

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.032>

## 紫草素抗白血病机制的研究进展

陈一畅<sup>1</sup> 综述 董晗<sup>2</sup> 审校

(吉林大学 1. 白求恩医学部临床医学院; 2. 第一医院老年病科, 长春 130021)

**[摘要]** 紫草素是中药紫草的主要有效成分之一, 具有抗肿瘤、抗细菌、抗病毒、促进伤口愈合等多种生物学功能。白血病作为血液系统最常见的恶性肿瘤, 有多项研究结果表明紫草素具有抗白血病效应。本文就紫草素抗白血病作用及其机制进行综述, 重点阐述其对白血病细胞增殖抑制、促凋亡、诱导细胞程序性坏死与促分化效应及其分子机制, 为今后深入研究紫草素抗白血病效应及实现临床转化提供一定参考。

**[关键词]** 紫草素; 白血病; 细胞凋亡; 程序性坏死; 细胞分化

## Research progress in the mechanism of anti-leukemia effects of shikonin

CHEN Yichang<sup>1</sup>, DONG Han<sup>2</sup>

(1. Clinical Medical College, Norman Bethune Health Science Center; 2. Department of Geriatrics, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

**Abstract** Shikonin is one of the main active ingredients of Chinese traditional herb, Zicao, which has multiple biological functions of antitumor, anti-bacteria, anti-virus, and wound healing. Leukemia is the most common malignant disease of hematological system. A series of studies have already showed the anti-leukemia effects of shikonin. Based on current literatures, this review summarized the anti-leukemia effects of shikonin and their mechanisms. The present review focused on the effects of proliferative inhibition and inducing apoptosis, necroptosis, and cell differentiation of shikonin on leukemia cells, and their molecular mechanisms, which may be beneficial for further study and clinical translation.

**Keywords** shikonin; leukemia; cell apoptosis; necroptosis; cell differentiation

紫草是紫草科紫草属多年生草本植物, 在我国分布广泛<sup>[1]</sup>。紫草素(shikonin)为紫草的主要有效成分<sup>[2]</sup>, 研究<sup>[3]</sup>证实它具有抗炎、抗病毒、抗细菌、抗氧化、促进伤口愈合、调节免疫功能等多

种生物学活性功能。近年来紫草素作为一种抗癌药物受到国内外学者的广泛关注。紫草素主要通过增殖抑制与促凋亡作用来发挥其抗肿瘤效应; 也可影响微管蛋白骨架进而抑制肿瘤细胞迁移<sup>[4]</sup>。

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-06

通信作者 (Corresponding author): 董晗, Email: donghan@jlu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 吉林省卫生厅课题 (2014Q030)。This work was supported by the Health Commission of Jilin Province, China (2014Q030).

目前认为紫草抗肿瘤分子机制如下:紫草素可诱导肿瘤细胞产生ROS,后者可激活JNK, ERK, p38等;同时可致线粒体功能异常及Caspase的释放,进而导致肿瘤细胞增殖受抑与凋亡<sup>[5]</sup>。此外有研究<sup>[5]</sup>报道:紫草素具有抑制蛋白酶体活性的作用。

白血病(leukemia)是一类造血干祖细胞恶性克隆性疾病,因白血病细胞自我更新增强、增殖失控、分化障碍、凋亡受阻,因而停滞在发育的不同阶段。已有多篇文献<sup>[2-3,5]</sup>报道紫草素的抗白血病效应,本文就紫草素抗白血病作用及其机制进行综述。

## 1 紫草素对白血病细胞的增殖抑制与促凋亡效应

细胞凋亡即细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD),这一过程受多种基因调控,具有细胞自主性。细胞凋亡与生物体的许多生命活动密切相关,而细胞凋亡异常会导致肿瘤发生。细胞凋亡时内部会发生多种分子学变化,如DNA的降解、凋亡相关蛋白(如B细胞淋巴瘤-2蛋白)与酶(如Caspase和蛋白二硫键异构酶ERP57等)的异常表达及Ca<sup>2+</sup>的释放<sup>[6]</sup>。

已有多项研究<sup>[2,7-19]</sup>表明紫草素可诱导白血病细胞凋亡,包括急性早幼粒细胞白血病细胞HL-60和NB4、慢性髓性白血病(人类红白血病细胞系)K562、淋巴系白血病细胞Jurkat T和Raji B细胞等。

紫草素诱导HL-60细胞凋亡的研究报道较早。1999年Yoon等<sup>[7]</sup>发现紫草素可诱导HL-60细胞DNA碎片化,而使用Caspase特异性抑制剂z-VAD-fmk则可抑制这一过程,证实细胞的死亡方式为凋亡。其后陈志炉等<sup>[8]</sup>的结果提示紫草素促进HL-60细胞凋亡呈剂量依赖性。Han等<sup>[9]</sup>发现紫草素在浓度为2.5 μmol/L时诱导细胞凋亡(核碎裂、染色质边集)。另有研究<sup>[10-11]</sup>表明:紫草素可通过下调ERP57和B细胞淋巴瘤-2基因(B cell lymphoma-2, BCL-2)的表达等多种机制诱导HL-60细胞凋亡。

除HL-60外,还有学者对紫草素诱导K562细胞凋亡进行了研究。陈丽梅等<sup>[12]</sup>的研究结果显示紫草素在体外一定浓度范围内能抑制K562细胞增殖、诱导细胞凋亡,且凋亡主要发生在G<sub>1</sub>/S期。祝浩杰等<sup>[13-14]</sup>推测其机制可能类似于喜树碱,主要通过作用于拓扑异构酶I而发挥抑制K562细胞增殖的作用。冉芳等<sup>[15]</sup>研究表明紫草素有较强的抑制K562细胞增殖并诱导其凋亡的作用,且该过程与

细胞内氧化胁迫有关。Mao等<sup>[16]</sup>证实其机制为激活了应激相关的JNK通路。苏坡等<sup>[17]</sup>报道紫草素可以诱导K562凋亡并将细胞周期阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,且其可能是通过下调VEGF及MMP-9的表达来实现。

此外,郭娜等<sup>[18]</sup>通过实验证实紫草素能通过降低Bcl-2/Bax比率及促进ROS生成,进而抑制淋巴系白血病细胞Jurkat T细胞与Raji B细胞增殖,并诱导其凋亡。单志灵等<sup>[2,19]</sup>的最新研究显示紫草素可通过下调c-MYC蛋白的表达而引起细胞G<sub>1</sub>期阻滞,抑制ERK信号通路,诱导细胞凋亡,抑制急性早幼粒细胞白血病NB4细胞增殖。

综上所述,紫草素可以通过不同途径抑制白血病细胞增殖,促进其凋亡,从而发挥其抗白血病效应。

## 2 紫草素诱导白血病细胞程序性坏死

近年来有研究<sup>[20]</sup>发现:细胞也可能出现一种主动的坏死,将其命名为程序性坏死,也称坏死性凋亡(necroptosis)。这种细胞死亡方式兼具坏死和凋亡的特征,又有特殊的信号机制调控。细胞发生程序性坏死时破坏较大,与凋亡有明显差别。与坏死不同的是程序性坏死是不依赖Caspase,而是受一系列信号分子调控的有序过程。

研究<sup>[21]</sup>表明在肿瘤细胞发生发展过程中,坏死性凋亡常常受到抑制。譬如在慢性淋巴细胞性白血病细胞中,受体相互作用蛋白3(receptor-interacting protein 3, RIP3)与去泛素化酶CLYD等坏死性凋亡重要的调控因子明显下调。也有研究<sup>[9]</sup>表明紫草素能够对肿瘤细胞产生坏死性凋亡作用,从而杀伤肿瘤细胞。Han等<sup>[9]</sup>发现在紫草素浓度高于10 μmol/L时可诱导HL-60细胞发生程序性坏死,当同时加用坏死性凋亡抑制剂(necrostatin-1, Nec-1)时,细胞的死亡方式由程序性坏死转化为凋亡(广泛线粒体破坏,细胞器空泡化,自噬小泡形成)。翟月等<sup>[22]</sup>也证实紫草素能够诱导Burkitt's淋巴瘤Raji细胞程序性坏死。目前紫草素诱导白血病细胞坏死性凋亡的分子机制尚未明确,但Han等<sup>[9]</sup>的浓度研究也从侧面提示诱导细胞凋亡和坏死性凋亡可能存在相同或相似的信号通路。

## 3 紫草素诱导白血病细胞分化

白血病的产生是由于细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻而停滞于某一发育阶段,恶性增

殖细胞抑制骨髓正常造血功能, 因此治疗方案之一是定向诱导白血病细胞分化。目前的体外研究<sup>[23]</sup>, 已在粒细胞、单核/巨噬细胞、淋巴细胞等方面取得了较大的进展。

马晓茹等<sup>[24]</sup>利用协同和拮抗双向实验证实: 小剂量(10 μmol/L)紫草素可通过调控细胞内氧化应激反应转录因子NF-E2相关因子-2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)途径及消耗细胞内巯基来诱导人组织淋巴瘤细胞U937向成熟单核-巨噬细胞方向分化。其团队的另一项实验<sup>[25]</sup>结果也提示紫草素可通过激活Nrf2促进HL-60细胞向成熟粒细胞方向分化。

以上实验均证实Nrf2/ARE通路在紫草素诱导白血病细胞分化中起关键作用, 但其具体机制尚不明确, 可能是通过蛋白质的相互作用, 或者是启动分化相关转录因子的表达, 来影响细胞分化进程。

## 4 结语

目前白血病的治疗手段仍以化疗为主, 部分患者由于疾病恶性程度较高, 需行异基因造血干细胞移植。白血病的化疗是一个长期过程, 但化疗药物的持续使用会产生耐药、严重的骨髓抑制和继发感染等不良作用甚至可危及患者生命。因此, 开发一种低毒高效的新药对白血病的治疗具有重要意义。

近年来许多研究以中草药提取物诱导肿瘤细胞凋亡为方向, 取得了较大进展, 且已表明紫草素具有抗白血病作用。但到目前为止, 有关紫草素抗白血病作用的研究都只停留在体外阶段, 体内研究罕见。紫草素作为一种脂溶性药物, 开发最佳助溶剂仍亟待解决。此外, 其提取工艺与制剂研究也待完善, 需汲取国内外先进技术的精粹, 不断改良制剂工艺, 研制新的剂型以便临床应用, 譬如采取静脉注射以减轻口服药物的首过消除效应, 进而提高白血病的治疗效果, 改善患者的长期预后。

## 参考文献

1. 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.  
XIE Yu, HOU Xiaolong, WU Chunlian. Research progress in cell

- apoptosis Induced by Shikonin and signal pathway of apoptosis[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2017, 24(3): 125-129.
2. 单志灵, 刘北忠, 淦柳根, 等. 紫草素通过下调c-MYC蛋白的表达抑制白血病NB4细胞的增殖[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(8): 1057-1061.  
SHAN Zhiling, LIU Beizhong, GAN Liugen, et al. Shikonin inhibits proliferation of NB4 cells via down-regulation of c-MYC[J]. Basic Medical Sciences and Clinics, 2016, 36(8): 1057-1061.
3. 朱梦媛, 王汝冰, 周文, 等. 紫草素及其衍生物抗肿瘤作用研究进展[J]. 药学报, 2012, 47(5): 588-593.  
ZHU Mengyuan, WANG Rubing, ZHOU Wen, et al. Antitumor effect research progress of shikonin and its derivatives[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2012, 47(5): 588-593.
4. Wiench B, Eichhorn T, Paulsen M, et al. Shikonin directly targets mitochondria and causes mitochondrial dysfunction in cancer cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 726025.
5. Andújar I, Recio MC, Giner RM, et al. Traditional Chinese medicine remedy to jury: the pharmacological basis for the use of shikonin as an anticancer therapy[J]. Curr Med Chem, 2013, 20(23): 2892-2898.
6. 卢微. 紫草素诱导MCF-7乳腺癌细胞凋亡机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.  
LU Wei. The mechanism of shikonin-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2013.
7. Yoon Y, Kim YO, Lim NY, et al. Shikonin, an ingredient of Lithospermum erythrorhizon induced apoptosis in HL60 human premyelocytic leukemia cell line[J]. Planta Med, 1999, 65(6): 532-535.
8. 陈志炉, 王勇, 戴其舟. 紫草素诱导白血病HL-60细胞凋亡及其机制研究[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(9): 651-652.  
CHEN Zhilu, WANG Yong, DAI Qizhou. Induction of HL-60 apoptosis by shikonin and its mechanisms[J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 45(9): 651-652.
9. Han W, Xie J, Yong F, et al. Nec-1 enhances shikonin-induced apoptosis in leukemia cells by inhibition of RIP-1 and ERK1/2[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 7212-7225.
10. Trivedi R, Müller GA, Rathore MS, et al. Anti-leukemic activity of Shikonin: role of ERP57 in Shikonin induced apoptosis in acute myeloid leukemia[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(2): 604-616.
11. 陈志炉, 戴其舟, 王勇, 等. 紫草素对白血病细胞HL-60增殖及凋亡作用的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 239-243.  
CHEN Zhilu, DAI Qizhou, WANG Yong, et al. Effects of Shikonin on the proliferation and apoptosis of HL-60 cells[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2012, 32(2): 239-243.
12. 陈丽梅, 李超民, 关键虹, 等. 紫草素诱导人白血病细胞K562的凋亡[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(2): 209-211.  
CHEN Limei, LI Chaomin, GUAN Jianhong, et al. Shikonin induces

- apoptosis of human leukemia K562 cells[J]. *Modern Oncology*, 2009, 17(2): 209-211.
13. 祝浩杰, 李运曼, 刘国卿. 紫草素抗癌机制的探讨[C]//北京: 中国药理学会制药工业药理学术会议, 2000.  
ZHU Haojie, LI Yunman, LIU Guoqing. The antitumor mechanisms of shikonin[C]//Beijing: Symposium on pharmacology of pharmaceutical industry of Chinese Pharmacological Society, 2000.
  14. 李运曼, 祝浩杰, 刘国卿. 紫草素对DNA拓扑异构酶I活性的抑制作用和诱导人白血病K562细胞的凋亡[J]. *中国天然药物*, 2003, 1(3): 165-168.  
LI Yunman, ZHU Haojie, LIU Guoqing. Shikonin inhibiting the catalytic activity of DNA Topoisomerase I and inducing the apoptosis of K562 leukemia cells[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2003, 1(3): 165-168.
  15. 冉芳, 蒋江涛, 赵虹, 等. 紫草素通过氧化胁迫诱导K562细胞凋亡[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(13): 221-225.  
RAN Fang, JIANG Jianglong, ZHAO Hong, et al. Shikonin induces apoptosis in K562 cells through oxidative stress[J]. *China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2013, 19(13): 221-225.
  16. Mao X, Yu CR, Li WH, et al. Induction of apoptosis by shikonin through a ROS/JNK-mediated process in Bcr/Abl-positive chronic myelogenous leukemia (CML) cells[J]. *Cell Res*, 2008, 18(8): 879-888.
  17. 苏坡. 紫草素诱导K562细胞凋亡及其对VEGF、MMP-9表达的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2012.  
SU Po. Shikonin induced apoptosis of K562 cells and its effects on the expression of VEGF and MMP-9[D]. Hengyang: University of South China, 2012.
  18. 郭娜, 张葵, 吕明华, 等. 紫草素诱导淋巴系白血病细胞凋亡及其机制[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(8): 1085-1088.  
GUO Na, ZHANG Kui, LÜ Minghua, et al. Shikonin induces apoptosis in lymphoid leukemic cells and its mechanism[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2015, 31(8): 1085-1088.
  19. Shan ZL, Zhong L, Xiao CL, et al. Shikonin suppresses proliferation and induces apoptosis in human leukemia NB4 cells through modulation of MAPKs and c-Myc[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(3): 3055-3060.
  20. 迟昨非, 杨威, 何秋颖, 等. 程序性坏死在恶性血液病中的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(5): 1588-1593.  
CHI Zuofei, YANG Wei, HE Qiuying, et al. Research progress of programmed necrosis in hematologic malignancies[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2016, 24(5): 1588-1593.
  21. 余永晟, 李金, 黄海, 等. 坏死性凋亡在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *岭南现代临床外科*, 2016, 16(1): 111-114.  
YU Yongsheng, LI Jin, HUANG Hai, et al. Development of necroptosis in malignant tumor[J]. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*, 2016, 16(1): 111-114.
  22. 翟月, 刘燕梅. 紫草素诱导Raji细胞凋亡的机制研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(2): 285-289.  
ZHAI Yue, LIU Yanmei. The mechanism of Raji cell death caused by Shikonin[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2014, 22(2): 285-289.
  23. 姜国胜. 造血系统恶性肿瘤的定向诱导分化和靶向治疗[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(6): 589-596.  
JIANG Guosheng. Induction of committed differentiation and target immunotherapy of patients with hematopoietic malignancy[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2010, 17(6): 589-596.
  24. 马晓茹, 周维维, 张闪闪, 等. Nrf2/ARE途径在紫草素诱导U937细胞分化中的作用[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(2): 488-492.  
MA Xiaoru, ZHOU Weiwei, ZHANG Shanshan, et al. Effect of Nrf2/ARE pathway on Shikonin induced U937 cell lines differentiation[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2017, 28(2): 488-492.
  25. 张红英, 王晓琴, 马晓茹, 等. Nrf2活化正向调控紫草素诱导的HL-60细胞分化[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(3): 215-221.  
ZHANG Hongying, WANG Xiaoqin, MA Xiaoru, et al. Positive role of Nrf2 in regulating shikonin-induced HL-60 cell differentiation[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2015, 34(3): 215-221.

本文引用: 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.032

**Cite this article as:** CHEN Yichang, DONG Han. Research progress in the mechanism of anti-leukemia effects of shikonin[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(12): 2705-2708. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.032