素C/E)、抑制ROS生成、增强抗氧化酶生成, 降低存活肿瘤ROS水平, 抑制肿瘤的生长与转移^[20]。

3.1 ROS在药物中作用——介导肿瘤增殖

具有ROS调节能力的药物对肿瘤细胞的增殖具有很强的抑制力。例如, 柏油(mineral pitch, MP)能够使得ROS水平上升抑制肝癌细胞的增殖, 即在肝癌细胞中MP通过提高ROS水平降低miRNA-21和miRNA-22的表达水平, 进而抑制肝癌细胞增殖^[21]。同样地, 胃癌中药物也可以通过调控ROS的水平达到抑制肿瘤细胞增殖的作用, 比如, 芦荟提取物芦荟素(Aloin, ALO)通过下调ROS的水平, 进而激活AKT-MTOR、NF-κB等信号通路, 最终抑制胃癌细胞(HGC-27、BGC-823)的增殖^[22]。另外, 由于肿瘤细胞高水平的ROS特性, 纳米颗粒也可以利用这一特点, 开发新抗癌药物。比如, RGD-tk-Epo B结合纳米颗粒(RGD-tk-Epo B conjugate nanoparticles, RECNS)可通过RGD与αvβ3整合素特异性结合, 有效地传递到肿瘤组织, 并被癌细胞内化, Epo B进入癌细胞后, 在细胞内高浓度ROS的作用下, 通过tk基因的裂解迅速从RECNS中释放出来, 从而有效地抑制了肿瘤细胞的增殖^[23]。因此, ROS的调节在药物抑制肿瘤细胞增殖中具有重要作用。

3.2 ROS在药物中作用——介导肿瘤凋亡

线粒体是ROS的主要来源, 控制着细胞的死亡。癌细胞中活性氧的持续产生和细胞存活相关。因此, ROS水平的增加或者ROS清除能力受到抑制, 是诱导肿瘤凋亡的可行方案。大部分化学药物通过增强氧化应激, 介导凋亡途径来杀死癌细胞。比如, 姜黄素衍生物WZ35增加了ROS产生, 进而介导YAC和JNK的激活, ROS-YAC-JNK途径诱导了乳腺癌细胞凋亡, 而且导致了线粒体功能障碍, 抑制了乳腺癌细

表1 调控ROS的抗肿瘤药物及其作用

Table 1 Anti-tumor drugs that regulate ROS and their effects

药物 Drug	活性氧 ROS	增殖 Proliferation	凋亡 Apoptosis	侵袭与转移 Invasion and metastasis	内质网应激 Endoplasmic reticulum stress	自噬 Autophagy
Mineral pitch	+	—				
Aloin	—	—				
RGD-tk-Epo B conjugate nanoparticles		—				
WZ35	+		+			
6- <i>O</i> -angeleylenolin	—		+			
Auriculasin	+		+			
Avenanthramides	+		+			
Salidroside	—			—		
Dieckol	—			—		
Lipoxin A4	—			—		
Lobaplatin	+			—		
CHHA	+	—	+		+	
Oxaliplatin and piperlongumine	+		+	—	+	
CA-5f			+			—
Aqueous extract of clove			+			+
Adriamycin	+		+			+
Chloroquine	+					—
7- <i>O</i> -geranylquercetin	+		+			+
<i>N</i> -acetyl- <i>L</i> -cysteine	—					
Cryptococcus heimaeyensis S20	+		+			+
Ginsenoside Rh4	+		+			+

+: 促进; —: 抑制。

+: promote; —: inhibit.

胞增殖^[24]。同样地,抑制ROS清除能力,也能够杀死肿瘤细胞。研究表明,6-OA(6-*O*-angeleylenolin)调控的蛋白主要参与Nrf2介导的氧化应激反应,6-OA促进ROS积累,而Nrf2抑制剂降低Nrf2对抗氧化系统的阻断,明显增强6-OA诱导肿瘤细胞凋亡的效果,表明6-OA与Nrf2抑制剂联合使用,可以增强抗癌效果^[25]。高浓度的ROS不仅对肿瘤细胞有影响,对正常细胞也具有强烈的细胞毒性。肿瘤细胞具有高浓度的ROS水平,药物通过促进ROS生成导致ROS生成过量,促进细胞凋亡,而正常细胞内ROS水平低,药物促进生成的ROS很容易被抗氧化剂中和。最新研究发现,有些天然药物通过ROS靶向杀死肿瘤细胞而对正常细胞没有影响。CHO等^[26]利用Auriculasin上调前列腺癌细胞ROS水平表达,介导Caspase蛋白非依赖性途径和抑制PI3K-AKT-mTOR途径诱导前列腺肿瘤细胞凋亡,而对正常前列腺细胞无明显影响。另外,靶向药物也可以直接靶向癌细胞,比如, RNA

解旋酶DDX3(DEAD-box helicase 3)在大肠癌细胞中高表达且大肠癌细胞中ROS水平较正常细胞更高,燕麦生物碱(Avenanthramides, AVN)可以靶向DDX3并触发大肠癌细胞中产生过量ROS。因此,AVN在大肠癌细胞中表现出促氧化作用并触发ROS介导的选择性凋亡^[27]。

3.3 ROS在药物中作用——介导肿瘤侵袭与转移

侵袭与转移是肿瘤的最后结果,也是各种肿瘤患者死亡的原因。ROS在细胞侵袭转移过程中发挥重要的作用,因此提出了抑制ROS的生成或促进抗氧化剂产生两种方案,减少ROS积累,从而抑制肿瘤细胞的侵袭与转移。比如,红景天苷(Salidroside)下调ROS表达,介导PKC-ERK1/2信号通路,抑制人纤维肉肿瘤的侵袭与转移^[28]。也有研究证明,抗氧化剂Dieckol能够下调ROS的表达,抑制Rac1/WAVE2信号通路,从而抑制了B16黑色素瘤细胞的转移和侵袭^[29]。肿瘤细胞的侵袭、转移与MMP有着密切

关系,抑制MMP是抗癌开发的可行方案。比如,脂氧素A4(lipoxin A4, LXA4)通过下调ROS水平调控MMP抑制乳腺癌细胞侵袭,并通过抑制ROS诱导的ERK激活来有效地减轻胰腺癌中的细胞侵袭和降低MMP-9/MMP-2的表达^[30]。另外,洛铂(Lobaplatin)也能够通过ROS调控MMP抑制胃癌细胞侵袭与转移,即洛铂导致ROS积累,抑制MMP-2和MMP-9表达,阻止肿瘤的侵袭与转移^[31]。因此,ROS在药物抑制肿瘤侵袭与转移中起着关键作用。

3.4 ROS在药物中作用——介导肿瘤内质网应激

药物能够激活内质网应激,两者的连接点是ROS。抗肿瘤药物通过ROS的积累诱导内质网应激的产生,持续的内质网应激导致肿瘤细胞凋亡,而内质网应激产生的大量ROS也会导致肿瘤细胞凋亡。很多药物通过ROS调控内质网应激抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡等。比如,CHHA(16-O-caffeoyl-16-hydroxyhexadecanoic acid)在肝癌细胞中,通过ROS的积累,调控Ca²⁺水平,诱导内质网应激并激活PERK,诱导肝癌细胞凋亡和抑制肝癌增殖^[32]。ROS能够在药物协同作用中发挥作用,增加抗癌效果。比如,奥沙利铂(Oxaliplatin)和萘萘酰胺(Piperlongumine, PL)两者协同作用诱导结肠直肠癌细胞凋亡,这是由于ROS是PL和Oxaliplatin作用的连接点,ROS介导调控内质网应激和线粒体障碍,抑制肿瘤细胞迁移和促进凋亡^[33]。

3.5 ROS在药物中作用——介导肿瘤自噬

自噬是溶酶体分解的代谢途径,能够去除受损或衰老的细胞器,在肿瘤治疗中起着中重要作用。自噬激活受到多种因素影响,包括:营养物质匮乏、缺氧、内质网应激、氧化应激、线粒体损伤等。

自噬在肿瘤抑制以及肿瘤增殖和转移中起作用。在肿瘤形成的早期,轻度的氧化应激产生ROS激活自噬,以帮助正常细胞清除异常或受损的细胞器并减少肿瘤形成的机会。升高的ROS激活自噬,增强氨基酸的回收,并促进肿瘤细胞的存活和持续增殖。当持续的氧化应激引起高浓度ROS时,自噬被过度激活并促进肿瘤细胞凋亡^[34-35]。由于自噬在肿瘤中具有促进与抑制的双重作用,自噬的诱导和抑制成为肿瘤治疗的关键。比如,新型自噬抑制剂CA-5f通过介导自噬小体-溶酶体的融合,抑制自噬诱导肿瘤细胞凋亡^[36]。相反地,丁香提取物AEC(Aqueous extract of clove)通过AMPK-ULK途径

诱导自噬,抑制结肠癌与人胰腺癌的形成^[37]。WANG等^[38]研究发现,阿霉素(Adriamycin, ADM)通过PI3K-AKT-mTOR通路诱导自噬,而自噬抑制剂氯喹(Chloroquine, CQ)阻断自噬,增强ROS生成,进而促进前列腺癌细胞凋亡。而ROS也能够调控细胞自噬,在抗癌药物中ROS通过调控自噬参与抗癌进程。有研究表明,槲皮素衍生物(7-O-geranylquercetin, GQ)通过ROS诱导人肺癌细胞自噬的产生,导致A549和NCI-H1975细胞凋亡,而使用抗氧化剂NAC可以逆转GQ诱导的自噬和细胞凋亡,这表明, GQ诱导的ROS调控A549和NCI-H1975细胞的自噬和凋亡^[39]。在药物作用中,ROS可以调控不同信号通路诱导自噬。比如,隐球酵母S20(*Cryptococcus heimaeyensis* S20)产生的胞外多糖可以诱导非小细胞肺癌中的ROS生成,从而激活p38-ERK信号通路并诱导细胞自噬和死亡^[40]。另外,人参皂苷Rh4增加了结肠癌中ROS的积累,并随后激活了JNK-p53途径诱导自噬,导致细胞凋亡^[41]。

目前,对于具有ROS调节作用的药物,仅在细胞分解、增殖、侵袭和转移、DNA损伤、自噬等方面进行了许多研究,尚未进行其他方面的研究。同时,针对正常细胞和肿瘤细胞具有不同ROS调节能力的新型抗肿瘤药物将成为抗肿瘤药物开发的重要方向。

4 结语

活性氧的稳态在细胞生命活动中具有重要作用。在肿瘤细胞中,活性氧通过各种信号途径对肿瘤细胞凋亡、增殖、侵袭与转移等进行调控。因此,为了更好地治疗肿瘤,需要更加全面地研究肿瘤(包括细胞、阶段、自噬、ROS水平等方面),活性氧与多种信号机制之间的作用还需进一步的研究。药物通过ROS在癌细胞中调控作用,抑制肿瘤的增殖、侵袭、转移和促进肿瘤细胞凋亡,为抗癌药物研发提供了新的策略。

参考文献 (References)

- [1] VALKO M, RHODES C J, MONCOL J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160(1): 1-40.
- [2] YAO W, LIN Z, SHI P, et al. Delicaflavone induces ROS-mediated apoptosis and inhibits PI3K/AKT/mTOR and Ras/MEK/Erk signaling pathways in colorectal cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 171: 113680.

- [3] MOULIN M, FERREIRO A. Muscle redox disturbances and oxidative stress as pathomechanisms and therapeutic targets in early-onset myopathies [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 64: 213-23.
- [4] FORKINK M, SMEITINK J A, BROK R, et al. Detection and manipulation of mitochondrial reactive oxygen species in mammalian cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(6/7): 1034-44.
- [5] HOU X M, ZHANG T, DA Z, et al. CHPF promotes lung adenocarcinoma proliferation and anti-apoptosis via the MAPK pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(5): 988-94.
- [6] LI Y, LIANG R, ZHANG X, et al. Copper chaperone for superoxide dismutase promotes breast cancer cell proliferation and migration via ROS-mediated MAPK/ERK signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 356.
- [7] ZHAO X, LI U L, SUN S, et al. MICAL1 facilitates breast cancer cell proliferation via ROS-sensitive ERK/cyclin D pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6): 3108-18.
- [8] YI L, ZONG Y Y, CHENG G, et al. Quercetin enhances apoptotic effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in ovarian cancer cells through reactive oxygen species (ROS) mediated CCAAT enhancer-binding protein homologous protein (CHOP)-death receptor 5 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(5): 520-7.
- [9] HAN L, MEI J, MA J, et al. Cinnamaldehyde induces endogenous apoptosis of the prostate cancer-associated fibroblasts via interfering the glutathione-associated mitochondria function [J]. *Med Oncol*, 2020, 37(10): 91.
- [10] AGGARWL V, TULI H S, VAROLA, et al. Role of reactive oxygen species in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 735.
- [11] JIN M, WANG J, XI X, et al. MCUR1 facilitates epithelial-mesenchymal transition and metastasis via the mitochondrial calcium dependent ROS/Nrf2/Notch pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 136.
- [12] WANG G, POPOVIC B, TAO J, et al. Overexpression of COX7RP promotes tumor growth and metastasis by inducing ROS production in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(5): 1366-83.
- [13] TIAN J, MO J, XU L, et al. Scoulerine promotes cell viability reduction and apoptosis by activating ROS-dependent endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 327: 109184.
- [14] YANG Y, ZHANG Y, WANG L, et al. Levistolide A induces apoptosis via ROS-mediated ER stress pathway in colon cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 929-38.
- [15] SANTOS G, OLIVEIRA S, MONTEIRO J, et al. ROS-induced autophagy reduces B16F10 melanoma cell proliferative activity [J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(6): 1335-40.
- [16] CHEN Y, MCMILLAN-WARD E, KONG J, et al. Oxidative stress induces autophagic cell death independent of apoptosis in transformed and cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(1): 171-82.
- [17] DUGGER S A, PLATT A, GOLDSTEIN D B. Drug development in the era of precision medicine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(3): 183-96.
- [18] CUI Q, WANG J Q, ASSARAF Y G, et al. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 41: 1-25.
- [19] MOLONEY J N, COTTER T G. ROS signalling in the biology of cancer [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80: 50-64.
- [20] CALANI M, SUBBIANI A, VIGNOLI M, et al. Spotlight on ROS and β 3-adrenoreceptors fighting in cancer cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6346529.
- [21] PANT K, GUPTA P, DAMANIA P, et al. Mineral pitch induces apoptosis and inhibits proliferation via modulating reactive oxygen species in hepatic cancer cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 148.
- [22] WANG Z, TANG T, WANG S, et al. Aloin inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells by regulating NOX2-ROS-mediated pro-survival signal pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 145-55.
- [23] XIA X, YANG X, HUANG P, et al. ROS-responsive nanoparticles formed from RGD-Epothilone B conjugate for targeted cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(16): 18301-8.
- [24] WANG L, WANG C, TAO Z, et al. Curcumin derivative WZ35 inhibits tumor cell growth via ROS-YAP-JNK signaling pathway in breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 460.
- [25] WANG Y, YU R Y, ZHANG J, et al. Inhibition of Nrf2 enhances the anticancer effect of 6-O-angeloylenolin in lung adenocarcinoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 129: 43-53.
- [26] CHO H D, LEE J H, MOON K D, et al. Auricularin-induced ROS causes prostate cancer cell death via induction of apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 111: 660-9.
- [27] FU R, YANG P, LI Z, et al. Avenanthramide A triggers potent ROS-mediated anti-tumor effects in colorectal cancer by directly targeting DDX3 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 593.
- [28] SUN C, WANG Z, ZHENG Q, et al. Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3/4): 355-63.
- [29] PARK S J, KIM Y T, JEON Y J. Antioxidant dieckol down-regulates the Rac1/ROS signaling pathway and inhibits Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP)-family verprolin-homologous protein 2 (WAVE2)-mediated invasive migration of B16 mouse melanoma cells [J]. *Mol Cell*, 2012, 33(4): 363-9.
- [30] ZONG L, LI J, CHEN X, et al. Lipoxin A4 attenuates cell invasion by inhibiting ROS/ERK/MMP pathway in pancreatic cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6815727.
- [31] XIE Y, FU Z, ZHAO C. Lobaplatin induces BGC-823 human gastric carcinoma cell apoptosis via ROS-mitochondrial apoptotic pathway and impairs cell migration and invasion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1239-46.
- [32] HUANG R Z, HUANG X C, ZHANG B, et al. 16-O-caffeoyl-16-hydroxylhexadecanoic acid, a medicinal plant-derived phenylpropanoid, induces apoptosis in human hepatocarcinoma cells through ROS-dependent endoplasmic reticulum stress [J]. *Phyto-medicine*, 2018, 41: 33-44.
- [33] CHEN W, LIAN W, YUAN Y. The synergistic effects of oxaliplatin and piperlongumine on colorectal cancer are mediated by oxidative stress [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 600.
- [34] GAO L, LOVELESS J, SHAY C, et al. Targeting ROS-mediated crosstalk between autophagy and apoptosis in cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1260: 1-12.

- [35] POILLET-PEREZ L, DESPOUY G, DELAGE-MOURROUX R, et al. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 184-92.
- [36] ZHANG L, QIANG P, YU J, et al. Identification of compound CA-5f as a novel late-stage autophagy inhibitor with potent anti-tumor effect against non-small cell lung cancer [J]. *Autophagy*, 2019, 15(3): 391-406.
- [37] LI C, XU H, CHEN X, et al. Aqueous extract of clove inhibits tumor growth by inducing autophagy through AMPK/ULK pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(7): 1794-804.
- [38] WANG J, TAN X, YANG Q, et al. Inhibition of autophagy promotes apoptosis and enhances anticancer efficacy of adriamycin via augmented ROS generation in prostate cancer cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A): 80-90.
- [39] WANG E X, ZOU B Y, SHI L, et al. 7-*O*-geranylquercetin-induced autophagy contributes to apoptosis via ROS generation in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Life Sci*, 2017, 180: 102-13.
- [40] HAO Y, HUANG Y, CHEN J, et al. Exopolysaccharide from *Cryptococcus heimaeyensis* S20 induces autophagic cell death in non-small cell lung cancer cells via ROS/p38 and ROS/ERK signalling [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8): e12869.
- [41] WU Q, DENG J, FAN D, et al. Ginsenoside Rh4 induces apoptosis and autophagic cell death through activation of the ROS/JNK/p53 pathway in colorectal cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 148: 64-74.