

天然产物毛兰素结构修饰及抗肺癌活性研究进展



刘 敬¹, 张 娜¹, 李晓璐¹, 赵 斌²

1. 中山火炬职业技术学院 (广东中山 528436)

2. 广东江门中医药职业学院/国家中药现代化工程技术研究中心江门健康产品分中心 (广东江门 529099)

【摘要】毛兰素是一种从兰科植物鼓槌石斛中提取的活性成分,对多种肿瘤细胞具有显著抑制作用,因水溶性差、稳定性低和生物利用度不足限制了其临床应用。本文对毛兰素的结构修饰研究、如何提高毛兰素生物利用度、抗肿瘤选择性方面的潜力以及毛兰素治疗肺癌的分子机制进行了综述,对毛兰素治疗肺癌的方法策略进行了展望,为毛兰素及其衍生物在肺癌诊治中的应用提供了依据,并为其未来药物开发提供参考。

【关键词】毛兰素;结构修饰;抗肺癌;分子机制;研究进展

【中图分类号】 R961

【文献标识码】 A

Research progress on the structural modification and anti-lung cancer activity of natural product erianin

LIU Jing¹, ZHANG Na¹, LI Xiaolu¹, ZHAO Bin²

1. Zhongshan Torch Polytechnic, Zhongshan 528436, Guangdong Province, China

2. Guangdong Jiangmen Chinese Medicine College/Jiangmen Health Products Branch, National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Jiangmen 529099, Guangdong Province, China

Corresponding author: ZHAO Bin, Email: zhaobin3226794@163.com

【Abstract】Erianin, an active constituent extracted from the orchid plant *Dendrobium chrysotoxum*, has demonstrated significant inhibitory effects on a variety of tumor cells. However, its clinical application is limited due to poor water solubility, low stability, and inadequate bioavailability. This article provides a review of the structural modification research of erianin, its potential to improve bioavailability and antitumor selectivity, as well as the molecular mechanism of erianin in the treatment of lung cancer, and the methods and strategies of erianin in the treatment of lung cancer are prospected, providing a basis for the application of erianin and its derivatives in the diagnosis and treatment of lung cancer, and pointing out the direction for its future drug development.

【Keywords】Erianin; Structural modification; Anti-lung cancer; Molecular mechanisms; Research progress

肺癌,作为全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,对人类健康构成了巨大威胁,其治疗方式主要包括手术、化疗、放疗和靶向治

疗等。然而由于肿瘤的异质性、药物耐受性以及复杂的肿瘤微环境等因素,传统的治疗手段难以取得满意的疗效,寻找新的治疗策略和药物成为

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502035

基金项目:广东省普通高校重点领域项目(2020ZDZX1091、2021ZDZX2068、2022GCZX023)

通信作者:赵斌,博士,教授,Email: zhaobin3226794@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

肺癌研究领域的重要方向。毛兰素是一种从兰科植物鼓槌石斛中提取的小分子化合物，对肺腺癌、鼻咽癌、肝癌、胃癌、结肠癌、宫颈癌、乳腺癌等均表现出显著的抑制作用，是一种有潜力的抗肿瘤先导化合物^[1-3]。Liu等^[4]发现毛兰素能显著提高鼻咽癌细胞系（NPC-039和NPC-BM）的凋亡活性，并通过线粒体膜变化、死亡受体激活和胱天蛋白酶（Caspase）-3、Caspase-8、Caspase-9的激活来明显阻滞细胞周期进程。虞璐等^[5]发现毛兰素能呈剂量依赖性抑制肝癌 HEPG2 细胞和 BEL-7402 细胞存活率。刘名昆^[6]研究揭示，毛兰素能显著抑制胃癌 MGC-803 细胞的增殖，促进其凋亡，并能与氟尿嘧啶（5-furouracil, 5-Fu）产生协同作用。Sun等^[7]研究显示，毛兰素显著降低结肠癌 SW480 和 HCT116 细胞的存活率，抑制集落形成，诱导细胞周期阻滞，并导致细胞凋亡。Li等^[8]研究显示，毛兰素通过在 G2/M 期阻滞细胞周期和诱导凋亡，显著抑制人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖，其潜在机制涉及调节细胞外调节蛋白激酶 1/2 信号和线粒体凋亡途径。孙婧^[9]发现，毛兰素对正常乳腺上皮细胞无毒性反应，但能显著抑制 Luminal A 型乳腺癌细胞增殖，促使其停滞于 G2/M 期，诱导细胞凋亡，抑制细胞迁移能力。毛兰素因水溶性不佳、稳定性差和生物利用度低等缺点限制了其在临床的应用^[10]。因此，以毛兰素作为母体化合物，对其进行结构修饰，将有可能在提高其生物利用度的同时，增强其对肿瘤的选择性，为新型

抗肿瘤药物的研究奠定基础。另外，由于毛兰素的全合成和半合成难度较大，而且存在成本高、环境污染大、合成路线长等问题，从而限制了毛兰素应用。基于以上原因，对毛兰素的分子结构进行修饰具有重要意义。本文就毛兰素在结构修饰及抗肺癌活性中的研究进展进行综述，探究其对肺癌治疗中的应用前景和开发潜力，为毛兰素及其衍生物在肺癌诊治中的应用提供参考。

1 毛兰素的结构修饰

毛兰素是一种联苳类化合物，分子式为 $C_{18}H_{22}O_5$ ，分子量 318，其结构式见图 1。国内外学者对毛兰素结构修饰进行了大量的研究工作^[2, 11]，主要集中在毛兰素的 B 环、AB 环的连接链及 A 环，并通过结构-活性关系研究初步归纳了毛兰素结构修饰与活性之间的关系（图 2）。由于毛兰素 B 环 C11 和 C12 上的取代对其活性影响较大，也是研究的重点，故本文重点介绍毛兰素 B 环修饰的研究进展。

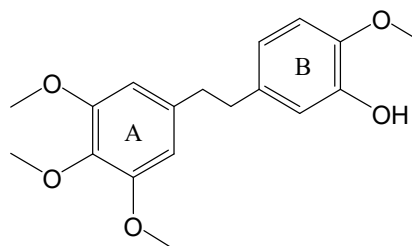
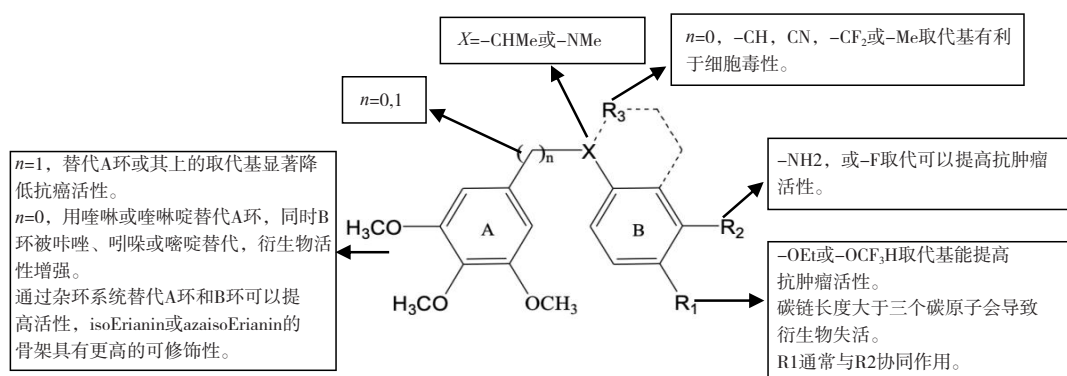


图1 毛兰素结构式

Figure 1. Structural formula of erianin



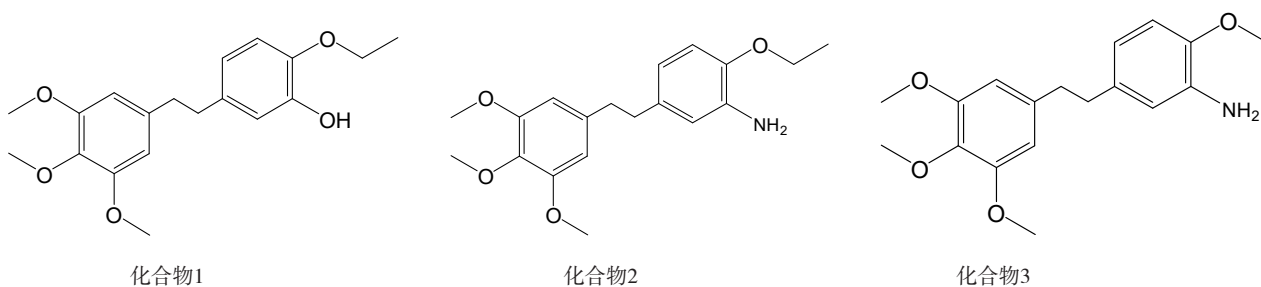


图3 毛兰素B环C11、C12取代的代表性衍生物

Figure 3. Representative derivatives of erianin with C11 and C12 substitutions in the B ring

1.2 B环C12取代

聂辉^[13]通过醚键在毛兰素的C-12位置引入了长烷烃、酯基、羧酸、酰氨等一系列药效基团，共合成22个衍生物，并对所合成化合物的抗肿瘤活性采用HepG-2癌细胞系进行了体外评价(图4)。其中化合物1和化合物4与毛兰素(抑制率为82.81%，IC₅₀为72.8 nmol/L)相比，具有相当的活性(化合物1：抑制率为81.96%，IC₅₀

为33.6 nmol/L；化合物4：抑制率为80.94%，IC₅₀为174.8 nmol/L)，其他化合物的抑制率均低于毛兰素。但在乙氧基基础上延长碳链，却大幅降低了抗增殖活性(如化合物5：抑制率为30.78%，化合物6：抑制率为27.51%)。结果提示，在C-12位置过度延长碳链会抑制抗增殖活性，将C-12甲氧基改性为乙氧基能显著提升毛兰素的抗肿瘤活性。

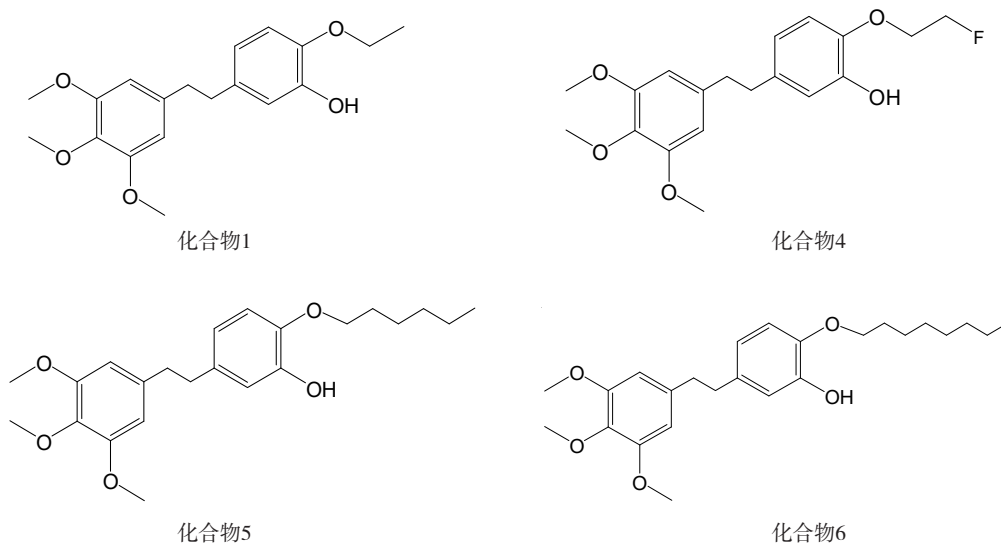


图4 毛兰素B环C12取代的代表性衍生物

Figure 4. Representative derivatives of erianin with C12 substitution in the B ring

1.3 磷酸酯和磷酰胺基衍生物

磷酸酯和磷酰胺常被用作基团引入药物分子中，以提高药物的疗效。Zhang等^[14]设计并合成了7个毛兰素的磷酰胺衍生物。在HepG2、HeLa和HCT-116细胞系的体外评估结果表明，衍生物抑制癌细胞增殖的能力各不相同，与阳性对照药康布他汀A-4磷酸酯(combretastatin A-4 phosphate, CA-4P)(对HepG-2、HeLa、HCT-116的抑制率分别为88.6%、84.7%、86.1%)相比，抑制HepG-2和HCT-116细胞增殖率均显著下降。在所有衍生物中，

化合物7活性较强，对HepG-2、HeLa、HCT-116的抑制率分别为81.5%、89.6%、84.4%。分子对接的结果表明，CA-4P形成了3个氢键，而化合物8只形成了1个氢键，这与CA-4P和化合物8在体外的抗增殖效应一致。Zhao等^[12]合成了毛兰素的磷酰胺衍生物，并测试了其对于HeLa细胞的抗增殖效果。其中，化合物9(IC₅₀为0.57 μmol/L)与毛兰素(IC₅₀为0.22 μmol/L)相比，抗增殖效果明显降低(图5)。实验表明取代的磷酰胺基团或磷酸酯基团对毛兰素的抗增殖活性有负面影响。

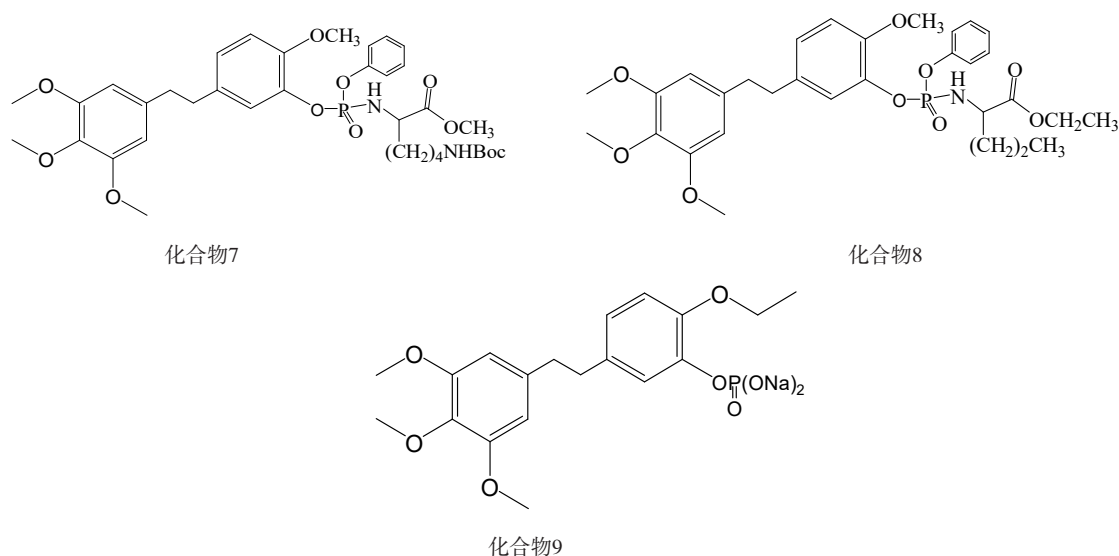
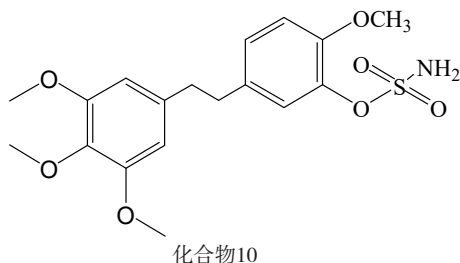


图5 毛兰素B环取代的代表性磷酸酯和磷酰胺基生物

Figure 5. Representative phosphate and phosphoramidate derivatives with B ring substitution of erianin

1.4 磺酸盐和磺胺衍生物

有研究合成了一系列毛兰素的磺酸盐和磺胺衍生物。但只有化合物 10 的细胞毒性略高 (IC_{50} 为 1.06~11.87 $\mu\text{mol/L}$)，但比 CA-4 (IC_{50} 为 2.9~140.0 nmol/L) 效力要低 (图 6)。此外，用磺胺替代磺酸盐也会导致效力下降，表明磺胺或磺酸盐连接链对于提升毛兰素的细胞毒性效力没有意义 [15]。

图6 毛兰素B环取代的代表性磺酸盐和磺胺衍生物
Figure 6. Representative sulfonate and sulfonamide derivatives with B ring substitution of erianin

1.5 杂环杂交修饰衍生物

聂晖 [13] 通过在 C-11 羟基上形成酯或酰胺键合成了一系列毛兰素-杂环杂交物，并通过 HepG2 细胞进行了初步体外筛选实验 (图 7)。结果显示所引入的杂环种类、杂环是否有取代基团、杂环上取代基团的位置等均对毛兰素抑制细胞增殖有较大影响。首先，引入没有取代基团的杂环，显著降低了毛兰素的抗增殖活性，如化合物 11、12 ($IC_{50} > 500 \text{ nmol/L}$ ，毛兰素 IC_{50} 为 72.8 nmol/L)。其次，杂环上的取代基团可能在毛兰素的细胞毒性中发挥关键作用。如化

物 13 (IC_{50} 为 32.4 nmol/L) 和化合物 14 (IC_{50} 为 13.5 nmol/L)，在烟酸的 C-5 位置带有氟和溴取代基团，与毛兰素相比，显著提高了细胞毒性。以增强抗血管生成能力为目的的设计并合成了化合物 15，化合物 15 处理的 MCF-7 细胞观察到了微管聚合的抑制 [16]。

1.6 含氟衍生物

为了增强毛兰素对抗癌细胞增殖活性的影响，合成了一系列双氟乙基和二氟甲氧基取代衍生物，并采用 HeLa 癌细胞系进行了体外评估 (图 8)。如 C-12 甲氧基的取代的二氟甲氧基衍生物 (化合物 16, IC_{50} 为 180 nmol/L) 与阳性对照 CA-4 (IC_{50} 为 270 nmol/L) 相比，细胞毒性显著增加。将化合物 16 的 C-11 羟基用氨基取代，得到的化合物 17 (IC_{50} 为 130 nmol/L) 比 CA-4 更有效，化合物 17 再进行氨基乙酰化得到化合物 18 (IC_{50} 为 70 nmol/L)，表现出更强的抗增殖活性 [17]。毛兰素的二氟乙基衍生物在与 CA-4 (IC_{50} 为 270 nmol/L) 相比，对 HeLa 细胞的抗增殖活性也有所提高，如化合物 19 (IC_{50} 为 50 nmol/L) [18]。相关实验结果表明将毛兰素的 C-12 甲氧基替换为含氟基团可以产生具有明显增加抗增殖活性的衍生物。

1.7 生物素修饰衍生物

生物素是一种存在于所有活细胞中的微量维生素，其与癌细胞增殖之间存在一定的关联，因此生物素受体在多数肿瘤细胞表面过度表达 [19]。字成庭 [20] 基于这一原理，设计并合成了

一系列毛兰素衍生物，并对其进行了生物素修饰，并在 A549 和 HL-60 细胞系中测试了其细胞毒性，以寻找具有强大抗增殖活性但毒性较小的创新衍生物。体外评估结果表明，在毛兰素的生物素修饰衍生物中，化合物 20 展现出最强大的

抗增殖活性， IC_{50} 为 26~30 nmol/L。增加毛兰素与生物素之间连接链的长度，对生物素酯化衍生物的毛兰素细胞毒性有积极影响，但其长度也不宜过长，否则会失去抗增殖活性（图 9）。

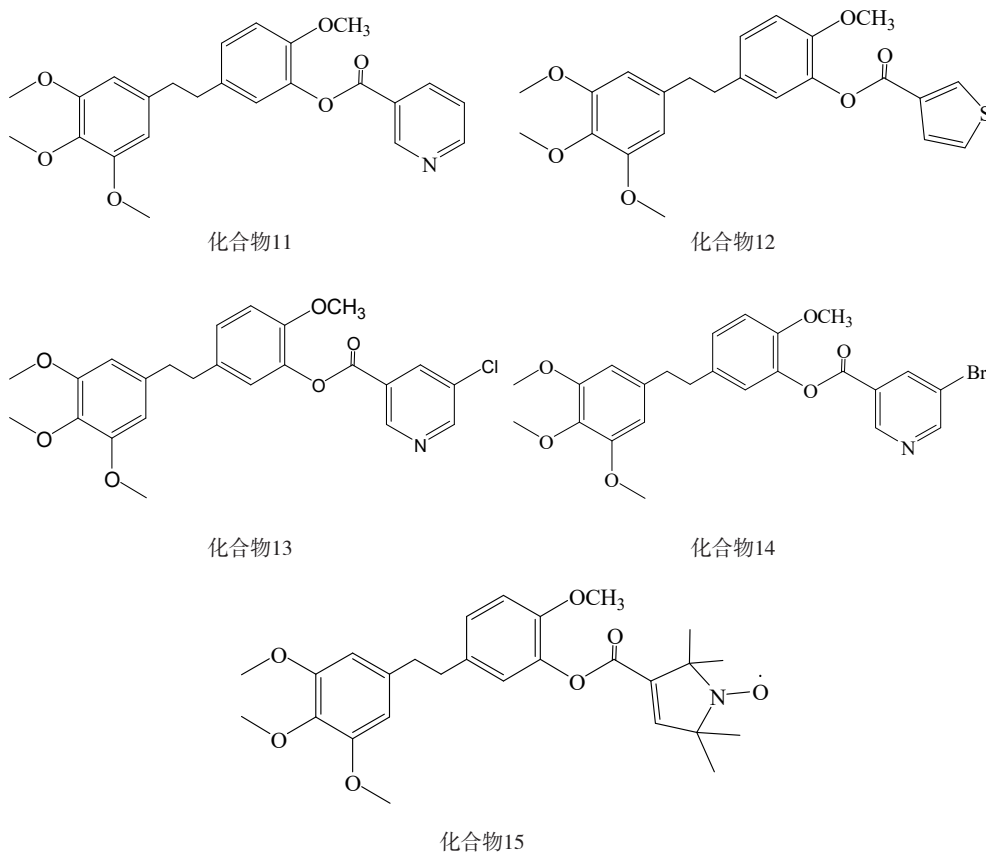


图7 毛兰素B环取代的代表性杂环杂交修饰衍生物

Figure 7. Representative heterocyclic hybrid derivatives with B ring substitution of erianin

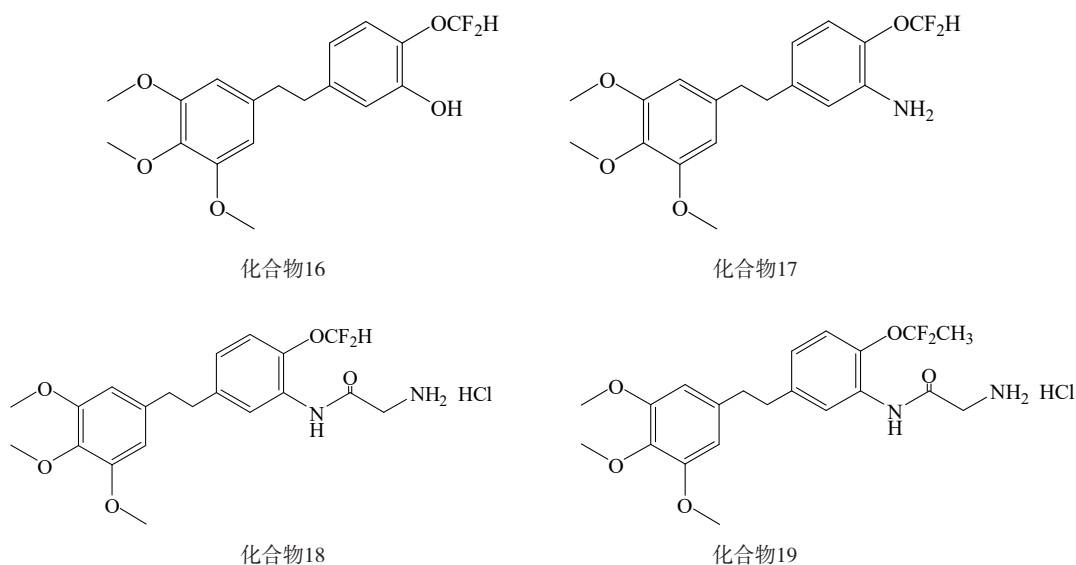
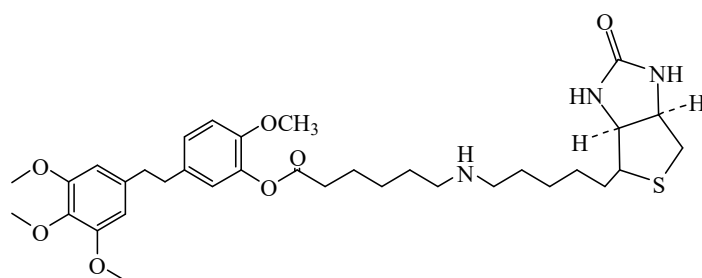


图8 毛兰素B环取代的代表性含氟衍生物

Figure 8. Representative fluorinated derivatives with B ring substitution of erianin



化合物20

图9 毛兰素B环取代的代表性生物素修饰衍生物

Figure 9. Representative biotin-modified derivatives with B ring substitution of erianin

2 毛兰素的抗肺癌活性研究

2.1 体外实验研究

卢静芬等^[21]将人肺癌 A549 细胞分为对照组、毛兰素高 (160 nmol/L)、中 (80 nmol/L)、低 (40 nmol/L) 剂量组、阳性对照组 (20 μ g/mL 顺铂) 等不同组别, 采用磺酰罗丹明 B 法检测各组 A549 细胞增殖率; 划痕实验检测各组 A549 细胞迁移; 吖啶橙/溴化乙锭染色法检测各组 A549 细胞凋亡。结果显示, 与对照组比较, 毛兰素各剂量组的 A549 细胞增殖率下降, 迁移距离缩短, 凋亡数增加, 且呈浓度依赖性。说明毛兰素具有抑制 A549 细胞增殖、迁移以及促进细胞凋亡的作用。

邓同兴等^[22]采用 CCK-8 法检测细胞活力, 流式细胞术检测活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量和细胞凋亡等实验方法, 观察了不同浓度毛兰素对 A549 细胞活力和凋亡的影响。结果显示, 毛兰素对 A549 细胞活力具有较强的抑制作用, 并呈剂量依赖性, IC_{50} 为 52.64 nmol/L。毛兰素还可剂量依赖性地诱导细胞凋亡, 显著升高 ROS 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量。

燕丽丽^[23]通过 CCK-8、平皿单克隆和流式细胞术实验探究毛兰素对 NCI-H1299 和 NCI-H460 肺癌细胞增殖、凋亡和细胞周期的作用。结果显示, CCK-8 实验检测毛兰素对 H460 的 IC_{50} 为 61.33 nmol/L, 对 H1299 的 IC_{50} 为 21.89 nmol/L, 毛兰素对该两种细胞增殖均可产生高效的抑制作用, 且呈浓度依赖性。流式细胞术检测毛兰素能诱导肺癌细胞凋亡, 100 nmol/L 的毛兰素处理后, H460 细胞的凋亡数目达 27.01%, H1299 细胞的凋亡数目达 27.01%。同时毛兰素对肺癌细胞 H460 及 H1299 的克隆形成能力具有显著的抑制

作用, 且具有诱导肺癌细胞 G2/M 期阻滞的作用, 这一效果同样随浓度升高而增强。

陈鹏^[24]采用 CCK-8 实验结合显微镜明场拍照观察毛兰素对肺癌细胞活力的影响, 利用 Annexin V-FITC/PI 染色法检测毛兰素诱导肺癌细胞死亡的药效作用, 发现毛兰素对肺癌细胞 H460 及 H1299 具有显著的浓度依赖性抑制及诱导细胞死亡作用。同时通过平皿克隆形成实验及细胞周期实验对毛兰素抑制肺癌细胞克隆形成能力以及对肺癌细胞周期的影响进行定性及定量分析, 发现毛兰素对肺癌细胞 H460 及 H1299 的克隆形成能力具有显著的抑制作用且具有诱导肺癌细胞 G2/M 期阻滞的作用。采用细胞划痕实验以及 Transwell 细胞迁移实验对毛兰素抑制肺癌细胞 H460 及 H1299 迁移作用进行研究, 结果发现毛兰素对肺癌细胞迁移具有显著的抑制作用, 其原因是对迁移相关蛋白包括基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP)-9、神经钙黏素、波形蛋白、Slug 及 Snail 在蛋白水平与基因水平的表达均具有抑制作用, 而对上皮钙黏素的表达具有促进作用。

Zhang 等^[25]比较了毛兰素对肺癌细胞 (NCI-H1975、A549 和 LLC) 和正常细胞 (293A 人类胚胎肾细胞、BEAS-2B 细胞) 的作用。结果显示, 毛兰素对 H1975、A549 和 LLC 肺癌细胞的生长具有显著抑制作用, 其 IC_{50} 分别为 (0.51 $\pm$ 0.01)、(0.59 $\pm$ 0.06) 和 (2.30 $\pm$ 1.07) nmol/L; 毛兰素还可呈剂量依赖性的增加 H1975 肺癌细胞凋亡率, 导致 H1975 细胞在 G2/M 期的细胞数量显著增加, 还可显著减少 H1975 细胞的迁移能力和降低了 Transwell 实验中细胞的侵袭数量。毛兰素在浓度小于 1 nmol/L 时对正常肺细胞 BEAS-2B 和正常肾细

胞 293A 未引起明显的生长抑制, 表明其可能对正常细胞的毒性较低, 而对肺癌细胞具有选择性抑制作用。

李胤谕^[26]研究了毛兰素对 CD47 高表达的 HCC87 肺癌细胞的作用。结果显示毛兰素对 HCC87 肺癌细胞具有显著抑制作用, 能显著增加 HCC87 细胞凋亡率, 且呈剂量依赖性。

Su 等^[27]研究了毛兰素对 2LL 细胞 (一种小鼠 Lewis 肺癌细胞系) 和 2LL-IDO 细胞 (2LL 细胞表达人类 IDO 基因) 的作用。研究表明 IDO 过表达在多方面影响了肺癌的形成和发展, 如显著增强了 2LL 细胞的黏附能力、迁移和侵袭能力, 以及 HUVEC 细胞的血管生成能力等。而毛兰素对 2LL-IDO 细胞具有显著的细胞毒性, 这种毒性随着时间和浓度的增加而增强, 相比之下, 毛兰素对正常肝细胞 L02 的毒性较低, 显示出对肿瘤细胞的选择性抑制作用。毛兰素还以浓度依赖性的方式降低 2LL-IDO 细胞中 IDO 的蛋白和 mRNA 表达水平, 抑制其酶活性。还能显著抑制由 IDO 诱导的肿瘤细胞迁移和侵袭能力, 抑制 2LL-IDO 细胞诱导的 HUVEC 细胞形成管状结构, 能够阻断 2LL-IDO 细胞的血管拟态形成。

Lv 等^[28]研究了毛兰素对肺癌干细胞特性的影响。结果显示, 毛兰素以浓度依赖性方式降低了 CSC 标记物的 mRNA 和蛋白表达, 还能显著降低肺癌细胞的球形成能力和 ALDH 活性, 表明其能够抑制 CSCs 的自我更新能力; 另外, 还发现铁死亡抑制剂 Fer-1 对毛兰素抑制 CSC 标记物表达的作用有显著的逆转效果, 而凋亡抑制剂 Z-VAD-FMK 和坏死抑制剂 Necrosulfonamide (Nec-1) 的影响较小, 提示毛兰素主要通过触发铁死亡来抑制肺癌干细胞特性, 而不是通过细胞坏死和凋亡。

2.2 体内实验研究

燕丽丽^[23]和陈鹏^[24]构建了 H460 肺癌细胞皮下荷瘤裸鼠模型, 结果毛兰素组与对照组比较, 其肿瘤大小明显减少, 显示出显著的抗肿瘤活性。对小鼠的心、肝、脾、肺、肾等脏器均未发现明显的毒副作用。而尿嘧啶和 3BDO 在体内能拮抗毛兰素的抗肿瘤效果。

Zhang 等^[25]构建 LLC 细胞异种移植的小鼠模型, 毛兰素以 50、35、10 mg/(kg·d) 的剂量连

续给药 12 d, 实验结果显示, 与对照组相比, 毛兰素治疗组能显著抑制肿瘤结节的生长, 减少肿瘤组织的血管生成, 增加肿瘤细胞的凋亡数量。同时毛兰素还提高免疫器官的指数, 增强了小鼠的免疫功能。

Lv 等^[28]构建了 A549 肺癌细胞皮下荷瘤裸鼠模型, 随机分为溶剂对照组、5-Fu 组、毛兰素组、5-Fu+ 毛兰素联合治疗组, 采用腹腔注射方式给药。结果显示, 毛兰素能够增强肺癌细胞对化疗药物 5-Fu 的敏感性, 减少肿瘤体积和重量, 同时减轻 5-Fu 的毒性。

3 毛兰素的抗肺癌分子机制研究

3.1 调节 CD47/信号调节蛋白 α 信号轴

通过阻断 CD47 与信号调节蛋白 (signal regulatory protein, SIRP) α 相互作用可以促进巨噬细胞介导的肿瘤细胞的吞噬作用, 从而增强对肿瘤的免疫反应, 因此 CD47/SIRP α 信号轴是肿瘤免疫治疗领域的一个重要研究焦点。李胤谕^[26]分析了非小细胞肺癌患者的癌组织与癌旁组织中 CD47 水平, 癌组织的阳性率显著高于癌旁组织。HCC87 细胞经毛兰素处理后, 其 CD47 水平降低, 巨噬细胞对 HCC87 细胞的吞噬作用增强, p-SIRP α /SIRP α 水平降低, 这些效果与 CD47/SIRP α 通路抑制剂 B6H12 的作用相同。推测毛兰素可能是通过抑制 CD47/SIRP α 通路避免 HCC87 细胞的免疫逃逸, 并增强巨噬细胞吞噬作用发挥抗癌作用。

3.2 调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-核糖体蛋白 S6 激酶-Capase 激活脱氧核糖核酸酶信号轴

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)-核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal protein S6 kinase, S6K) 信号轴在肿瘤细胞中常常被异常激活, 这有助于肿瘤细胞逃避凋亡, 促进其生长和存活。靶向 mTOR-S6K 信号轴的药物 (如 mTOR 抑制剂) 可以通过抑制这一信号通路, 减少肿瘤细胞的蛋白质合成和细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 从而抑制肿瘤的生长和转移。燕丽丽^[23]研究表明, 毛兰素可以通过靶向 mTOR 后抑制 mTOR 的激活, 进而减弱 mTOR-S6K-Capase 激活脱氧核糖核酸酶 (Caspase activated DNase, CAD) 信号轴的磷酸化激活和

嘧啶合成代谢；毛兰素在体内抑制 mTOR-S6K-CAD 信号轴的磷酸化及肺癌细胞增殖，该效应可显著被 mTOR 激动剂 3BDO 及外源性尿嘧啶拮抗。毛兰素通过作用于 mTOR，抑制 mTOR-S6K-CAD 信号轴的磷酸化，在体内和体外抑制嘧啶合成代谢而发挥抗肿瘤作用。

3.3 通过Ca²⁺/钙调蛋白信号通路诱导肺癌细胞发生铁死亡

铁死亡是一种依赖于铁和脂质过氧化的细胞死亡方式，毛兰素能够通过这一机制发挥抗肿瘤作用。Chen 等^[29]研究发现，毛兰素诱导的铁死亡伴随着 ROS 的积累、脂质过氧化和谷胱甘肽的耗尽。此外，毛兰素还能够通过 Ca²⁺/钙调蛋白信号通路诱导铁死亡，这一过程对肺癌细胞的杀伤具有特异性。

3.4 调控ROS/p38丝裂原激活蛋白激酶通路

ROS/p38 丝裂原激活的蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路在肿瘤治疗中能够促进肿瘤细胞的凋亡，调节细胞周期和微环境，增强放化疗敏感性，影响肿瘤的侵袭性和转移，以及作为治疗效果和预后评估的生物标志物。这一通路的精细调控为癌症治疗提供了多方位的干预点。邓同兴等^[22]研究发现，毛兰素能够显著升高 ROS 和 MDA 含量，抑制超氧化物歧化酶活性，同时还可上调 p38 MAPK 的磷酸化水平并激活 Caspase-3，该作用可被抗氧化剂 *N*-乙酰-*L*-半胱氨酸和 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 显著抑制。提示毛兰素可能通过 ROS/p38 MAPK 通路诱导细胞凋亡，这一机制可能与其引起的 ROS 积累和细胞抗氧化能力下降有关。

3.5 调控Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3通路

Su 等^[27]研究发现毛兰素能显著降低了 2LL-IDO 细胞中 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 2 和信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 3 的磷酸化水平，表明其能够阻断 JAK2/STAT3 信号通路的激活。同时，毛兰素还能抑制 JAK2/STAT3 信号通路的下游靶基因 MMP-2 和 MMP-9 的蛋白和 mRNA 表达。提示毛兰素可能通过靶向 JAK2/STAT3 信号通路来抑制 2LL-IDO 细胞的迁移、侵袭和血管拟态形成。

3.6 调控磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/mTOR信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt kinase, Akt) / mTOR 信号通路是细胞内一条关键的信号传导途径，在调控细胞生长、存活、代谢以及凋亡等多种生物学过程中发挥着至关重要的作用。在肿瘤学中，该通路的异常激活与多种癌症的发生、发展、侵袭和转移密切相关。Zhang 等^[25]通过分子对接发现毛兰素与 PI3K、Akt 和 mTOR 有较强的结合；还发现毛兰素处理肺癌细胞和组织样本后，能够显著下调 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 的表达水平，而 B 淋巴细胞瘤-2 基因相关 X 蛋白、Caspase-3 和 Caspase-9 的表达水平得到上调。结果提示毛兰素通过靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控肺癌细胞的生长和凋亡。

4 结语

通过对毛兰素的化学结构进行精确修饰，能够提高其生物利用度，并增强其对肿瘤细胞的选择性，为开发新型抗肿瘤药物提供了坚实的基础。在肺癌治疗领域，体外实验和体内模型的分析结果均表明，毛兰素展现出显著的抗肿瘤活性，其通过多种机制发挥作用，包括抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、抗肿瘤血管生成以及诱导铁死亡等。特别是毛兰素对肿瘤干细胞特性的抑制和对化疗敏感性的增强，为肺癌的综合治疗策略提供了新的视角。在动物模型中，毛兰素还展现出良好的耐受性和较低的毒副作用，进一步证实了其作为肺癌治疗候选药物的巨大潜力。展望未来，应通过跨学科合作，深入探究毛兰素在分子和细胞层面的作用机制；同时，开发高效的毛兰素衍生物和药物递送系统，以提高其生物利用度和靶向性，减少潜在的毒副作用。此外，通过临床试验评估毛兰素在肺癌患者中的安全性、有效性及最佳剂量，为毛兰素的临床应用提供关键证据。综上，毛兰素在肺癌治疗中的研究成果不仅为药物开发和临床应用奠定了基础，也为石斛这一珍贵中药材的进一步开发和利用开辟了新的道路。

参考文献

- 1 黄小松, 余璐, 刘治坤, 等. 毛兰素抗肿瘤活性及作用机制的研究进展 [J]. 浙江医学, 2024, 46(4): 444-448. [Huang XS,

- Yu L, Liu ZK, et al. Research progress on the antitumor activity and mechanism of action of erianin[J]. Zhejiang Medical Journal, 2024, 46(4): 444–448. DOI: [10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.4.2023-1457](https://doi.org/10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.4.2023-1457).
- 2 Ma L, Li ML, Zhang YT, et al. Recent advances of antitumor leading compound erianin: mechanisms of action and structural modification[J]. Eur J Med Chem, 2023, 261: 115844. DOI: [10.1016/j.ejmech.2023.115844](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115844).
- 3 李震, 曹奕鸥, 肖立俊, 等. 毛兰素及其衍生物抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(10): 2442–2444. [Li Z, Cao YO, Xiao LJ, et al. Research progress on the antitumor effects of erianin and its derivatives[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2019, 41(10): 2442–2444.] DOI: [10.3969/j.issn1001-1528.2019.10.032](https://doi.org/10.3969/j.issn1001-1528.2019.10.032).
- 4 Liu YZ, Hsieh MJ, Lin JT, et al. Erianin induces cell apoptosis through ERK pathway in human nasopharyngeal carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 262–269. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.02.090](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.02.090).
- 5 虞璐, 张怡莹, 叶佳琪, 等. 毛兰素对人肝癌细胞系 HEPG2 增殖、迁移、凋亡和上皮间质转化的影响及其机制 [J]. 山东医药, 2023, 63(9): 17–21. [Yu L, Zhang YY, Ye JQ, et al. Effects and mechanism of erianin on the proliferation, migration, apoptosis and epithelial–mesenchymal transition of human hepatoma cell line HepG2[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(9): 17–21.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2023.09.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2023.09.005).
- 6 刘名昆. 毛兰素联合 5-Fu 对人胃癌细胞株 MGC-803 增殖凋亡的影响 [D]. 湖南衡阳: 南华大学, 2016. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10555-1016317518.htm>.
- 7 Sun Y, Li G, Zhou Q, et al. Dual targeting of cell growth and phagocytosis by erianin for human colorectal cancer[J]. Drug Design Dev Ther, 2020, 14: 3301–3313. DOI: [10.2147/DDDT.S259006](https://doi.org/10.2147/DDDT.S259006).
- 8 Li MT, He YL, 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): 5006–5012. DOI: [10.3892/ol.2018.9000](https://doi.org/10.3892/ol.2018.9000).
- 9 孙婧. 铁皮石斛提取物及其活性成分毛兰素对人乳腺癌细胞抑制作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10183-1016083617.htm>.
- 10 Nie H, Wang N, Huang JW, et al. Radiosynthesis and tumor microPET/CT imaging of 18F-fluoro-ethoxylerianin, an 18F-labeled erianin analogue[J]. SynOpen, 2022, 6(2): 80–85. DOI: [10.1055/a-1818-8330](https://doi.org/10.1055/a-1818-8330).
- 11 Wei X, Liu JJ, Xu ZM, et al. Research progress on the pharmacological mechanism, in vivo metabolism and structural modification of erianin[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173: 116295. DOI: [10.1016/j.biopha.2024.116295](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116295).
- 12 Zhao L, Zhou JJ, Huang XY, et al. Design, synthesis and anti-proliferative effects in tumor cells of new combretastatin A-4 analogs[J]. Chinese Chemical Letters, 2015, 26(8): 993–999. DOI: [10.1016/j.ccl.2015.04.019](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.04.019).
- 13 聂辉. 抗肿瘤活性毛兰素类似物的设计与合成 [D]. 上海: 上海应用技术大学, 2021. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10259-1022409975.htm>.
- 14 Zhang SW, Li T, Pang W, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of combretastatin A-4 phosphoramidates as novel anticancer prodrugs[J]. Med Chem Res, 2020, 29(12): 2192–2202. DOI: [10.1007/s00044-020-02650-1](https://doi.org/10.1007/s00044-020-02650-1).
- 15 Huang LL, Huang JW, Nie H, et al. Design, synthesis and biological evaluation of combretastatin A-4 sulfamate derivatives as potential anti-cancer agents[J]. RSC Med Chem, 2021, 12(8): 1374–1380. DOI: [10.1039/d1md00372g](https://doi.org/10.1039/d1md00372g).
- 16 Lam F, Bradshaw TD, Mao H, et al. Zju-6, a novel derivative of erianin, shows potent anti-tubulin polymerisation and anti-angiogenic activities[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(5): 1899–1907. DOI: [10.1007/s10637-011-9755-9](https://doi.org/10.1007/s10637-011-9755-9).
- 17 吴范宏, 马仲林, 开振鹏, 等. 二氟甲氧基取代的二苯乙烷及反式二苯乙烷衍生物及其制备方法和应用: 中国专利, CN107311846A[P]. 2017-07-25.
- 18 吴范宏, 马仲林, 开振鹏, 等. 偕二氟乙基取代的二苯乙烷和二苯乙烷类衍生物及其制备方法和应用: 中国专利, ZL201710610734.5[P]. 2022-05-13.
- 19 Santanu M, Priyanka P. Biotin conjugated organic molecules and proteins for cancer therapy: a review[J]. Eur J Med Chem, 2018, 145: 206–223. DOI: [10.1016/j.ejmech.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.001).
- 20 字成庭. 以鬼臼毒素、喜树碱、毛兰素为底物的靶向抗肿瘤化合物的合成及活性研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2015. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10673-1015608505.htm>.
- 21 卢静芬, 高鹏, 杨琳, 等. 毛兰素对人肺癌 A549 细胞迁移、侵袭、凋亡的影响及可能机制研究 [J]. 现代医学, 2022, 50(8): 968–973. [Lu JF, Gao P, Yang L, et al. Effects of erianin on the migration, invasion and apoptosis of human lung cancer A549 cells and its possible mechanism[J]. Modern Medical Journal, 2022, 50(8): 968–973.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7562.2022.08.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7562.2022.08.007).
- 22 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, 2019, 35(8): 1457–1462. [Deng TX, Wang ML, Wen WJ, et al. Erianin induces apoptosis of human lung cancer A549 cells through the ROS/p38 MAPK pathway[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2019, 35(8): 1457–1462.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-4718.2019.08.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2019.08.017).
- 23 燕丽丽. 毛兰素抑制 mTOR-S6K-CAD 信号轴调控的嘧啶合成代谢抗肿瘤作用的机制研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2022. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10346-1022836031.htm>.
- 24 陈鹏. 石斛有效成分毛兰素抗肺癌的作用及其机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10268-1024317625.htm>.
- 25 Zhang HQ, Xie XF, Li GM, 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): 4511–4525. DOI: [10.1002/ptr.7146](https://doi.org/10.1002/ptr.7146).
- 26 李胤谕. 毛兰素调节 CD47/SIRPα 信号轴抑制非小细胞肺癌发生发展 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2023, 32(3): 275–281. [Li YY. Erianin regulates the CD47/SIRPα signaling axis to inhibit the occurrence and development of non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Histochemistry

- and Cytochemistry, 2023, 32(3): 275–281.] DOI: [10.16705/j.cnki.1004-1850.2023.03.007](https://doi.org/10.16705/j.cnki.1004-1850.2023.03.007).
- 27 Su C, Zhang P, Liu JW, et al. Erianin inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase-induced tumor angiogenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 521–528. DOI: [10.1016/j.biopha.2017.01.090](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.090).
- 28 Lv J, Wang Z, Liu HC. Erianin suppressed lung cancer stemness and chemotherapeutic sensitivity via triggering ferroptosis[J]. Environ Toxicol, 2023, 39(2): 479–486. DOI: [10.1002/tox.23832](https://doi.org/10.1002/tox.23832).
- 29 Chen P, Wu QB, 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. DOI: [10.1038/s41392-020-0149-3](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0149-3).
- 收稿日期: 2025 年 02 月 14 日 修回日期: 2025 年 04 月 18 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮