

毛兰素的药理学作用研究进展

李明 赵远 马萍 袁红军 唐文如 盛苗苗*

(昆明理工大学, 衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

摘要 毛兰素是从兰科石斛属植物中提取的小分子联苺类化合物, 现已发现其具有诱导细胞程序性死亡、抑制血管生成、抗氧化等多种生物学功能, 并且具有治疗包括肿瘤在内的多种疾病的潜力, 该文就近年来毛兰素药理活性的研究进展作一综述。

关键词 毛兰素; 药理作用; 分子机制

Research Progress on Pharmacological Activities of Erianin

LI Ming, ZHAO Yuan, MA Ping, YUAN Hongjun, TANG Wenru, SHENG Miaomiao*

(Laboratory of Molecular Genetics of Aging & Tumor, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract Erianin is a small molecule bibenzyl compound extracted from the *Dendrobium* genus of Orchidaceae. It has been found that it has a variety of functions, inducing programmed cell death, inhibiting angiogenesis, anti-oxidation, and so on. And erianin has the potential to treat a variety of diseases, including cancer. This paper reviews the research progress on the pharmacological activities of Erianin in recent years.

Keywords Erianin; pharmacological action; molecular mechanism

毛兰素主要分离自铁皮石斛和鼓槌石斛等兰科石斛属植物, 属联苺类化合物, 化学名为2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙基]-苯酚。目前研究表明, 毛兰素在肿瘤、炎症、糖尿病肾病、视网膜病变等疾病的治疗研究方面有一定作用, 并且有望成为多种疾病的潜在治疗药物。本文通过对毛兰素近年来在药理作用方面的研究现状, 对毛兰素的相关药理学作用机制进行系统地归纳和总结, 旨在探究其对疾病的潜在治疗价值, 为其未来的临床应用提供参考。

1 诱导细胞程序性死亡

1.1 凋亡

细胞凋亡是受基因调控的一种主动的生理性自杀行为, 在多细胞生物的正常发育、自稳态的维持、

免疫耐受的形成、肿瘤监控等过程中起到重要作用。然而在病理条件下, 尤其是在肿瘤中, 细胞丧失了凋亡的能力^[1], 因此诱导肿瘤细胞凋亡可有效地抑制癌症的发展。在过去的研究中, 毛兰素可以诱导包括肝癌、口腔鳞状细胞癌在内的多种疾病的细胞凋亡。毛兰素处理肿瘤细胞后, 会诱导细胞出现核固缩^[2-3]、线粒体膜电位变化^[2-4]和细胞色素c从线粒体释放到细胞质中^[3]等细胞凋亡现象, 从而诱导细胞发生凋亡, 同时流式细胞实验进一步证实了这一点^[2-8]。

有研究表明, 毛兰素可以通过JNK/c-Jun通路诱导肿瘤细胞凋亡。JNK在细胞增殖、分化、凋亡等过程的调控过程中发挥重要作用, ZHU等^[3]研究发现, 毛兰素可提高膀胱癌细胞JNK的磷酸化水平, 诱导c-Jun磷酸化, 磷酸化的JNK/c-Jun激活JNK信号通路可以促进线粒体细胞色素c的释放, 并诱导线粒体介

收稿日期: 2021-09-12

接受日期: 2021-11-08

云南省科技项目基金(批准号: 202101AT070071)资助的课题

*通讯作者: Tel: 0871-65920753, E-mail: shengmm@kust.edu.cn

Received: September 12, 2021

Accepted: November 8, 2021

This work was supported by Yunnan Province Science and Technology Program (Grant No.202101AT070071)

*Corresponding author. Tel: +86-871-65920753, E-mail: shengmm@kust.edu.cn

导的细胞凋亡。此外,激活的JNK被转移到细胞核并反式激活c-Jun,从而促进凋亡前体基因的表达,并诱导细胞凋亡。毛兰素还可以通过诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累^[2,7]提高JNK和c-Jun磷酸化水平,同时,高水平的ROS可以诱导激活线粒体凋亡途径^[2];这点在银屑病的研究方面也有报道,MO等^[9]发现,毛兰素对角质细胞HaCaT的增殖能力具有抑制作用,并且能够上调HaCaT细胞内的ROS水平,通过ROS介导的JNK/c-Jun信号通路促进HaCaT细胞凋亡,进而发挥抑制银屑病的作用。

p53是一个重要的抑癌基因^[10],当细胞内p53表达的蛋白增高时,细胞则倾向于发生凋亡^[11]。有研究发现毛兰素可以激活p53基因的表达,在宫颈癌细胞中^[8],毛兰素通过p53蛋白调控Bcl-2相关X(Bcl-2-associated X, Bax)和B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白的表达,Bax和Bcl-2是重要的凋亡调控蛋白;Bax可增加线粒体外膜通透性,使线粒体膜间腔内的促凋亡蛋白释放至细胞质,招募并活化Caspase-9和Caspase-3,最终导致细胞凋亡^[12]。而定位于线粒体外膜上的Bcl-2可以通过降低线粒体膜的通透性而抑制细胞凋亡,Bcl-2可以与Bax等促凋亡蛋白结合,抑制线粒体外膜的通透性,从而保护细胞避免发生凋亡^[13],其表达降低可能使细胞更容易受到凋亡信号的刺激,在毛兰素处理的多种肿瘤细胞都可以观察到Bcl-2的表达显著降低^[2-3,6-7,14]。除了Bcl-2和Bax外,还有研究发现毛兰素可以诱导包括Bcl-2相关蛋白X^[6]、细胞死亡调解子^[3,7]和Bcl-2/Bcl-XL相关死亡启动因子^[7]在内的促凋亡蛋白水平的显著增加,进而发挥其诱导凋亡作用。

此外,毛兰素可以通过抑制PI3K-AKT通路诱导肝癌细胞凋亡。YANG等^[5]用毛兰素处理肝癌细胞后发现,毛兰素可以通过抑制AKT的磷酸化而抑制PI3K-AKT信号通路的激活,促进了PI3K/AKT信号通路的主要负调控蛋白PTEN的表达。然而毛兰素抑制PI3K-AKT途径并非肝癌所特有,在肺癌的研究中,毛兰素可以通过PI3K-AKT-mTOR信号通路抑制人肺癌细胞生长^[15],在胃癌中,毛兰素可以通过HRAS-PI3K-AKT信号转导途径抑制胃癌的癌前病变^[16]。在三阴性乳腺癌中,毛兰素也可以通过抑制PI3K-AKT通路诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡^[17]。这提示PI3K-AKT信号通路可能是毛兰素发挥抗肿瘤功能的一个重要途径。

1.2 自噬

诱导癌细胞自噬的发生被认为是增强化疗药物抗肿瘤功效的一种有前景的策略,目前已受到广泛的研究。LC3是自噬标志物,自噬形成时,细胞质型LC3(LC3-I)会酶解掉一小段多肽,转变为膜型(LC3-II),LC3-II/I比值的大小可提示自噬水平的高低。CHEN等^[4]研究发现,在毛兰素处理的口腔鳞状细胞癌细胞中,明显可见自噬小体、LC3-II/I比值的增加,同时也可以观察到毛兰素抑制了口腔鳞状细胞癌细胞中p62蛋白的表达,P62蛋白是自噬的选择性底物,其可以负性调节细胞自噬能力,当P62蛋白水平降低且LC3-I向LC3-II转化增加时,表明自噬被激活;而MAPK通路是调节细胞自噬的重要信号通路,通过对MAPK通路蛋白(p38、ERK1/2和JNK1/2)进行检测发现,与对照组细胞相比,毛兰素处理组细胞的ERK1/2和JNK1/2的磷酸化水平显著增加,同时抑制了p38的磷酸化水平,从而诱导了口腔鳞状细胞癌细胞的自噬。此外,毛兰素也可以通过诱导骨肉瘤细胞自噬而发挥其治疗肿瘤的作用。WANG等^[2]使用毛兰素处理骨肉瘤细胞后发现骨肉瘤细胞的自噬囊泡数量与LC3的表达明显增加,同时也检测到ROS的积累;高水平的ROS可以破坏DNA、蛋白质和脂质等细胞成分,诱导细胞自噬,同时伴随着凋亡过程。与此同时,毛兰素还通过ROS的积累诱导JNK和c-Jun磷酸化水平的显著增加,进而诱导细胞自噬,而ROS清除剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)能减弱细胞的自噬程度,侧面验证了毛兰素是通过ROS途径诱导骨肉瘤细胞自噬的。

1.3 铁死亡

铁死亡是近些年新发现的一种程序性细胞死亡方式,已被证明与包括癌症在内的多种疾病发生有关。在肺癌中,CHEN等^[18]研究发现,使用Caspase抑制剂Z-VAD-FMK、坏死性凋亡抑制剂Necrostatin-1和自噬抑制剂氯喹抑制肺癌细胞的凋亡、坏死和自噬过程后,毛兰素仍可以诱导肺癌细胞的死亡。实验检测细胞内ROS、谷胱甘肽(glutathione, GSH)和氧化应激标志物丙二醛的水平,结果发现肺癌细胞中ROS积累、GSH消耗和脂质过氧化显著增加;ROS积累、GSH消耗和脂质过氧化是铁死亡的关键事件,而使用铁死亡抑制剂Ferrostatin-1和Liproxstatin-1,可以减弱毛兰素诱导的细胞死亡,表明铁死亡参与了毛兰素诱导的细胞死亡过程。转录

组分析也发现, 谷胱甘肽过氧化物酶4(Gpx4)表达下调, 而KEGG通路富集显示铁死亡途径相关信息被富集, 通过实验发现毛兰素可以通过激活 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 信号导致 Ca^{2+} 和 Fe^{2+} 水平的增加从而诱导了肺癌细胞的铁死亡。 CaM 可以调节电压依赖性L型 Ca^{2+} 通道(L-type voltage dependent Ca^{2+} channel, LVDCC), 这不仅是 Ca^{2+} 转运的关键, 也是铁吸收的关键, 在用毛兰素处理后, 肺癌细胞中的 CaM 被激活, $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 信号转导途径被激活, Ca^{2+} 摄取的增加诱导了ROS积累和 Fe^{2+} 水平升高, 进而诱导细胞铁死亡的发生。

2 诱导细胞周期阻滞

细胞周期是一个非常复杂的细胞调控过程, 包括分裂间期及分裂期, 只有顺利的合成分裂间期所需的各种酶和蛋白质等, 细胞才能进入正常分裂期, 许多抗肿瘤药物的原理就是通过干扰细胞周期的某一环节而导致细胞停止分裂。

近些年的研究发现, 毛兰素可以将许多肿瘤细胞^[2-4,7-8,14,19]的细胞周期停滞在 G_2/M 期, 从而影响肿瘤细胞的增殖。DONG等^[19]研究表明, 毛兰素能显著抑制肝癌细胞的增殖, 并诱导细胞周期阻滞于 G_2/M 期; 通过对经毛兰素处理后的肝癌细胞进行转录组测序发现了细胞周期通路相关蛋白的差异表达, 对富集在周期途径的差异基因进行分析发现, 8个核心基因中5个与 G_2/M 检查点相关, 这暗示了 G_2/M 检查点可能是毛兰素调控细胞周期的关键过程。在实验中, SUN等^[14]在乳腺癌细胞中发现, 毛兰素能将人乳腺癌细胞(T47D)的细胞周期阻滞于 G_2/M 期。与对照组相比, 毛兰素处理后的T47D细胞中 G_2/M 期细胞的百分比显著增加, 通过定量PCR检测多种细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinase, cdk)的转录情况, 结果发现 cdk1 、 cdk2 、 cdk4 、 cdk7 、 cdk8 、 cdk9 和 cdk10 的转录明显降低, 而 cdk1 和细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)组成了M期促进因子(M-phase promoting factor, MPF), 其在促进 G_2/M 相转变中起关键作用。MPF复合物中 cdk1 的Thr14、Tyr15和Thr161被不同激酶磷酸化后转化为前体MPF, 而前体MPF经过细胞分裂周期蛋白25将 cdk1 的Thr14和Tyr15去磷酸化后, 才能表现出激酶活性, 进而发挥调控细胞周期的能力。WANG等^[2]研究表明, 毛兰素能够通过抑制骨肉瘤细胞的 cdk1 的去磷酸化而抑制MPF复合物的激活, 将骨肉瘤细胞的细胞周期阻

滞于 G_2/M 期; 同时实验也观察到p21、p27和磷酸化的细胞分裂周期蛋白25C(Cell division cycle 25 homolog C, Cdc25C)表达增加。P21和P27是cdk的抑制蛋白, 在阻断 $\text{cdk1}/\text{Cyclin B1}$ 的活化过程中起到关键作用, 而磷酸化Cdc25在 G_2/M 期阻滞中发挥重要作用。当DNA损伤发生, 细胞周期检测点激酶1/2被激活, 使Cdc25家族成员发生磷酸化, 促使它们失去催化 cdk1 的活性, 或者促使它们的特定磷酸化位点和14-3-3蛋白结合, 使它们滞留在细胞质中而不能入核, 从而使它们失去活化 cdk1-cyclinB1 复合物的能力, 随之发生 G_2/M 期阻滞。在膀胱癌中, 毛兰素可以促进膀胱癌细胞(EJ和T24)中Chk2和 cdk2 的磷酸化, 同时抑制Cdc25C的磷酸化, 使EJ和T24细胞阻滞在 G_2/M 期^[3]。这表明毛兰素可能诱导DNA损伤并通过多种信号通路将肿瘤细胞阻滞在 G_2/M 期。在肿瘤研究外, 毛兰素在抑制呼吸道疾病的病原体方面也有显著作用; 人类肠道病毒68(EVD68)是全球呼吸系统疾病的主要病原体, 到目前为止, 还没有可用于治疗EVD68相关疾病的药物, 而MENG等^[20]研究发现, 毛兰素在体外实验中显著降低了EVD68感染引起的人横纹肌肉瘤RD细胞的损伤。EVD68通过诱导作用将RD细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期, 以促进病毒的产生, 而毛兰素通过将细胞周期阻滞在 G_2/M 期, 降低了EVD68诱导的 G_0/G_1 期的细胞数量, 显著抑制了EVD68病毒的产生。

3 抑制细胞侵袭和转移

局部浸润和远处转移是恶性肿瘤最重要的特点, 在肿瘤复发、化疗失败等事件中扮演着重要角色, 这也是肿瘤晚期死亡的主要原因之一。基质金属蛋白酶家族, 尤其是基质金属蛋白酶-2(matrix metalloprotein-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)两种蛋白在多种肿瘤侵袭转移过程中具有重要的作用^[21]。YANG等^[5]研究发现, 在毛兰素处理肝癌细胞后, 其MMP-2、MMP-9的蛋白水平显著降低。同时作为侵袭启动子的间质标志物N-cadherin水平显著降低, 而侵袭抑制因子E-cadherin的表达则明显增加, 这表明毛兰素抑制了肝癌细胞的侵袭过程。在乳腺癌中, 毛兰素可通过下调T47D细胞中调节蛋白激酶ERK1/2的活性, 通过ERK1/2通路抑制MMP2和MMP9的表达, 同时促进了其抑制剂组织金属蛋白酶抑制因子2和组织

金属蛋白酶抑制因子1的表达,二者共同抑制细胞外基质的降解^[14]。

此外,毛兰素抑制细胞迁移在治疗细菌感染方面也有研究,OUYANG等^[22]提出毛兰素是一种潜在的新型抗金黄色葡萄球菌感染的药物。当毛兰素与金黄色葡萄球菌共培养时,它能够抑制金黄色葡萄球菌与细菌纤连蛋白结合,阻止其迁移和增殖,还能抑制生物膜的形成。在体内,通过尾静脉注射使小鼠感染金黄色葡萄球菌,毛兰素可显著提高小鼠的存活率。

4 抑制血管生成

血管的异常增生在包括肿瘤、糖尿病、视网膜病在内的多种疾病发生中具有重要作用。在肿瘤中,异常增生的血管为实体瘤提供所需的营养,是癌症的标志之一^[23],也是肿瘤生长和转移的关键因素^[24]。随着对肿瘤发展及血管生成认识的逐步加深,针对肿瘤血管生成的抗癌策略已成为一个新的研究热点。吡咯胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)具有调节肿瘤血管生成的功能^[25],在肿瘤发病机理中的失调已得到重视。SU等^[26]发现,毛兰素可以通过阻断JAK2/STAT3的磷酸化,抑制其下游靶蛋白MMP-2/-9和某些炎症蛋白(COX-2、HIF-1 α 和IL-6)的表达,进而显著抑制小鼠肺癌细胞(2LL)中IDO酶活性,阻断IDO诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖,破坏内皮管形成;同时也抑制了肺癌细胞的血管生成拟态形成。这提示了毛兰素可以通过IDO途径抑制肿瘤血管生成而达到治疗肿瘤的目的。在视网膜病方面,YU等^[27]研究发现,毛兰素能够通过抑制ERK1/2通路阻断视网膜内皮细胞和小胶质细胞中HIF-1 α 的活化,从而消除高葡萄糖(HG)诱导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达所造成的影响,抑制VEGF诱导的血管内皮细胞生长因子受体2及其下游信号的激活,从而抑制视网膜新血管生成,成为治疗糖尿病视网膜病变的潜在药物。另外,高玮^[28]在体内实验上也证明了毛兰素在祛除链脲佐菌素诱导的高血糖小鼠视网膜中的新生血管中有着显著的效果。

5 其他药理作用

近些年,毛兰素在炎症、氧化损伤和哮喘等方面也有研究。溃疡性结肠炎是直肠和结肠黏膜的慢性、特发性和炎症性疾病,DOU等^[29]研究发现,毛

兰素可以通过抑制Toll样受体(TLR)4信号转导和转录激活因子3(STAT3)转导而发挥抗溃疡性结肠炎活性,使小鼠的体重下降、腹泻和出血等情况得到缓解,促进结肠部位病变恢复正常,调节血清和结肠组织中炎症和氧化应激相关因子和免疫趋化因子的水平,从而减弱细胞过氧化损伤和免疫炎症反应,缓解溃疡性结肠炎症状,具有替代目前的治疗药5-氨基水杨酸制剂的潜力。毛兰素还可以通过抑制高血糖介导的ERK1/2-NF- κ B信号通路,缓解小胶质细胞引发的视网膜炎症,从而减轻糖尿病性视网膜病变^[30]。同时CHEN等^[31]研究发现,毛兰素可通过抑制ROS/MAPK/NF- κ B信号通路减弱肾小管上皮细胞中HG诱导的氧化损伤,具有作为抗氧化剂的潜力。所有形式的糖尿病的主要特征是高血糖,高血糖能诱导氧化应激,破坏ROS生成和天然细胞清除活性物质能力之间的平衡,这在糖尿病微血管和大血管并发症的发病机制中发挥主要作用。MAPK信号通路在保护细胞免受ROS损伤方面至关重要,特别是JNK和p38的激活,毛兰素可使JNK和p38的磷酸化程度降低,最终显著下调HG诱导的NRK-52E细胞的NF- κ B与DNA结合活性,从而保护NRK-52E细胞免受HG诱导的细胞毒性和凋亡,为糖尿病肾病提供了新的治疗思路。此外也有研究表明,毛兰素可以通过抑制LVDCC和钙库调控的钙离子通道而舒张小鼠气管平滑肌,这提示毛兰素可以作为一种支气管扩张剂,对哮喘具有潜在的治疗价值^[32]。

6 分析与展望

毛兰素是石斛中重要的联苄类化合物,药理作用广泛。在以往的文献报道中,毛兰素可以通过p38通路抑制肺癌^[33]、黑色素瘤^[34]、糖尿病肾病^[31]的发展;通过ERK通路影响鼻咽癌^[6]、宫颈癌^[8]、肝癌^[5]、肝癌^[7]、糖尿病视网膜病变^[27,30]等疾病;通过影响JNK通路而发挥治疗膀胱癌^[3]、骨肉瘤^[2]、乳腺癌^[35]、银屑病^[9]的潜在作用;通过诱导Ca²⁺/CaM依赖的铁死亡而发挥其抗肺癌作用;也可以通过抑制PI3K-AKT通路抑制乳腺癌^[17]、胃癌^[16]、肺癌^[15]、肝癌^[5,36]等肿瘤细胞的增殖。另外,毛兰素在溃疡性结肠炎^[37]、与化疗药的联合用药^[38]等方面也有研究。同时我们通过比较毒物遗传学数据库(The Comparative Toxicogenomics Database, CTD)预测了毛兰素潜在作用的疾病;CTD是一个可以提供化学物质与疾病关系的数

表1 通过CTD数据库预测毛兰素作用疾病
Table 1 Prediction of erianin-induced diseases by CTD database

疾病名称 Disease name	预测得分 Inference score	疾病名称 Disease name	预测得分 Inference score	疾病名称 Disease name	预测得分 Inference score
Liver Cirrhosis, experimental	42.42	Heat stroke	14.36	Calcinosis	11.47
Neoplasm invasiveness	22.35	Arthritis, rheumatoid	14.05	Mitochondrial myopathies	11.47
Colonic neoplasms	20.81	Autoimmune diseases	13.98	Neoplasm metastasis	11.29
Entamoebiasis	20.46	Hepatolenticular degeneration	13.90	Burns	11.23
Lung neoplasms	18.53	Adenocarcinoma	13.57	Pleurisy	11.12
Leishmaniasis, visceral	18.47	Brain ischemia	13.48	Schizophrenia	11.10
Reperfusion injury	18.15	Breast neoplasms	13.43	Bethlem myopathy	10.96
Cholestasis, extrahepatic	18.10	Chemical and drug induced liver injury	12.84	Scleroatonic muscular dystrophy	10.96
Oral submucous fibrosis	16.90	Thyroid neoplasms	12.80	Osteoporosis, postmenopausal	10.90
Colorectal neoplasms	16.77	Pulmonary fibrosis	12.40	Hypersensitivity	10.69
Prostatic neoplasms	16.57	Pneumonia	12.33	Macular degeneration	10.64
Colitis, ulcerative	16.50	Brain Injuries, traumatic	12.21	Cachexia	10.55
COVID-19	16.09	Arthritis, experimental	12.11	Polymyositis	10.52
Stomach neoplasms	16.05	Myocardial ischemia	12.10	Cell transformation, neoplastic	10.41
Carcinoma, hepatocellular	15.86	Sepsis	12.08	Intracranial arteriovenous malformations	10.40
Psoriasis	15.84	Subarachnoid hemorrhage	12.02	Manganese poisoning	10.39
Glomerulonephritis	15.66	Crohn disease	11.89	Job syndrome	10.36
Leishmaniasis, cutaneous	15.09	Liver neoplasms, experimental	11.87	Leishmaniasis	10.31
Osteoarthritis	15.01	Colitis	11.85	Disease progression	10.27
Atherosclerosis	14.93	Fever	11.82	Hepatitis, autoimmune	10.10
HIV wasting syndrome	14.67	Diabetes mellitus, type 1	11.56	Liver cirrhosis, alcoholic	10.06
Abortion, spontaneous	14.66	Radiation injuries, experimental	11.51	Obesity	10.02

据库; 我们从CTD的结果(表1)发现, 毛兰素潜在作用的疾病不仅有在研的肿瘤、银屑病等, 同时在肝硬化、COVID-19、风湿、肝豆状核变性、脓毒症等许多未曾研究的疾病中也有较高的预测得分, 这提示毛兰素的作用疾病广泛, 可能具有成为多种疾病治疗的潜在药物。

本文通过综述毛兰素药理作用的研究进展, 阐述其在抑制细胞增殖、血管生成和细胞迁移等方面的作用, 以及其在抗肿瘤、炎症、糖尿病肾病、视网膜病变等疾病的分子机制, 表明毛兰素有望成为多种疾病的潜在治疗药物。但在毛兰素的药理作用被广泛研究的背景下, 其毒理作用的动物实验却研究甚少, 因此, 迫切需要验证毛兰素的毒性, 以明确其药物适应症。

参考文献 (References)

[1] MOHAMMAD R M, MUQBIL I, LOWE L, et al. Broad target-

ing of resistance to apoptosis in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, doi:10.1016/j.semcancer.2015.03.001.

[2] WANG H, ZHANG T, SUN W, et al. Erianin induces G2/M-phase arrest, apoptosis, and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Death Dis*, 2016, doi:10.1038/cddis.2016.138.

[3] ZHU Q, SHENG Y, LI W, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in *Dendrobium* extract, inhibits bladder cancer cell growth via the mitochondrial apoptosis and JNK pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, doi:10.1016/j.taap.2019.03.027.

[4] CHEN Y T, HSIEH M J, CHEN P N, et al. Erianin induces apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(1): 183-200.

[5] YANG L, HU Y, ZHOU G, et al. Erianin suppresses hepatocellular carcinoma cells through down-regulation of PI3K/AKT, p38 and ERK MAPK signaling pathways [J]. *Biosci Rep*, 2020, doi: 10.1042/BSR20193137.

[6] LIU Y T, HSIEH M J, LIN J T, et al. Erianin induces cell apoptosis through ERK pathway in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi:10.1016/j.biopha.2018.12.081.

[7] ZHANG X, WANG Y, LI X, et al. The anti-carcinogenesis properties of erianin in the modulation of oxidative stress-mediated

- apoptosis and immune response in liver cancer [J]. *Aging*, 2019, 11(22): 10284-300.
- [8] LI M, HE Y, PENG C, et al. Erianin inhibits human cervical cancer cell through regulation of tumor protein p53 via the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 5006-12.
 - [9] MO C, SHETTI D, WEI K. Erianin inhibits proliferation and induces apoptosis of HaCaT cells via ROS-mediated JNK/c-Jun and AKT/mTOR signaling pathways [J]. *Molecules*, 2019, doi: 10.3390/molecules24152727.
 - [10] ROBLES A I, HARRIS C C. p53-mediated apoptosis and genomic instability diseases [J]. *Acta Oncol*, 2001, 40(6): 696-701.
 - [11] LI T, LIU X, JIANG L, et al. Loss of p53-mediated cell-cycle arrest, senescence and apoptosis promotes genomic instability and premature aging [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11838-49.
 - [12] 陈伟达, 罗成华, 苗成利. 隐丹参酮对人纤维肉瘤HT-1080细胞增殖和凋亡影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*(CHEN W D, LUO C H, MIAO C L. Effect of cryptotanshinone on proliferation and apoptosis in human fibrosarcoma HT-1080 cells and its mechanism [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*), 2019, 26(7): 457-62.
 - [13] 何思佳, 何志旭, 舒莉萍等. 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂诱导白血病细胞凋亡和自噬分子机制研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*(HE S J, HE Z X, SHU L P, et al. Mechanism of Danu inducing leukemia cell apoptosis and autophagy [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*), 2018, 25(10): 696-703.
 - [14] SUN J, FU X, WANG Y, et al. Erianin inhibits the proliferation of T47D cells by inhibiting cell cycles, inducing apoptosis and suppressing migration [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3077-86.
 - [15] ZHANG H Q, XIE X F, LI G M, et al. Erianin inhibits human lung cancer cell growth via PI3K/Akt/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(8): 4511-25.
 - [16] WANG Y, CHU F, LIN J, et al. Erianin, the main active ingredient of *Dendrobium chrysotoxum* Lindl, inhibits precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) through suppression of the HRAS-PI3K-AKT signaling pathway as revealed by network pharmacology and *in vitro* experimental verification [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, doi:10.1016/j.jep.2021.114399.
 - [17] XU Y, FANG R, SHAO J, et al. Erianin induces triple-negative breast cancer cells apoptosis by activating PI3K/Akt pathway [J]. *Biosci Rep*, 2021, doi: 10.1042/BSR20210093.
 - [18] CHEN P, WU Q, FENG J, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in *Dendrobium* extract, inhibits lung cancer cell growth and migration via calcium/calmodulin-dependent ferroptosis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 51.
 - [19] DONG H, WANG M, CHANG C, et al. Erianin inhibits the oncogenic properties of hepatocellular carcinoma via inducing DNA damage and aberrant mitosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.bcp.2020.114266.
 - [20] MENG X, YU X, LIU C, et al. Effect of ingredients from Chinese herbs on enterovirus D68 production [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1): 174-86.
 - [21] ZHOU W, YU X, SUN S, et al. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 indicates poor prognosis in glioma recurrence [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi:10.1016/j.biopha.2019.109369.
 - [22] OUYANG P, HE X, YUAN Z W, et al. Erianin against *Staphylococcus aureus* infection via inhibiting sortase A [J]. *Toxins*, 2018, doi: 10.3390/toxins10100385.
 - [23] ZIRLIK K, DUYSER J. Anti-angiogenics: current situation and future perspectives [J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(4): 166-71.
 - [24] TELEANU R I, CHIRCOV C, GRUMEZESCU A M, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment [J]. *J Clin Med*, 2019, doi: 10.3390/jcm9010084.
 - [25] PLODER M, SPITTLER A, KURZ K, et al. Accelerated tryptophan degradation predicts poor survival in trauma and sepsis patients [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2010, doi:10.4137/ijtr.s3983.
 - [26] SU C, ZHANG P, LIU J, et al. Erianin inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase -induced tumor angiogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, doi:10.1016/j.biopha.2017.01.090.
 - [27] YU Z, ZHANG T, GONG C, et al. Erianin inhibits high glucose-induced retinal angiogenesis via blocking ERK1/2-regulated HIF-1 α -VEGF/VEGFR2 signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, doi:10.1038/srep34306.
 - [28] 高玮. 鼓槌石斛及毛兰素对糖尿病视网膜病变PERK-eIF2 α -CHOP通路的影响[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2018.
 - [29] 窦博. 毛兰素抗溃疡性结肠炎活性的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
 - [30] ZHANG T, OUYANG H, MEI X, et al. Erianin alleviates diabetic retinopathy by reducing retinal inflammation initiated by microglial cells via inhibiting hyperglycemia-mediated ERK1/2-NF-kappaB signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 11776-90.
 - [31] CHEN M F, LIOU S S, KAO S T, et al. Erianin protects against high glucose-induced oxidative injury in renal tubular epithelial cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, doi:10.1016/j.fct.2019.02.021.
 - [32] 李孟悦. 毛兰素舒张小鼠气管平滑肌[D]. 武汉: 中南民族大学, 2019.
 - [33] 邓同兴, 王敏丽, 温文静等. 毛兰素通过ROS/p38 MAPK通路诱导人肺癌A549细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*(DENG T X, WANG M L, WENG W J, et al. Erianin induces apoptosis of human lung cancer A549 cells via ROS/p38 MAPK pathway [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*), 2019, 35(8): 1457-62.
 - [34] 查桂平, 汪卓琼. 毛兰素通过MAPK途径抑制葡萄膜黑色素瘤增殖并诱导凋亡[J]. *中国现代医生*(ZHA G P, WANG Z Q. Effect of erianin in the inhibition of uveal melanoma proliferation and induction of apoptosis by the MAPK pathway [J]. *Modern Chinese Doctor*), 2019, 57(22): 31-4,38,169.
 - [35] 赵群, 范伶林, 刘迎香等. 毛兰素通过活化JNK通路诱导乳腺癌细胞凋亡的实验研究[J]. *湖北医药学院学报*(ZHAO Q, FAN L L, LIU Y X, et al. Erianin induces breast cancer cell apoptosis by activating JNK pathway [J]. *Journal of Hubei University of Medicine*), 2020, 39(5): 419-26,31.
 - [36] 苏鹏, 王晶, 安君霞等. 毛兰素对人肝癌Huh7细胞的抑制作用[J]. *应用与环境生物学报*(SU P, WANG J, AN J X, et al. Inhibitory Effect of Erianin on Hepatocellular Carcinoma (HCC) Huh7 Cells [J]. *Chinese Journal of Applied & Environmental Biology*), 2011, 17(5): 662-5.
 - [37] DOU B, HU W, SONG M, et al. Anti-inflammation of Erianin in dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis mice model via collaborative regulation of TLR4 and STAT3 [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, doi:10.1016/j.cbi.2020.109089.
 - [38] XIE H, FENG S, FARAG M A, et al. Synergistic cytotoxicity of erianin, a bisbenzyl in the dietetic Chinese herb *Dendrobium* against breast cancer cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, doi:10.1016/j.fct.2020.111960.