

· 综述 ·

## 隐丹参酮及其衍生物抗肿瘤活性研究进展

温 萍, 张俊平 (福建中医药大学药理学系, 福建 福州 350108)

**[摘要]** 隐丹参酮是中药丹参的有效成分之一, 对多种肿瘤显示很好的活性。其抗肿瘤效应包括抑制细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、调节机体免疫功能和逆转药物耐药性等。抗肿瘤直接靶点有信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、酪氨酸蛋白磷酸酶 SHP2、DNA 拓扑异构酶 2(top2), 其它的作用机制包括诱导活性氧(ROS)产生、调控雌、雄激素受体信号、抑制 PI3K/AKT 信号通路等。此外, 近年来研究人员还设计合成了许多隐丹参酮衍生物, 并对其抗肿瘤作用进行了研究。本文主要就隐丹参酮及其衍生物抗肿瘤活性研究进展进行综述, 希望能够有助于隐丹参酮及其衍生物在抗肿瘤方面的药物研发。

**[关键词]** 隐丹参酮; 衍生物; 抗肿瘤; 机制

**[文章编号]** 2097-2024(2023)04-0207-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202208090

## Progress on the antitumor activity of cryptotanshinone and its derivatives

WEN Ping, ZHANG Junping (School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

**[Abstract]** Cryptotanshinone is one of the effective components of traditional Chinese medicine *salvia miltiorrhiza* which shows good activities against a variety of tumors. Its anti-tumor effects include inhibition of tumor cell proliferation, induction of cell apoptosis, inhibition of cell migration and invasion, regulation of immune function and reversal of drug resistance. The direct anti-tumor targets include signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), tyrosine protein phosphatase SHP2, DNA topoisomerase 2, and other mechanisms of action include the induction of reactive oxygen species (ROS) production, regulation of estrogen and androgen receptor signaling, and inhibition of PI3K/AKT signaling pathway. In addition, many cryptotanshinone derivatives have been designed and synthesized to study the antitumor effects. The research progress of the antitumor activity of cryptotanshinone and its derivatives were reviewed in this paper to give references to the anti-tumor drug development of cryptotanshinone and its derivatives.

**[Key words]** cryptotanshinone; derivatives; anti-tumor; mechanism

隐丹参酮(CTS)是中药丹参的有效成分之一, 国内外研究证明 CTS 具有抗肿瘤、抗炎、神经保护、心血管保护、抗纤维化和调节代谢紊乱等药理特性, 具有广阔的临床应用前景。抗肿瘤作用是近年来隐丹参酮药理活性研究的热点问题之一<sup>[1]</sup>。隐丹参酮对肺癌、肝胆癌、胃癌、食管癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌、骨肉瘤、黑色素瘤、横纹肌瘤、食管鳞状癌等多种恶性肿瘤表现出一定的抑制活性, 其抗肿瘤机理包括抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡, 调节免疫以及抑制包括 STAT3 在内的多种信号通路<sup>[2-4]</sup>。由于 CTS

中等强度的药理活性和选择性, 近年来研究人员对 CTS 进行了大量结构修饰, 期望获得靶点明确且药理活性更强的 CTS 衍生物, 从而开发并应用于临床治疗。本文就隐丹参酮及其衍生物在抗肿瘤方面的作用及其机制进行综述。

### 1 隐丹参酮抗肿瘤作用

#### 1.1 抑制肿瘤细胞增殖

癌细胞的主要特点是具有无限的增殖能力。研究表明, CTS 可以抑制多种肿瘤细胞增殖, 包括胰腺癌细胞 BxPC-3、慢性髓性白血病细胞 K562/ADR、胶质瘤细胞 U87、人卵巢癌细胞 Hey、前列腺癌细胞 DU145、乳腺癌细胞 MCF7、食管鳞状细胞癌 ESCC 等<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称细胞程序性死亡, 对于维持组织稳态和消除不需要或受损细胞起重要作用。研究

**[基金项目]** 福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目 (X2019005)

**[作者简介]** 温萍, 硕士研究生, 研究方向: 药物活性评价及技术, Email: wenping202208@163.com

**[通信作者]** 张俊平, 博士生导师, 研究方向: 中药药理与毒理, Email: jpzhang08@163.com

发现, CTS 可以诱导多种肿瘤细胞凋亡, 包括骨髓瘤细胞 U266、人结肠癌细胞系 SW620 Ad300 和 HCT116、人胃癌细胞 MKN-45、肝癌细胞 Hepa1-6、非小细胞肺癌细胞 A549 和 H460、黑色素瘤细胞 A375、横纹肌肉瘤细胞 Rh30 等<sup>[6]</sup>。

### 1.3 抑制细胞迁移和侵袭

高侵袭性和转移是癌细胞恶性特征, 转移是癌症死亡的主要原因。因此, 抑制癌细胞转移能有效降低癌症死亡率。研究发现, CTS 能够抑制卵巢癌细胞 A2780 的迁移和侵袭<sup>[7]</sup>。此外, CTS 还可以抑制食管癌细胞 EC109、膀胱癌细胞 T24、人舌鳞癌细胞 CAL27、小鼠结肠癌细胞 CT26 等多种肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[5]</sup>。

### 1.4 调节机体免疫功能

隐丹参酮不仅能够直接抑制多种肿瘤细胞的生长, 还可以诱导机体产生抗肿瘤免疫反应, 从而间接发挥抗肿瘤效应。研究发现, 隐丹参酮能够通过增加 CD4<sup>+</sup>T 细胞的细胞毒作用, 抑制人非小细胞肺癌 H446 细胞和乳腺癌 MCF7 细胞的生长<sup>[8]</sup>。此外, 隐丹参酮还可以通过诱导小鼠树突状细胞成熟, 促进抗原提呈功能, 进而诱导 T 细胞活化增殖, 抑制 Lewis 肺癌细胞的增殖<sup>[9]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 是肿瘤组织中浸润的巨噬细胞, 具有异质性, 可分为 M1 和 M2 表型。M2 表型的 TAM 能够促进肿瘤生长和转移, 相反, M1 表型则具有肿瘤抑制和促炎特性。研究发现, 隐丹参酮和 PD-L1 联合治疗能够诱导巨噬细胞向 M1 极化, 从而抑制小鼠肝癌 Hepa1-6 移植瘤的生长<sup>[10]</sup>。

### 1.5 逆转多重耐药

耐药是导致肿瘤复发和治疗失败的主要原因。研究表明, CTS 能够逆转慢性骨髓性白血病细胞 K562 对伊马替尼的耐药性<sup>[11]</sup>, 改善 A549 细胞对顺铂的耐药性<sup>[12]</sup>。此外, CTS 还可以逆转 P-糖蛋白 (p-gp) 过表达的结肠癌细胞 SW620 Ad300 对多柔比星和伊立替康的多重耐药<sup>[13]</sup>。

### 1.6 合并用药可增强不同抗癌药物的作用

除了具有以上活性之外, CTS 还可以与其他不同抗癌药物或细胞因子协同发挥抗肿瘤作用。例如, CTS 和紫杉醇的联合用药比单独用药更能有效诱导舌鳞状细胞癌 CAL27 和 SCC-9 细胞的凋亡<sup>[14]</sup>。新近研究发现, CTS 与小剂量的抗 PD-L1 抗体合用对小鼠 Lewis 肺癌的生长抑制作用明显优于 CTS 单独应用<sup>[9]</sup>。

### 1.7 自噬

自噬, 即 II 型程序性细胞死亡, 作为凋亡之外

的另一种可以杀死细胞的途径, 是一种抑制癌细胞生长的新方法。研究显示, CTS 可通过诱导结肠癌 SW620 Ad300 细胞和 A549 细胞自噬促进细胞死亡<sup>[15-16]</sup>。

## 2 抗肿瘤作用机制

CTS 抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡, 以及调节免疫等作用的机制十分广泛, 涉及靶点 STAT3、酪氨酸蛋白磷酸酶 SHP2、DNA 拓扑异构酶和信号通路磷酸酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 等。

### 2.1 调控 STAT3 信号通路

STAT3 由 Janus 激酶 (JAKs) 激活, 参与肿瘤增殖、凋亡、血管生成及免疫逃逸等。STAT3 在大多数恶性肿瘤中被组成性激活, 异常的 STAT3 信号传导是肿瘤恶性进展的重要过程。当 705 位酪氨酸残基磷酸化后, STAT3 被激活, 单体 STAT3 通过其 SH2 结构域形成二聚体, 并从细胞质转移到细胞核中, 调节其靶基因的表达, 例如, 上调 cyclin D1、survivin、Mcl-1、MYC、BCL-XL 表达, 下调 p53 表达, 促进肿瘤细胞增殖和存活; 上调 MMP2/9、Twist1、Vimentin 表达, 促进肿瘤转移; 上调 TGF- $\beta$ 、IL-6/10、PD-1、PD-L1、VEGF 表达, 下调 CD80/86、MHCII、TNF、IL-12、CCL5、CXCL10 等表达, 抑制肿瘤微环境免疫功能<sup>[17]</sup>。研究发现, CTS 能够直接与 STAT3 的 SH2 结构域结合, 特异性抑制 STAT3 Tyr705 的磷酸化, 抑制 STAT3 二聚化<sup>[18-19]</sup>, 相比之下, 姜黄素还能抑制 Jak2 的表达<sup>[20]</sup>。在人胰腺癌 BxPC-3 细胞中, CTS 能够抑制 BxPC-3 细胞的 STAT3 信号通路进而抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 达到抗肿瘤的作用<sup>[21]</sup>。另外, CTS 作为 p-STAT3 抑制剂, 能够有效阻断 IL-6 介导的 STAT3 活化, 抑制肿瘤增殖, 逆转 BCR-ABL 激酶非依赖性耐药途径<sup>[11]</sup>。此外, CTS 和紫杉醇联合治疗能够有效地抑制舌鳞状癌 TSCC 细胞增殖和迁移, 其作用机制同样与抑制 STAT3 信号通路相关<sup>[14]</sup>。沉默信息转录调控因子 3 (SIRT3) 是一种蛋白质去乙酰化酶, 参与癌症、心血管、神经系统等疾病的发展过程。研究发现 CTS 能够通过抑制 STAT3/SIRT3 信号通路抑制人卵巢癌 A2780 细胞增殖<sup>[22]</sup>。上述研究表明, 抑制 STAT3 信号通路对于 CTS 抗肿瘤至关重要, 且 CTS 是一种特异性的 STAT3 抑制剂。

### 2.2 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2

含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 (SHP2) 由基因 PTPN11 编码, PTPN11 突变引起 SHP2 催

化活性异常增加。研究发现,肺癌、结肠癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、肝癌和急性髓性白血病等病人均发现有 PTPN11 突变<sup>[23]</sup>。SHP2 是一种非受体蛋白酪氨酸磷酸酶,参与 Ras-Erk、PI3K-Akt、Jak-Stat 和 NF- $\kappa$ B 多条信号通路传导,调控细胞的增殖、迁移和凋亡等过程<sup>[24]</sup>。研究证明,CTS 能与 SHP2 直接结合,是一个混合型蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂,抑制 SHP2 的  $IC_{50}$  为 22.50 $\mu$ mol/L,抑制 SHP1 的  $IC_{50}$  为 39.50 $\mu$ mol/L。用 SHP2 siRNA 敲减 Hela 细胞中 SHP2 后,CTS 抑制 Hela 细胞生长的敏感性降低,提示 SHP2 是 CTS 的一个靶点,但是,CTS 仍然可以进一步抑制 SHP2 敲减细胞生长,说明 CTS 还有其它作用靶点<sup>[25]</sup>。此外,有研究发现,CTS 能够上调胶质瘤细胞 U87 SHP2 蛋白酪氨酸磷酸酶活性,抑制 STAT3 Tyr705 的磷酸化,从而在体内外表现出抑制恶性胶质瘤活性<sup>[26]</sup>。

### 2.3 调控 topo 2a 水平

DNA 拓扑异构酶 (topos),包括 DNA 拓扑异构酶 1(topo1)和 DNA 拓扑异构酶 2(topo2),其中 topo2 因其在有丝分裂中的关键作用被认为是抗癌治疗的重要靶点<sup>[27]</sup>。研究表明,CTS 能够显著降低前列腺癌 PC3 细胞中 topo 2a 的 mRNA、蛋白和酶活性水平,并且在裸鼠异种移植模型中表现出良好的抗肿瘤作用<sup>[28]</sup>。

### 2.4 调控活性氧水平

活性氧与肿瘤的发展密切相关,其过度产生可诱导多种生物学效应,包括抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和自噬等<sup>[29]</sup>。研究发现,CTS 能够促进胃癌 MKN-28 细胞 ROS 的累积,通过调控 MAPK 和 AKT 信号通路诱导 G2/M 周期阻滞<sup>[30]</sup>;通过 ROS-线粒体途径,上调 cleaved caspases-3、促凋亡蛋白 Bax 和下调抗凋亡蛋白 Bcl-2,从而诱导黑色素瘤细胞凋亡<sup>[31]</sup>;诱导横纹肌肉瘤 Rh30 细胞 ROS 产生,激活 JNK/p-38,抑制 Erk1/2,导致细胞凋亡<sup>[32]</sup>;刺激 SW620 Ad300 细胞中的 ROS 产生,诱导 p38 MAPK 激活,导致 NF- $\kappa$ B 从细胞质转移到细胞核中,最终导致自噬发生<sup>[15]</sup>;刺激 HepG2 和 MCF-7 细胞产生 ROS,激活内质网(ER)应激,增强不同抗癌药物或细胞因子(Fas/Apo-1、TNF- $\alpha$ 、顺铂、依托泊苷或 5-FU)诱导的细胞凋亡<sup>[33]</sup>。

### 2.5 调控雌、雄激素受体信号

雄激素受体(AR)和雌激素受体(ER)分别是治疗前列腺癌 PCa 和乳腺癌的主要靶点。研究发现 CTS 可以通过抑制 AR 二聚化有效抑制 AR 活性,从而抑制 AR+ PCa 细胞的生长<sup>[34]</sup>;在异种移植动

物模型中,CTS 可以有效抑制人前列腺癌 CWR22Rv1 细胞的生长和 AR 靶基因的表达<sup>[35]</sup>。此外,CTS 还能够抑制乳腺癌细胞的生长,通过竞争性地结合 ER $\alpha$  抑制 E2 诱导的 ER 转录活性和 ER 靶基因的表达<sup>[36]</sup>;同时,CTS 可以有效地抑制体内异种移植瘤模型中 ER 信号,发挥抗肿瘤作用<sup>[37]</sup>。

### 2.6 PI3K/AKT 信号通路

磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(Akt)信号通路参与肿瘤的发生、生长、存活和转移。有研究发现 CTS 可抑制 PI3K/AKT 信号通路,增加 caspase-3、caspase-9、PARP 和 Bax 的表达,降低 Bcl-2、survivin、细胞凋亡抑制蛋白的表达,诱导非小细胞肺癌细胞的凋亡<sup>[38-39]</sup>。酪氨酸激酶胰岛素生长因子 1 受体(IGF-1R)在肿瘤细胞的生长、分化和进展中起关键的作用。研究表明,CTS 能够通过下调 IGF-1R/PI3K/Akt 信号通路抑制人肺癌细胞的增殖<sup>[40]</sup>。此外,有文献报导 CTS 可以通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号,抑制结肠癌 CT26 细胞的侵袭<sup>[41]</sup>。在裸鼠异种移植实验中,CTS 能够显著抑制小鼠体内异种移植物的生长,其作用机制与抑制 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[42]</sup>。以上研究表明 PI3K/AKT 信号通路可能是 CTS 抗肿瘤的有效信号通路之一。

## 3 隐丹参酮衍生物抗肿瘤活性

CTS 虽然具有广谱的抗肿瘤活性,但是其药理作用中等,疏水性强且难吸收,口服生物利用度只有 2.1%,这些缺点严重阻碍了其开发和应用<sup>[43]</sup>。近年来,针对 CTS 存在的问题,人们尝试对 CTS 进行结构改造,期望获得生物活性高、水溶性好的化合物。刘航<sup>[44]</sup>等基于 CTS 是一种 STAT3 抑制剂,通过对 CTS 及其骨架类似物进行修饰,设计合成了 CTS 衍生物 62 个,其中新化合物 46 个,通过报告基因法检测发现有 27 个新化合物对 STAT3 转录抑制效果优于 CTS,  $IC_{50}$  最低 0.5976  $\mu$ mol/L。Wang 等基于 STAT3 的药物设计策略,设计合成了一种亲和力和抑制活性更强的新型 CTS 衍生物 LYW-6,该化合物与 STAT3 结合解离常数  $K_d$  约为 6.6 $\mu$ mol/L,能够显著抑制 STAT3 磷酸化、二聚化、核转位以及转录活性。在细胞水平上,LYW-6 能选择性抑制高 STAT3 活性的结肠癌细胞增殖、迁移,促进凋亡,体内可抑制结肠癌的生长和转移,是一个具有开发前景的抗肿瘤活性化合物<sup>[45]</sup>。为了改善 CTS 的水溶性,Xu 等合成了几种 CTS 的钠盐衍生物,结果发现这些衍生物比 CTS 更易溶解,



同时保留了 CTS 的生物活性, 其中钠盐衍生物 PTS33 可以有效地抑制二氢睾酮 DHT 诱导 AR 反式激活和 PCa 细胞生长<sup>[46]</sup>。

#### 4 结论

CTS 具有广谱的抗肿瘤活性, 该活性与抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡, 逆转耐药性, 诱导自噬等作用相关。除直接作用于肿瘤细胞外, CTS 还可以通过增强 CD4<sup>+</sup>T 细胞的细胞毒作用、诱导 DC 细胞成熟和促使巨噬细胞 M1 型极化, 间接杀伤肿瘤细胞。分子机制研究表明, CTS 可直接结合 STAT3 和 SHP2, 有效调节 JAK/STAT3、NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT 和 IGF-1R 等信号通路发挥抗肿瘤作用。隐丹参酮特异性抑制 STAT3 信号通路, 而不抑制 STAT 家族中的其他蛋白, 是其一大特点。因为尽管其他天然产物也有抗肿瘤作用, 但不是特异性 STAT3 抑制剂, 例如姜黄素, 是一种 STAT 抑制剂, 但在治疗 24 h 后降低了 STAT3 的表达。虽然 CTS 表现出良好的药理活性, 但水溶性差和生物利用度低等问题限制了其广泛应用。因此, 基于靶点 STAT3, 以 CTS 作为先导化合物, 设计并合成一系列 CTS 衍生物, 有望开发出新型 STAT3 抑制剂用于癌症治疗。

#### 【参考文献】

- [1] YUAN D P, LONG J, LU Y, et al. The forecast of anticancer targets of cryptotanshinone based on reverse pharmacophore-based screening technology[J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(6): 443-448.
- [2] CHEN L, ZHENG S Z, SUN Z G, et al. Cryptotanshinone has diverse effects on cell cycle events in melanoma cell lines with different metastatic capacity[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(1): 17-27.
- [3] PARK I J, YANG W K, NAM S H, et al. Cryptotanshinone induces G1 cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG2 hepatoma[J]. *Apoptosis*, 2014, 19(4): 615-628.
- [4] JI Y B, LIU Y C, XUE N N, et al. Cryptotanshinone inhibits esophageal squamous-cell carcinoma in vitro and in vivo through the suppression of STAT3 activation[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 883-896.
- [5] WU Y H, WU Y R, LI B, et al. Cryptotanshinone: a review of its pharmacology activities and molecular mechanisms[J]. *Fitoterapia*, 2020, 145: 104633.
- [6] LI H Y, GAO C D, LIU C, et al. A review of the biological activity and pharmacology of cryptotanshinone, an important active constituent in Danshen[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111332.
- [7] JIANG G Q, LIU J, REN B Y, et al. Anti-tumor and chemosensitization effects of Cryptotanshinone extracted from *Salvia miltiorrhiza* Bge. on ovarian cancer cells in vitro[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 33-40.
- [8] MAN Y H, YANG L, ZHANG D X, et al. Cryptotanshinone inhibits lung tumor growth by increasing CD4<sup>+</sup> T cell cytotoxicity through activation of the JAK2/STAT4 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 4094-4098.
- [9] LIU S, HAN Z, TRIVETT A L, et al. Cryptotanshinone has curative dual anti-proliferative and immunotherapeutic effects on mouse Lewis lung carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1059-1071.
- [10] HAN Z, LIU S, LIN H S, et al. Inhibition of murine hepatoma tumor growth by cryptotanshinone involves TLR7-dependent activation of macrophages and induction of adaptive antitumor immune defenses[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1073-1085.
- [11] DONG B W, LIANG Z R, CHEN Z R, et al. Cryptotanshinone suppresses key onco-proliferative and drug-resistant pathways of chronic myeloid leukemia by targeting STAT5 and STAT3 phosphorylation[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(9): 999-1009.
- [12] XIA C, BAI X P, HOU X Y, et al. Cryptotanshinone reverses cisplatin resistance of human lung carcinoma A549 cells through down-regulating Nrf2 pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2): 816-824.
- [13] HU T, TO K K, WANG L, et al. Reversal of P-glycoprotein (P-gp) mediated multidrug resistance in colon cancer cells by cryptotanshinone and dihydrotanshinone of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1264-1272.
- [14] WANG Y, LU H L, LIU Y D, et al. Cryptotanshinone sensitizes antitumor effect of paclitaxel on tongue squamous cell carcinoma growth by inhibiting the JAK/STAT3 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1388-1396.
- [15] XU Z Y, JIANG H, ZHU Y H, et al. Cryptotanshinone induces ROS-dependent autophagy in multidrug-resistant colon cancer cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 273: 48-55.
- [16] HAO W H, ZHANG X N, ZHAO W W, et al. Cryptotanshinone induces pro-death autophagy through JNK signaling mediated by reactive oxygen species generation in lung cancer cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(5): 593-600.
- [17] ZOU S L, TONG Q Y, LIU B W, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 145.
- [18] SHIN D S, KIM H N, SHIN K D, et al. Cryptotanshinone inhibits constitutive signal transducer and activator of transcription 3 function through blocking the dimerization in DU145 prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 193-202.
- [19] CHEN L D, LV D Y, CHEN X F, et al. Biosensor-based active ingredients recognition system for screening STAT3 ligands from medical herbs[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(15): 8936-8945.
- [20] BLASIUS R, REUTER S, HENRY E, et al. Curcumin regulates signal transducer and activator of transcription (STAT) expression in K562 cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(11): 1547-1554.

- [21] GE Y Q, YANG B, CHEN Z, et al. Cryptotanshinone suppresses the proliferation and induces the apoptosis of pancreatic cancer cells via the STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7782-7788.
- [22] YANG Y F, CAO Y, CHEN L H, et al. Cryptotanshinone suppresses cell proliferation and glucose metabolism via STAT3/SIRT3 signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4610-4618.
- [23] YUAN X R, BU H, ZHOU J P, et al. Recent advances of SHP2 inhibitors in cancer therapy: current development and clinical application[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(20): 11368-11396.
- [24] YU B, LIU W, YU W M, et al. Targeting protein tyrosine phosphatase SHP<sub>2</sub> for the treatment of PTPN11-associated malignancies[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(9): 1738-1748.
- [25] LIU W, YU B, XU G, et al. Identification of cryptotanshinone as an inhibitor of oncogenic protein tyrosine phosphatase SHP<sub>2</sub> (PTPN11)[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(18): 7212-7221.
- [26] LU L, ZHANG S L, LI C X, et al. Cryptotanshinone inhibits human glioma cell proliferation *in vitro* and *in vivo* through SHP-2-dependent inhibition of STAT3 activation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2767.
- [27] HECK M M, EARNSHAW W C. Topoisomerase II: a specific marker for cell proliferation[J]. *J Cell Biol*, 1986, 103(6): 2569-2581.
- [28] KIM E J, KIM S Y, KIM S M, et al. A novel topoisomerase 2a inhibitor, cryptotanshinone, suppresses the growth of PC3 cells without apparent cytotoxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 330: 84-92.
- [29] MOLONEY J N, COTTER T G. ROS signalling in the biology of cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80: 50-64.
- [30] LIU C, SUN H N, LUO Y H, et al. Cryptotanshinone induces ROS-mediated apoptosis in human gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115398-115412.
- [31] YE T H, ZHU S R, ZHU Y X, et al. Cryptotanshinone induces melanoma cancer cells apoptosis *via* ROS-mitochondrial apoptotic pathway and impairs cell migration and invasion[J]. *Bio-med Pharmacother*, 2016, 82: 319-326.
- [32] CHEN W X, LIU L, LUO Y, et al. Cryptotanshinone activates p38/JNK and inhibits Erk1/2 leading to caspase-independent cell death in tumor cells[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(5): 778-787.
- [33] PARK I J, KIM M J, PARK O J, et al. Cryptotanshinone induces ER stress-mediated apoptosis in HepG2 and MCF<sub>7</sub> cells[J]. *Apoptosis*, 2012, 17(3): 248-257.
- [34] WU C Y, HSIEH C Y, HUANG K E, et al. Cryptotanshinone down-regulates androgen receptor signaling by modulating lysine-specific demethylase 1 function[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): 1423-1434.
- [35] XU D F, LIN T H, LI S S, et al. Cryptotanshinone suppresses androgen receptor-mediated growth in androgen dependent and castration resistant prostate cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 316(1): 11-22.
- [36] PAN Y H, SHI J F, NI W T, et al. Cryptotanshinone inhibition of mammalian target of rapamycin pathway is dependent on oestrogen receptor alpha in breast cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 2129-2139.
- [37] LI S H, WANG H T, HONG L, et al. Cryptotanshinone inhibits breast cancer cell growth by suppressing estrogen receptor signaling[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 176-184.
- [38] KIM S A, KANG O H, KWON D Y. Cryptotanshinone induces cell cycle arrest and apoptosis of NSCLC cells through the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2739.
- [39] YE Y T, ZHONG W, SUN P, et al. Apoptosis induced by the methanol extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 200: 107-116.
- [40] ZHANG J T, WEN G L, SUN L H, et al. Cryptotanshinone inhibits cellular proliferation of human lung cancer cells through downregulation of IGF-1R/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2926-2934.
- [41] ZHANG L, CHEN C, DUANMU J X, et al. Cryptotanshinone inhibits the growth and invasion of colon cancer by suppressing inflammation and tumor angiogenesis through modulating MMP/TIMP system, PI3K/Akt/mTOR signaling and HIF-1 $\alpha$  nuclear translocation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 429-437.
- [42] KE F Y, WANG Z, SONG X L, et al. Cryptotanshinone induces cell cycle arrest and apoptosis through the JAK2/STAT3 and PI3K/Akt/NF $\kappa$ B pathways in cholangiocarcinoma cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1753-1766.
- [43] ZHANG J, HUANG M, GUAN S, et al. A mechanistic study of the intestinal absorption of cryptotanshinone, the major active constituent of *Salvia miltiorrhiza*[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 1285-1294.
- [44] 刘航. 隐丹参酮衍生物的设计, 合成及其对STAT3转录活性的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [45] WANG H, LIU Z, GUAN L N, et al. LYW-6, a novel cryptotanshinone derived STAT3 targeting inhibitor, suppresses colorectal cancer growth and metastasis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104661.
- [46] XU D F, LIN T H, ZHANG C X, et al. The selective inhibitory effect of a synthetic tanshinone derivative on prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2012, 72(7): 803-816.

[收稿日期] 2022-08-22 [修回日期] 2023-03-15  
[本文编辑] 费永和