

4-甲氧基黄檀醌的药理作用及抗肿瘤研究进展

郭思霖^{1,2}, 周嘉瑶¹, 陈玲群¹, 易敏红¹, 唐彬¹, 王茜¹, 肖玉波^{1*}

¹湖南医药学院医学检验学院, 湖南 怀化

²深圳市计量质量检测研究院, 广东 深圳

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月6日

摘要

4-甲氧基黄檀醌(4-Methoxydalbergione, 4-MD)是从黄檀属植物心材中分离得到的一种天然黄酮类化合物, 在黄檀醌类成分中分布最广。现代研究表明, 4-MD具有抗炎、抗过敏及广谱的抗肿瘤活性。其可通过调控JAK2/STAT3、NF- κ B、PI3K/AKT、MAPK/ERK等多种信号通路, 抑制骨肉瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肝癌、肺癌、食管癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤的进展。其抗肿瘤机制涉及直接抑制肿瘤细胞增殖、迁移, 诱导细胞凋亡、自噬及铁死亡, 并可通过抗炎作用改善肿瘤微环境。此外, 4-MD还表现出抗疟原虫、抗利什曼原虫、抑制脲酶及诱导醌还原酶等活性。本文系统综述了4-MD的化学结构特征、药理作用及其在不同肿瘤中的作用与分子机制, 并对当前研究的局限与未来临床应用方向进行探讨, 以期为推动其进一步研究与临床转化提供理论依据。

关键词

4-甲氧基黄檀醌, 黄檀属, 药理作用, 抗肿瘤

Research Progress on the Pharmacological Effects and Antitumor Activity of 4-Methoxydalbergione

Silin Guo^{1,2}, Jiayao Zhou¹, Lingqun Chen¹, Minhong Yi¹, Bin Tang¹, Qian Wang¹, Yubo Xiao^{1*}

¹School of Medical Laboratory Science, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

²Shenzhen Academy of Metrology and Quality Inspection, Shenzhen Guangdong

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 6, 2026

*通讯作者。

文章引用: 郭思霖, 周嘉瑶, 陈玲群, 易敏红, 唐彬, 王茜, 肖玉波. 4-甲氧基黄檀醌的药理作用及抗肿瘤研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 515-526. DOI: 10.12677/acm.2026.1682822

Abstract

4-Methoxydalbergione (4-MD) is a naturally occurring flavonoid compound isolated from the heartwood of *Dalbergia* species, and it is the most widely distributed constituent among the dalbergione-type compounds. Modern pharmacological studies have demonstrated that 4-MD possesses anti-inflammatory, anti-allergic, and broad-spectrum antitumor activities. It exerts its effects by modulating multiple signaling pathways, including JAK2/STAT3, NF- κ B, PI3K/AKT, and MAPK/ERK, thereby suppressing the progression of various malignancies, such as osteosarcoma, glioma, neuroblastoma, hepatocellular carcinoma, lung cancer, esophageal cancer, and bladder cancer. The underlying antitumor mechanisms involve direct inhibition of tumor cell proliferation and migration, induction of apoptosis, autophagy, and ferroptosis, as well as improvement of the tumor microenvironment through anti-inflammatory actions. In addition, 4-MD exhibits antimalarial and antileishmanial activities, inhibits urease, and induces quinone reductase. This review systematically summarizes the chemical structural characteristics, pharmacological effects, and molecular mechanisms of 4-MD in different tumor types, while also discussing current research limitations and future directions for clinical application, aiming to provide a theoretical foundation for further investigation and translational development.

Keywords

4-Methoxydalbergione, Dalbergia, Pharmacological Effects, Antitumor

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤是全球范围内发病率和死亡率持续上升的重大公共卫生挑战。根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 GLOBOCAN 2022 数据,全球新发癌症病例接近 2000 万例,死亡病例接近 1000 万例,其中肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌和乳腺癌位居发病和死亡前列[1]。随着人口老龄化加剧和生活方式的改变,肿瘤的疾病负担仍在持续加重。传统中医药因其多靶点、整体调节、毒副作用相对较低的特性,在肿瘤的辅助治疗和康复阶段展现出独特优势。

降香(*Dalbergia odorifera*)作为传统活血化瘀药,其心材入药历史悠久,首载于《海药本草》,历代本草均有记载,常用于治疗血瘀证、胸痹心痛、跌打损伤等,现代临床广泛应用于心血管疾病和癌症的辅助治疗[2][3]。近年来,从降香等黄檀属植物中分离出的多种活性成分被证实具有抗肿瘤潜力。其中,4-甲氧基黄檀醌(4-MD)因其在多种肿瘤模型中表现出的显著抑制活性而备受关注。研究发现,4-MD 可抑制骨肉瘤、肝癌、肺癌、神经母细胞瘤等多种肿瘤细胞的生长和转移,其作用机制涉及对 JAK2/STAT3、NF- κ B、PI3K/AKT、MAPK/ERK 等多条信号通路的调控,并可诱导肿瘤细胞发生凋亡、自噬及铁死亡等多种形式的调节性细胞死亡[4]-[8],且 4-MD 不仅具有抗肿瘤活性,还表现出抗炎、抗过敏、神经保护、抗寄生虫及酶抑制等多种药理作用,显示出多靶点药物开发潜力[9]-[11]。然而,4-MD 抗肿瘤作用的分子机制多样且复杂,不同肿瘤类型中的作用靶点和信号通路存在差异,目前尚未被完全阐明。因此,本文系统综述近年来国内外关于 4-MD 的药理作用、抗肿瘤效应及其相关分子机制的研究进展,旨在为其在临床治疗中的进一步开发与应用提供理论参考。

2. 4-MD 的化学结构与药理作用

2.1. 化学结构特征

4-MD 是从豆科黄檀属植物心材中分离纯化出的一种天然黄酮类化合物, 在多种黄檀属植物中均有分布, 包括降香(*Dalbergia odorifera*)、印度黄檀(*Dalbergia sissoo*)、交趾黄檀(*Dalbergia cochinchinensis*)以及缅甸黄檀(*Dalbergia cultrata*)等[2][9][10][12]。其化学结构属于新黄酮类化合物中的苯并醌衍生物, 化学名称为 2-[1-(4-羟基苯基)丙-2-烯基]-5-甲氧基环己-2,5-二烯-1,4-二酮。分子结构由三部分组成: 一个对位取代的苯环(B 环)、一个含有 α,β -不饱和酮结构的醌环(A 环), 以及一个连接两者的丙烯基侧链。这种独特的结构特征赋予了 4-MD 多重的生物活性, 尤其是 α,β -不饱和酮结构被认为是其与多种蛋白质靶点(如激酶、转录因子)发生迈克尔加成反应的关键活性基团[13]。

通过量子化学计算和振动光谱分析, 研究人员对 4-MD 的分子结构进行了深入研究。势能面扫描表明, 4-MD 存在三种主要构象(MD I、MD II 和 MD III), 其中 MD I 能量最低, 最为稳定。三种构象在几何结构上相似, 主要区别在于甲氧基、羟基、羰基以及苯环的相对取向[13]。前线分子轨道分析显示, 最高占据分子轨道(HOMO)主要定域在醌环和羰基上, 而最低未占分子轨道(LUMO)则主要分布在苯环上, HOMO-LUMO 能隙计算表明 MD II 的化学反应活性最高[13]。自然键轨道分析揭示, 4-MD 分子内部存在强烈的电子离域效应, 特别是氧原子的孤对电子与相邻 π 反键轨道之间的相互作用, 稳定化能量高达 39.97 kcal/mol, 这是维持分子结构稳定的重要因素[13]。分子静电势表面分析显示, 醌环上的两个羰基氧原子为最负电势区域, 是亲电反应的潜在作用位点; 而甲氧基和苯环上的氢原子则为正电势区域, 可能参与氢键相互作用[13]。

分子量约为 254.28, 呈黄色针状结晶, 易溶于有机溶剂如氯仿、乙酸乙酯、二甲基亚砜等, 在水中的溶解度较低, 这对其剂型设计和生物利用度提出了挑战。4-MD 具有光学活性, 天然来源的 4-MD 存在两种对映异构体: (R)-4-甲氧基黄檀醌和(S)-4-甲氧基黄檀醌, 其旋光方向与植物来源密切相关。例如, 从印度黄檀中分离的 4-MD 为 R 构型(右旋), 而从非洲黑檀(*Dalbergia melanoxylon*)中分离的则为 S 构型(左旋)[12]。通过不对称催化氢化反应, 以[Rh((S,S)-bdpp)(NBD)]ClO₄或[Rh((R,R)-bdpp)(NBD)]ClO₄为催化剂, 可在 80 bar 氢气压力下高效合成高光学纯度(ee 值可达 95%)的 4-MD 对映异构体[14]。

2.2. 药理作用

现代药理研究表明, 4-MD 不仅具有显著的抗肿瘤活性, 还具有多种其他药理作用。在抗过敏方面, 早期研究发现从降香心材中分离出的 4-MD 及其衍生物能抑制大鼠肥大细胞释放 β -葡萄糖醛酸酶和组胺, 其半数抑制浓度在 17~20 μ M 之间, 提示其可能通过稳定肥大细胞膜或干扰钙离子信号通路发挥作用[9]。

在抗炎方面, 4-MD 可通过抑制 NF- κ B 信号通路, 减少脂多糖刺激的巨噬细胞中一氧化氮(NO)、前列腺素 E2 (PGE2)及炎性细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的产生[4][9][15]。在口腔细胞模型中, 4-MD 同样能抑制脂多糖诱导的炎症反应, 并促进巨噬细胞向 M2 型抗炎表型极化, 同时降低牙龈成纤维细胞中 IL-6 和 IL-8 的表达, 显示出在口腔炎症性疾病中的潜在应用价值[11]。

在神经保护方面, 4-MD 可通过诱导血红素加氧酶-1(HO-1)的表达, 发挥对小胶质细胞的细胞保护作用, 对抗谷氨酸诱导的神经毒性, 这一效应与核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)核转位及 MAPK 通路(ERK、p38)的激活密切相关[5][16]。

在抗疟原虫方面, 从马达加斯加黄檀(*Dalbergia louvelii*)心材中分离出的 4-MD 及相关黄酮类化合物对恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)的氯喹耐药株 FcB1 具有抑制活性, 半数抑制浓度为 5.8 μ M, 与氯喹(0.13 μ M)相比活性稍弱但仍有进一步研究的价值[2]。其作用机制可能与干扰疟原虫的氧化还原平衡或

核酸代谢有关,但具体分子靶点尚待阐明。

在抗利什曼原虫方面,从缅甸黄檀(*Dalbergia cultrata*)中分离的 4-MD 对硕大利什曼原虫(*Leishmania major*)的鞭毛体具有显著抑制作用,半数抑制浓度为 2.6 μM ,且对 RAW264.7 巨噬细胞的细胞毒性较弱(IC_{50} 为 13 μM),显示出一定的选择性[12]。这为开发新型抗利什曼病药物提供了候选先导化合物。

在脲酶抑制方面,从毛茛属植物(*Ranunculus repens*)根部分离的 4-MD 对芽孢杆菌脲酶和刀豆脲酶均表现出抑制作用, IC_{50} 值分别为 59.72 μM 和 67.33 μM [17]。脲酶是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)的重要毒力因子,与胃溃疡和胃癌的发生密切相关,因此 4-MD 的脲酶抑制活性提示其在抗幽门螺杆菌感染方面可能具有潜在应用价值。

在癌症化学预防方面,4-MD 能够诱导醌还原酶(QR)的活性,其 CD 值为 2.2 μM ,化学预防指数为 59.7 [3]。醌还原酶是重要的 II 相解毒酶,能够将致癌性醌类化合物还原为无毒性的氢醌,从而发挥化学预防作用。这一发现表明 4-MD 不仅能够治疗已发生的肿瘤,还可能具有预防肿瘤发生的潜力。

值得注意的是,4-MD 对正常细胞(如原代皮层神经元、人外周血单个核细胞、RAW264.7 巨噬细胞)的毒性较低,在 30 μM 浓度下仍不引起显著的细胞活力下降,显示出良好的肿瘤选择性[4] [18] [19],这为其临床开发提供了重要的安全性基础。

3. 4-MD 的抗肿瘤作用

4-MD 的抗肿瘤作用并非孤立事件,其抗炎活性与抗肿瘤效应紧密交织,共同塑造了肿瘤微环境。慢性炎症是肿瘤发生和进展的重要驱动因素,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)常呈现促肿瘤的 M2 型极化,分泌 IL-6、TNF- α 等炎症因子,促进增殖、血管生成和免疫逃逸。4-MD 通过抑制 NF- κB 信号通路,减少这些炎症因子的产生,并诱导巨噬细胞向 M1 型抗炎表型转化,从而逆转免疫抑制微环境,增强抗肿瘤免疫应答。因此,4-MD 的直接细胞毒性作用与微环境重塑作用协同发力,构成了其广谱抗肿瘤活性的重要基础。以下按肿瘤类型分别阐述其具体作用机制。

在抗肿瘤方面,4-MD 可通过调控多种靶基因及相关信号通路,影响肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭能力,并调控细胞周期进程、自噬及铁死亡,从而抑制肿瘤进展。现有证据显示,其对骨肉瘤、神经系统、消化系统、呼吸系统及泌尿系统等多系统肿瘤均具有显著抑制作用(图 1)。

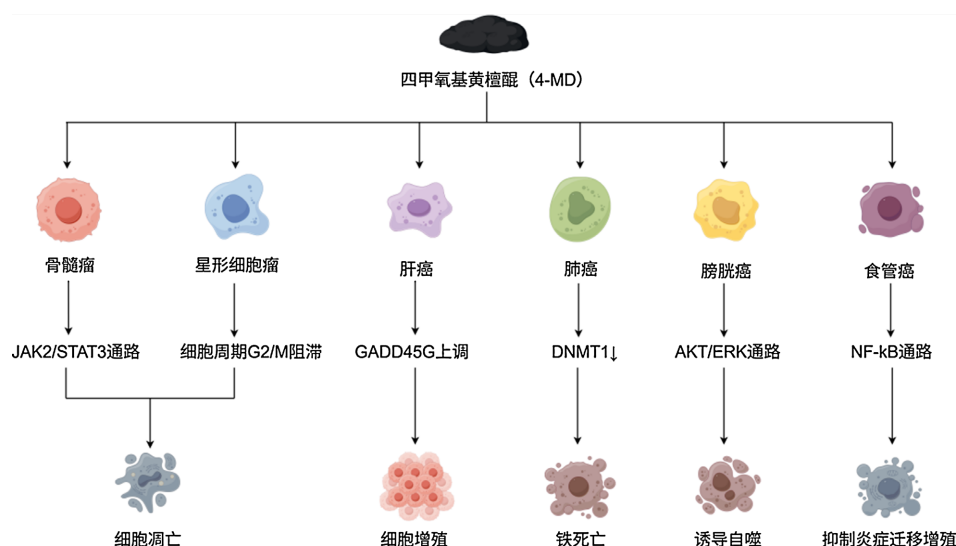


Figure 1. Antitumor effects of 4-methoxydalbergione (Figure prepared using Figdraw)

图 1. 4-甲氧基黄檀醌抗肿瘤作用(由 Figdraw 绘制)

3.1. 骨肉瘤

骨肉瘤是原发性骨恶性肿瘤中最常见的一种, 在儿童及青少年恶性肿瘤诊断中占比约为 60%, 其特征是侵袭性局部生长模式并具有高转移潜能[6] [20]。尽管手术联合化疗(如大剂量甲氨蝶呤、多柔比星、顺铂方案)显著改善了骨肉瘤的疗效, 但过去二十年患者的生存率并未得到明显提升, 转移性或复发性骨肉瘤的治疗仍是临床难题, 5 年生存率仍徘徊在 60%~70%左右[21]。研究首次报道了 4-MD 对骨肉瘤的抑制作用, 发现 4-MD 通过下调 JAK2/STAT3 通路, 抑制人类骨肉瘤细胞体外移植模型中的生长并诱导凋亡[7]。经 4-MD 处理后的 MG63 和 U-2 OS 细胞, 细胞增殖被明显抑制, 其半数抑制浓度在 24 小时约为 30 μM , 且呈浓度依赖性。细胞凋亡检测显示 Annexin V 阳性和 TUNEL 阳性细胞显著增多。机制研究方面, 4-MD 处理上调了促凋亡蛋白 cleaved caspase-3 和 cleaved PARP 的表达, 同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 和 Survivin 的表达。深入研究表明, 4-MD 通过抑制 JAK2 和 STAT3 的磷酸化水平, 阻断 STAT3 的核转位, 进而下调其下游靶基因的表达; 同时, 4-MD 还能抑制 MAPKs (ERK、JNK、p38) 和转录因子 CREB 的磷酸化, 并上调 PTEN(磷酸酶和张力蛋白同源物)的表达, 从而多途径协同发挥抗肿瘤效应。在裸鼠异种移植模型中, 4-MD (3 mg/kg 和 9 mg/kg, 每周两次腹腔注射, 持续 3 周)同样能显著抑制肿瘤生长, 肿瘤体积和重量均明显减小, 免疫组化分析显示肿瘤组织中 PCNA、Ki67、p-STAT3 和 Survivin 的表达显著降低[7]。这些结果首次在体内外证实了 4-MD 的抗骨肉瘤潜力, 并为靶向 JAK/STAT 通路治疗骨肉瘤提供了新的候选分子。值得注意的是, 骨肉瘤微环境中常存在高水平的炎性因子(如 IL-6), 它们通过激活 STAT3 促进肿瘤进展, 而 4-MD 同时抑制 STAT3 磷酸化和上游炎性信号, 可能从源头削弱炎症驱动的促癌循环。

3.2. 神经胶质瘤

胶质母细胞瘤是原发性脑肿瘤中最为常见的一种, 其中星形细胞瘤亚型占比约为 65%。这类肿瘤具有侵袭性生长的特性, 且患者总体生存期较短, 即使采用手术联合放化疗, 中位生存期也仅为 14~17 个月[22]。研究发现 4-MD 对 U87 和 U251 神经胶质瘤细胞具有显著的抑制作用[18]。其半数抑制浓度在 24 小时约为 12 μM , 远低于临床一线化疗药物替莫唑胺(其半数抑制浓度约为 90 μM), 显示出更强的抗肿瘤效力。机制上, 4-MD 可将 U87 细胞周期阻滞在 G2/M 期, 流式细胞术分析显示 G2/M 期细胞比例从对照组的约 12%上升至 10 μM 处理组的 43%。通过转录组测序分析发现, 4-MD 调控了包括 p53、TNF 和 MAPK 等在内的多条信号通路, 尤其是与细胞周期相关的基因如 CCNB1、CDK1 等表达发生显著下调, 从而诱导细胞凋亡。在裸鼠异种移植模型中, 4-MD (10 mg/kg 和 30 mg/kg, 每三天一次腹腔注射, 持续 27 天)同样能显著抑制肿瘤生长, 高剂量组肿瘤体积减少约 50%。值得注意的是, 该研究还通过液相色谱-质谱联用技术证实 4-MD 能够穿透血脑屏障, 给药 40 分钟后可在脑组织中检测到峰值浓度, 为其用于脑部肿瘤治疗提供了重要依据[18]。胶质瘤微环境中, 小胶质细胞和星形胶质细胞释放的 TNF- α 等炎性因子可促进肿瘤侵袭, 4-MD 抑制 TNF 信号通路, 可能同时削弱这种炎症驱动的恶性进展。

3.3. 神经母细胞瘤

神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体肿瘤, 起源于神经嵴祖细胞, 可发生于交感神经系统的任何部位, 以肾上腺髓质最为常见。该肿瘤具有高度异质性和治疗抵抗性, 尽管采用手术、化疗、放疗、自体干细胞移植、分化治疗及免疫治疗等多模式治疗, 高危组患者的预后仍然较差, 5 年生存率不足 50%, 亟需新的治疗策略[8] [23]。最新研究首次揭示了 4-MD 在神经母细胞瘤中的作用机制[4]。该研究以人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞为主要模型, 并验证了 SK-N-SH 和 MYCN 扩增的 BE(2)-C 细胞, 发现 4-MD 对三种细胞均具有显著的细胞毒性作用, 半数抑制浓度在 12~20 μM 范围内。

研究发现, 4-MD 以剂量和时间依赖性方式降低神经母细胞瘤细胞活力, 增加乳酸脱氢酶释放, 诱导细胞皱缩、突起消失和细胞脱落。重要的是, 4-MD 对原代皮层神经元毒性较低, 在 30 μM 浓度下仍未引起显著的细胞活力下降, 显示出良好的肿瘤选择性[4]。

机制研究表明, 4-MD 通过诱导活性氧爆发, 激活多条下游信号通路。在凋亡诱导方面, 4-MD 激活 MAPK 家族成员(ERK、p38、JNK), 导致线粒体膜电位丧失、细胞色素 c 从线粒体释放至胞浆、caspase-3 活化、PARP 和 α -spectrin 裂解, caspase 抑制剂 Z-VAD-FMK 部分逆转细胞死亡, 证实凋亡的参与。在自噬诱导方面, 4-MD 增加 LC3-II/LC3-I 比例(从对照组的 0.2 上升至 20 μM 处理组的 1.8)、LC3 puncta 形成、酸性囊泡细胞器积累, 上调 ATG5 和 Beclin-1, 下调 p62。机制上, 4-MD 通过活性氧激活 AMPK, 进而磷酸化 Raptor, 抑制 mTORC1 (p-S6K $\downarrow$), 并调控 ULK1 磷酸化(Ser317 $\uparrow$, Ser757 $\downarrow$), 启动自噬。使用特异性抑制剂发现, ERK 和 p38 主要介导凋亡(其抑制剂 PD98059 和 SB203580 显著减少 PARP 裂解), 而 p38 和 JNK 主要介导自噬(其抑制剂 SB203580 和 SP600125 显著减少 LC3-II 积累), 这表明活性氧-MAPK 轴是协调不同死亡方式的关键节点。自噬抑制剂 3-MA 和巴弗洛霉素 A1 部分恢复细胞活力, 但不影响 caspase-3 活化, 提示自噬本身是一种独立的促死亡机制, 而非保护性反应, 这与许多肿瘤中自噬作为生存机制的现象不同。此外, Na^+/K^+ -ATP 酶抑制剂哇巴因部分逆转 4-MD 的细胞毒性, 并减少 LC3-II 积累, 提示 4-MD 诱导了 Na^+/K^+ -ATP 酶依赖性自噬性细胞死亡(autosis), 哇巴因还抑制了 4-MD 诱导的 ERK 和 JNK 磷酸化, 表明 JNK 可能参与 autosis 的调控[4]。综上, 4-MD 在神经母细胞瘤中通过活性氧-MAPK-AMPK/mTOR/ULK1 轴同时激活凋亡、自噬和 autosis, 多种死亡途径协同作用, 有望克服肿瘤异质性和耐药性。

3.4. 肝癌

肝癌是全球范围内发病率和死亡率均居高位的消化道恶性肿瘤之一, 尤其在东亚和非洲地区高发, 每年新发病例约 90 万, 死亡病例约 83 万[24]。目前, 尽管手术切除、化疗、免疫治疗及靶向治疗(如索拉非尼、仑伐替尼)等多种手段已广泛用于肝细胞癌患者的治疗, 并在一定程度上延长了患者生存期, 但其 5 年总体生存率仍不理想, 主要归因于诊断较晚、肿瘤异质性和获得性耐药[25][26]。研究发现, 4-MD 能显著抑制人肝癌细胞(SK-HEP-1 和 HuH-7)的增殖、迁移, 并诱导其凋亡[27][28]。对于 SK-HEP-1 细胞, 4-MD 处理 24、48、72 小时的半数抑制浓度分别为 42.09、29.33 和 13.38 μM ; 对于 HuH-7 细胞, 则分别为 31.16、22.83 和 13.95 μM 。通过转录组测序和实时定量 PCR 验证发现, 4-MD 能够上调 GADD45G 的 mRNA 表达, 上调倍数可达 3~5 倍。GADD45G 是一个重要的抑癌基因, 在肝癌中因启动子甲基化而低表达。通过短发夹 RNA 沉默 GADD45G 的表达后, 4-MD 抑制肝癌细胞增殖、迁移和促进凋亡的作用被部分逆转, 从而证实了 4-MD 通过上调 GADD45G 发挥抗肝癌效应[27]。另一项生物信息学分析与体内实验进一步证实, GADD45G 在肝癌组织中低表达且与不良预后相关, 而 4-MD 处理能显著上调裸鼠移植瘤中 GADD45G 的表达(高剂量组上调约 2.5 倍), 抑制肿瘤生长, 高剂量组肿瘤体积减少约 40%, 肿瘤重量减少约 70% [28]。这些发现不仅揭示了 4-MD 的新靶点, 也为恢复抑癌基因表达治疗肝癌提供了新思路。肝癌常伴随慢性肝炎背景, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 介导的炎症信号持续活跃, 4-MD 通过抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 可降低炎症因子水平, 可能间接减轻肝损伤驱动的促癌环境, 与直接上调 GADD45G 形成互补。

3.5. 肺癌

肺癌是全球范围内最为常见的恶性肿瘤之一, 且肺癌的死亡病例数位于癌症死亡人数之首, 占总体癌症死亡的 18.7% [1]。其中, 非小细胞肺癌是最常见的肺癌类型, 约占 85%, 其特点是发病率和死亡率高, 且易发生远处转移, 5 年生存率不足 20%。研究发现, 4-MD 对肺癌 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭

具有显著的抑制作用,且呈浓度依赖性,处理 24 小时的半数抑制浓度为 83.05 μM [29]。机制研究表明,4-MD 能够诱导肺癌细胞发生铁死亡,这是一种铁依赖性的程序性细胞死亡形式,表现为脂质活性氧水平升高(约 3 倍)、丙二醛含量增加(约 2.5 倍)和 Fe^{2+} 水平升高(约 2 倍),线粒体皱缩(嵴减少、膜密度增加),以及铁死亡关键蛋白 ACSL4 的上调(约 2 倍)。进一步研究发现,4-MD 可直接与 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)结合,分子对接显示结合能为-5.9 kcal/mol,抑制其表达,进而下调溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)的表达,从而诱导铁死亡。过表达 DNMT1 可部分逆转 4-MD 的抗肿瘤和促铁死亡效应。在裸鼠异种移植模型中,4-MD (10 mg/kg 和 30 mg/kg, 每三天一次腹腔注射,持续 3 周)同样能抑制肿瘤生长,高剂量组肿瘤体积减少约 40%,肿瘤重量减少约 60%,普鲁士蓝染色显示肿瘤组织中铁沉积增加,免疫组化显示 Ki-67 表达降低[29]。这是首次揭示 4-MD 通过诱导铁死亡发挥抗肿瘤作用的研究,拓展了对其作用机制的认识。肺癌微环境中,炎性细胞释放的 $\text{TNF-}\alpha$ 可诱导 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 活化,促进 SLC7A11 表达,从而抵抗铁死亡;4-MD 抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的同时直接抑制 DNMT1,从转录和表观遗传两个层面协同下调 SLC7A11/GPX4,打破这种抵抗。

3.6. 膀胱癌

膀胱癌是全球泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一,男性发病率约为女性的 3~4 倍,其中尿路上皮癌占 90%以上[30]。肌层浸润性膀胱癌的 5 年生存率较低,且对化疗易产生耐药。研究发现,4-MD 对膀胱癌 J82 和 UMUC3 细胞的抑制作用[19]。对于 J82 细胞,4-MD 处理 72 小时的半数抑制浓度为 8.17 μM ;对于 UMUC3 细胞,则为 14.50 μM 。4-MD 能浓度依赖性地抑制细胞增殖、克隆形成、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡,20 μM 处理组凋亡率可达 30%~40%。机制研究发现,4-MD 能诱导膀胱癌细胞发生自噬,表现为 LC3-II/LC3-I 比例从对照组的 0.3 上升至 20 μM 处理组的 1.5,Beclin-1 表达上调约 2 倍。同时,4-MD 能抑制 AKT 和 ERK 的磷酸化水平,p-AKT 和 p-ERK 分别下降约 60%和 70%。使用自噬抑制剂氯喹或 AKT 激动剂 SC79 均可部分拮抗 4-MD 的抗肿瘤效应,证实了 4-MD 通过抑制 AKT/ERK 通路并诱导自噬来发挥其对膀胱癌的抑制作用[19]。这一研究为膀胱癌的治疗提供了新的候选药物。

3.7. 食管癌

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,尤其在亚洲地区高发,鳞状细胞癌是其主要病理类型,5 年生存率约为 20% [31]。研究发现,4-MD 能显著抑制食管癌 ECA-109 和 KYSE-150 细胞的增殖和迁移[32]。对于 ECA-109 细胞,4-MD 处理 24 小时的半数抑制浓度为 15.79 μM 。机制上,4-MD 能下调炎性细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和 PGE_2 的水平(分别下降约 60%和 50%),并抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号通路的活化,表现为 p-I $\kappa\text{B}\alpha$ 和 p-p65 表达显著降低。使用脂多糖激活 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 后,4-MD 的抗肿瘤和抗炎作用被部分逆转,表明 4-MD 通过失活 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 通路来抑制食管癌进展[32]。该研究直接证明了 4-MD 的抗炎活性是其抗肿瘤效应的关键组成部分,而非独立的平行作用,验证了整合讨论的必要性。

3.8. 皮肤鳞状细胞癌

皮肤鳞状细胞癌是非黑色素瘤皮肤癌中第二常见的类型,其发病率在全球范围内呈上升趋势,约占所有皮肤癌的 20%。紫外线照射是其最主要的致病因素,慢性炎症和免疫抑制也是重要的危险因素。手术切除是主要治疗手段,但对于晚期或转移性患者,需要有效的全身治疗方案。最新研究发现,降香黄酮提取物对皮肤鳞状细胞癌具有抗增殖和促凋亡作用[33]。其中 4-MD 作为主要活性成分之一,可通过激活线粒体凋亡通路,上调促凋亡蛋白 Bax (约 2 倍),下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 (约 50%),并激活 caspase-3,诱导皮肤鳞状细胞癌细胞凋亡,凋亡率可达 30%以上。此外,4-MD 还可抑制皮肤鳞状细胞癌细胞的迁移

能力,可能与调控上皮-间质转化相关蛋白如 E-cadherin 上调和 N-cadherin 下调有关[33]。这些研究为 4-MD 在皮肤鳞状细胞癌治疗中的应用提供了初步依据。

4. 4-MD 成药性面临的挑战与对策

尽管 4-MD 在体外和体内研究中展现出令人瞩目的抗肿瘤潜力,但将其转化为临床可用药物仍面临诸多挑战。本节系统梳理现有的药代动力学和毒理学数据,探讨改善其成药性的递送策略,并与临床现有药物进行客观比较,为其未来开发定位提供参考。

4.1. 药代动力学与毒理学数据现状

目前关于 4-MD 的系统药代动力学(PK)研究极为有限。已有研究证实,4-MD 能够穿透血脑屏障,在小鼠腹腔注射后 40 分钟脑组织中出现峰值浓度,这为其治疗脑部肿瘤提供了有利条件[19]。然而,其整体吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特征尚未被充分阐明。已知 4-MD 为疏水性分子(logP 估算约 2.5~3.0),水溶性差(在水中溶解度极低),口服生物利用度可能受限于首过效应和肠道吸收障碍。现有动物实验均采用腹腔注射给药[7] [18] [28] [29],这绕过了口服吸收屏障,但临床中腹腔注射的依从性和可行性受限。关于代谢途径,目前尚无 4-MD 的体内代谢产物鉴定报告,其是否经细胞色素 P450 酶系氧化、葡萄糖醛酸化或硫酸化尚不清楚,这直接影响其半衰期和清除率。

在毒理学方面,现有研究主要关注 4-MD 对正常细胞的体外毒性。结果显示,其对原代皮层神经元、人外周血单个核细胞(PBMCs)和 RAW264.7 巨噬细胞的毒性较低,在 30 μM 浓度下细胞活力未见显著下降[4] [18] [19]。但缺乏对心肌、肝、肾等关键器官来源的正常细胞系的系统毒性评估,更缺乏符合 GLP 规范的长期(>28 天)重复给药毒性研究和遗传毒性、生殖毒性数据。体内实验中,短期(3~4 周)腹腔注射给药后,裸鼠未见明显体重下降或行为异常[7] [18] [28] [29],但未进行详细的组织病理学检查。因此,目前的安全性数据远不足以支撑临床转化。

4.2. 改善成药性的药物递送策略

针对上述药代缺陷,研究者可从制剂创新角度寻求突破。纳米递送系统是提高疏水性药物溶解度和生物利用度的主流策略,例如将 4-MD 包载于 PLGA 纳米粒、脂质体或聚合物胶束中,既能改善水分散性,又能借助 EPR 效应实现被动肿瘤靶向,若再偶联转铁蛋白等靶向配体,还有望增强血脑屏障穿透能力。前药设计则从分子层面入手,利用 4-MD 的酚羟基或羰基制备磷酸酯或氨基酸酯衍生物,提高水溶性的同时,借助肿瘤微环境中高表达的特定酶(如酯酶、磷酸酶)实现定点释放,从而降低全身暴露。此外,与环糊精形成包合物或共晶等增溶技术,虽不能改变其代谢命运,但足以支撑口服制剂的初步开发。对于某些浅表或局限病灶,局部给药(如瘤内注射、透皮贴剂)可绕过全身药代限制,直接提高病灶药物浓度,也是值得探索的可行路径。

4.3. 与临床现有药物的效力与安全性比较

将 4-MD 与各适应症的标准治疗药物进行客观比较,有助于明确其开发定位。在神经胶质瘤领域,一线药物替莫唑胺对 U87 细胞的体外 IC_{50} 约为 90 μM ,而 4-MD 约为 12 μM ,显示更强的直接杀伤效力,且具备穿透血脑屏障的能力,但替莫唑胺拥有成熟的口服制剂和丰富的临床药代数据,而 4-MD 在这方面差距悬殊。在肝癌中,索拉非尼的 IC_{50} 通常处于 5~15 μM 区间,4-MD (约 22~42 μM)效力相对偏弱,但其上调 GADD45G 的独特机制使之与索拉非尼可能形成互补,联合用药值得探索。骨肉瘤化疗药多柔比星的 IC_{50} 可低至纳摩尔级,4-MD (约 30 μM)明显不及,但后者靶向 JAK/STAT 通路,可能对多柔比星耐药株有效,宜定位为二线或辅助治疗。神经母细胞瘤中,4-MD 的作用机制(多死亡途径协同)与现有维

甲酸或抗 GD2 抗体完全不同,对高危耐药患者可能具备独特价值。安全性方面,4-MD 在体外对正常细胞毒性较低,这是其相较于传统化疗药物的突出优势,但这一优势能否在体内维持,尚需严格的毒理学验证。综合来看,4-MD 不应寻求直接替代一线强效化疗药,而应聚焦于现有疗法失败或标准治疗匮乏的难治性肿瘤(如复发胶质母细胞瘤、高危神经母细胞瘤),并通过制剂改良和联合用药策略来扬长避短。

5. 小结与展望

综上所述,4-MD 作为一种天然黄酮类化合物,其化学结构中的 α,β -不饱和酮部分是其与多种蛋白质靶点相互作用的关键活性基团,这一结构特征赋予了 4-MD 多靶点调控的生物活性基础。量子化学计算和振动光谱分析揭示了 4-MD 存在多种构象,其中 MD I 最为稳定,而 MD II 具有最高的化学反应活性,这为理解其生物活性的构效关系提供了理论依据。除了具有抗炎、抗过敏等药理作用外,4-MD 还展现出广谱且显著的抗肿瘤活性,其作用涉及对多种信号通路的精细调控和对多种细胞死亡方式的协同激活,形成了复杂而精密的抗肿瘤网络。这些药理作用,尤其是抗炎和免疫调节,可能与其抗肿瘤活性协同发挥效应。

从信号通路层面来看,4-MD 的作用机制呈现出多通路交叉调控的特点,不同肿瘤类型中 4-MD 的主要作用靶点存在差异,体现了其作用的多样性和适应性。在骨肉瘤中,4-MD 主要靶向 JAK2/STAT3 通路,通过抑制 JAK2 磷酸化阻断 STAT3 核转位,进而下调其下游靶基因 Bcl-xL 和 Survivin,促进凋亡;同时,4-MD 还能抑制 MAPKs 和 CREB 的磷酸化,上调 PTEN 表达,进一步增强了其抗肿瘤效果[7]。在神经胶质瘤中,4-MD 通过诱导 G2/M 期细胞周期阻滞发挥作用,其转录组分析显示 p53、TNF 和 MAPK 等多条通路参与了这一过程,与细胞周期相关的基因如 CCNB1、CDK1 等表达显著下调[18]。在肝癌中,4-MD 通过上调抑癌基因 GADD45G 的表达发挥抗肿瘤作用,这一发现为恢复抑癌基因功能治疗肝癌提供了新思路,也提示 4-MD 可能具有表观遗传调控的潜力[27][28]。在肺癌中,4-MD 首次被证实通过表观遗传调控诱导铁死亡,其可直接结合并抑制 DNMT1,导致 SLC7A11 和 GPX4 表达下调,从而引发脂质过氧化物积累和细胞死亡,揭示了 4-MD 在诱导非凋亡性程序性细胞死亡方面的独特作用[29]。在膀胱癌中,4-MD 通过抑制 AKT/ERK 通路解除其对自噬的抑制,诱导自噬性细胞死亡,而自噬在此处起促死亡作用而非保护性反应[19]。在食管癌中,4-MD 通过抑制 NF- κ B 通路减少炎症因子和促增殖蛋白的表达,发挥抗炎和抗肿瘤的双重作用[32]。在神经母细胞瘤中,4-MD 的作用机制最为复杂,其通过活性氧激活 MAPK 家族(ERK、p38、JNK),进而分别调控凋亡(ERK/p38)和自噬(p38/JNK),同时通过活性氧-AMPK-mTOR/ULK1 轴进一步放大自噬信号,并诱导 Na⁺/K⁺-ATP 酶依赖性的 autosis,实现了多种死亡方式的协同激活[4]。这种信号通路的差异化调控和死亡方式的协同作用,使得 4-MD 能够有效应对肿瘤细胞的异质性和适应性。

从细胞死亡模式来看,4-MD 的独特性在于其能同时激活多种细胞死亡方式,这些方式之间既独立又协同,形成了多层次的抗肿瘤防线。凋亡通过线粒体通路和死亡受体通路激活 caspase 级联反应,是经典的程序性细胞死亡方式;自噬通过 AMPK/mTOR/ULK1 轴诱导自噬流,在神经母细胞瘤中自噬本身起促死亡作用,而非保护性反应,这与传统认知中自噬作为生存机制的观点不同;铁死亡通过抑制 DNMT1-SLC7A11-GPX4 轴导致脂质过氧化物积累,是近年来发现的非凋亡性死亡方式;autosis 则通过 Na⁺/K⁺-ATP 酶依赖性途径诱导独特的自噬性细胞死亡。这种多模式死亡协同作用的意义在于:当肿瘤细胞对某一种死亡方式(如凋亡)产生耐药时,其他死亡方式(如自噬、铁死亡)仍可有效清除细胞,从而有望克服肿瘤的异质性和耐药性,为治疗耐药性肿瘤提供了新的策略。

此外,4-MD 还可通过其抗炎活性改善肿瘤微环境。通过抑制 NF- κ B 通路,4-MD 减少炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6)的产生,可能影响肿瘤相关巨噬细胞的极化状态,将其从促肿瘤的 M2 型向抗肿瘤的 M1

型转化[11]。这种对肿瘤微环境的调节可间接增强抗肿瘤免疫,与直接杀伤肿瘤细胞的作用形成协同效应。

4-MD 的其他生物活性也值得关注。其抗疟原虫活性($IC_{50} = 5.8 \mu M$) [2] [4]和抗利什曼原虫活性($IC_{50} = 2.6 \mu M$) [12]表明, 4-MD 可能具有广谱的抗寄生虫作用, 这为开发新型抗寄生虫药物提供了先导化合物。其脲酶抑制活性[17]提示在抗幽门螺杆菌感染方面可能具有应用价值。其诱导醌还原酶的作用[3]则表明 4-MD 可能具有癌症化学预防的潜力, 不仅能够治疗已发生的肿瘤, 还可能预防肿瘤的发生。

尽管当前关于 4-MD 的研究已较为广泛, 但其抗肿瘤应用仍存在若干局限与挑战。关于组织特异性与选择性毒性, 现有研究提示其对神经元相对安全[4], 对其他正常细胞(如巨噬细胞)的毒性也较低[12], 但对其他正常组织(如心肌、肝、肾)的毒性需系统评估, 需要开展更全面的正常细胞毒性筛查和动物体内的组织分布研究。关于联合用药策略, 4-MD 能否与常规化疗药物、靶向药物或免疫检查点抑制剂联合应用, 以增强疗效、减少耐药并降低毒副反应, 是未来研究的重点方向, 其在神经母细胞瘤中同时激活多种死亡途径的特性, 提示其可能特别适用于克服单一疗法耐药[4]。关于临床前药代动力学与毒理学, 关于 4-MD 的药代动力学(吸收、分布、代谢、排泄)、体内代谢产物鉴定、长期毒性及安全性评价的研究仍然较少, 这严重制约了其临床转化, 目前仅有少量短期体内实验报道[7] [18] [28] [29], 需开展更多符合 GLP 规范的长期毒理学研究。关于生物利用度与剂型设计, 尽管已有研究证实其可穿透血脑屏障[18], 但其整体生物利用度可能较低, 因为多数黄酮类化合物存在水溶性差、首过效应强的问题, 最佳给药途径(口服、静脉注射、腹腔注射等)和新型剂型设计(如纳米脂质体、聚合物胶束、磷脂复合物)需进一步探索, 以提高其生物利用度和肿瘤靶向性。关于分子靶点的深入验证, 虽然已发现 4-MD 可与 DNMT1 直接结合[29], 但与其他潜在靶点(如 GADD45G 的上游调控因子、JAK 激酶等)的直接相互作用尚需通过表面等离子体共振、细胞热移位分析、微量热泳动等技术进行验证, 以明确其作用机制。关于构效关系研究, 4-MD 存在两种对映异构体, 目前尚未见关于 R 型和 S 型 4-MD 在抗肿瘤活性方面的比较研究, 这可能是未来研究的重要方向。此外, 如第 4 节所述, 成药性数据的匮乏和制剂技术瓶颈是制约其临床转化的核心障碍, 未来应优先开展规范的 PK 和毒理学研究, 并积极探索纳米制剂或前药策略, 以突破其物理化学和生物学局限。

总之, 4-MD 作为一种具有多靶点药理活性的天然分子, 通过调控多条信号通路、激活多种死亡模式, 在肿瘤治疗领域展现出巨大潜力。同时, 其抗寄生虫、抑制脲酶、诱导醌还原酶等多重生物活性也提示其可能具有更广泛的药用价值。未来需要通过更深入的基础研究阐明其作用机制和组织特异性, 积极开展规范的临床前药理学与安全性评价, 并探索其与现有疗法的联合应用策略, 以推动其成为肿瘤治疗的新选择或辅助手段。

致 谢

本研究得到了国家级大学生创新创业训练计划(项目编号: S202312214007, S202512214020)的资助, 在此表示衷心感谢。感谢湖南医药学院医学检验学院为本研究提供的平台支持与实验条件保障。特别感谢指导教师老师在课题设计、论文撰写与修改过程中给予的悉心指导与宝贵建议, 感谢课题组同学在文献调研与数据整理中的辛勤付出。此外, 本文参考并引用了国内外多位学者的研究成果与文献资料, 感谢所有原作者的知识贡献与学术启迪, 部分图片引用自 Figdraw 绘图平台, 一并致以诚挚谢意。最后, 感谢所有对本文提出修改意见和帮助的同行专家与审稿人。

基金项目

国家级大学生创新创业训练计划: 4-甲氧基黄檀醌介导铁死亡抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖

(S202312214007), 省级大学生创新创业训练项目: 杨梅素诱导铁死亡抑制神经母细胞瘤 Neuro-28 细胞增殖的分子机制(S202512214020)。

参考文献

- [1] 曹梦迪, 陈万青. GLOBOCAN 2022 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(6): 1-5.
- [2] Beldjoudi, N., Mambu, L., Labaied, M., Grellier, P., Ramanitrahambola, D., Rasoanaivo, P., *et al.* (2003) Flavonoids from *Dalbergia louvelii* and Their Antiplasmodial Activity. *Journal of Natural Products*, **66**, 1447-1450. <https://doi.org/10.1021/np030008x>
- [3] Yin, H., Lee, B., Kim, Y., Sohn, D. and Lee, B. (2004) Induction of the Anticarcinogenic Marker Enzyme, Quinone Reductase, by *Dalbergiae Lignum*. *Archives of Pharmacal Research*, **27**, 919-922. <https://doi.org/10.1007/bf02975844>
- [4] Bastola, T., An, R., Yoon, C., Oh, H. and Seo, J. (2026) 4-Methoxydalbergione Induces Dual Activation of Apoptosis and Autophagy-Dependent Cell Death via ROS-MAPK Signaling in Human Neuroblastoma Cells. *Cells*, **15**, Article No. 431. <https://doi.org/10.3390/cells15050431>
- [5] Funakoshi-Tago, M., Ohsawa, K., Ishikawa, T., Nakamura, F., Ueda, F., Narukawa, Y., *et al.* (2016) Inhibitory Effects of Flavonoids Extracted from Nepalese Propolis on the LPS Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **40**, 550-560. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.10.008>
- [6] Bielack, S.S., Kempf-Bielack, B., Delling, G., Exner, G.U., Flege, S., Helmke, K., *et al.* (2002) Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk: An Analysis of 1,702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 776-790. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.20.3.776>
- [7] Park, K., Yun, H., Quang, T., Oh, H., Lee, D., Auh, Q., *et al.* (2016) 4-Methoxydalbergione Suppresses Growth and Induces Apoptosis in Human Osteosarcoma Cells *in Vitro* and *in Vivo* Xenograft Model through Down-Regulation of the JAK2/STAT3 Pathway. *Oncotarget*, **7**, 6960-6971. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6873>
- [8] Sainero-Alcolado, L., Sjöberg Bexelius, T., Santopolo, G., Yuan, Y., Liaño-Pons, J. and Arsenian-Henriksson, M. (2024) Defining Neuroblastoma: From Origin to Precision Medicine. *Neuro-Oncology*, **26**, 2174-2192. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae152>
- [9] Chan, S., Chang, Y., Wang, J., Chen, S. and Kuo, S. (1998) Three New Flavonoids and Antiallergic, Anti-Inflammatory Constituents from the Heartwood of *Dalbergia odorifera*. *Planta Medica*, **64**, 153-158. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957394>
- [10] 李然, 林励, 祁龙凯, 等. HPLC 法测定印度黄檀中黄檀素等 3 种成分含量[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(1): 51-54.
- [11] Shao, F., Panahipour, L., Omerbasic, A., Tang, F. and Gruber, R. (2022) Dalbergiones Lower the Inflammatory Response in Oral Cells *in Vitro*. *Clinical Oral Investigations*, **26**, 5419-5428. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04509-7>
- [12] Mori-Yasumoto, K., Hashimoto, Y., Agatsuma, Y., Fuchino, H., Yasumoto, K., Shiota, O., *et al.* (2020) Leishmanicidal Phenolic Compounds Derived from *Dalbergia cultrata*. *Natural Product Research*, **35**, 4907-4915. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1744140>
- [13] Shweta, Khan, E., Prajapati, P., Tandon, P., Bharti, P., Kumar, P., *et al.* (2019) Structural Reactivity Analyses of a Neoflavonoid 4-Methoxydalbergione Using Vibrational Spectroscopy and Quantum Chemical Calculations. *Journal of Molecular Structure*, **1175**, 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.07.075>
- [14] Bissel, P., Nazih, A., Sablong, R. and Lepoittevin, J. (1999) Stereoselective Synthesis of (r)- and (s)-4-Methoxydalbergione via Asymmetric Catalytic Hydrogenation. *Organic Letters*, **1**, 1283-1285. <https://doi.org/10.1021/ol990961m>
- [15] Lee, D., Kim, K., Ko, W., Li, B., Keo, S., Jeong, G., *et al.* (2014) The Neoflavonoid Latifolin Isolated from MeOH Extract of *Dalbergia odorifera* Attenuates Inflammatory Responses by Inhibiting NF- κ B Activation via Nrf2-Mediated Heme Oxygenase-1 Expression. *Phytotherapy Research*, **28**, 1216-1223. <https://doi.org/10.1002/ptr.5119>
- [16] An, R., Jeong, G. and Kim, Y. (2008) Flavonoids from the Heartwood of *Dalbergia odorifera* and Their Protective Effect on Glutamate-Induced Oxidative Injury in HT22 Cells. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **56**, 1722-1724. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.1722>
- [17] Khan, W.N., Lodhi, M.A., Ali, I., Azhar-Ul-Haq, Malik, A., Bilal, S., *et al.* (2006) New Natural Urease Inhibitors from *Ranunculus repens*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **21**, 17-19. <https://doi.org/10.1080/14756360500319210>
- [18] Li, R., Xu, C., Shen, J., Ren, Q., Chen, D., Lin, M., *et al.* (2020) 4-Methoxydalbergione Is a Potent Inhibitor of Human Astrogloma U87 Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 1507-1515. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00560-w>

- [19] Du, H., Tao, T., Xu, S., Xu, C., Li, S., Su, Q., *et al.* (2022) 4-Methoxydalbergione Inhibits Bladder Cancer Cell Growth via Inducing Autophagy and Inhibiting Akt/ERK Signaling Pathway. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 789658. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.789658>
- [20] Gelberg, K., Fitzgerald, E., Hwang, S. and Dubrow, R. (1997) Growth and Development and Other Risk Factors for Osteosarcoma in Children and Young Adults. *International Journal of Epidemiology*, **26**, 272-278. <https://doi.org/10.1093/ije/26.2.272>
- [21] Sung, L., Anderson, J.R., Donaldson, S.S., Spunt, S.L., Crist, W.M. and Pappo, A.S. (2004) Late Events Occurring Five Years or More after Successful Therapy for Childhood Rhabdomyosarcoma: A Report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *European Journal of Cancer*, **40**, 1878-1885. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.04.005>
- [22] Gao, J., Wang, Z., Liu, H., Wang, L. and Huang, G. (2015) Liposome Encapsulated of Temozolomide for the Treatment of Glioma Tumor: Preparation, Characterization and Evaluation. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **9**, 205-212. <https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01016>
- [23] Bagatell, R., DuBois, S.G., Naranjo, A., Belle, J., Goldsmith, K.C., Park, J.R., *et al.* (2023) Children's Oncology Group's 2023 Blueprint for Research: Neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, **70**, e30572. <https://doi.org/10.1002/pbc.30572>
- [24] 陈建国, 张永辉, 陆建华, 等. 中国肝癌预防与筛检工作实践及防控挑战[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(11): 836-847.
- [25] Yang, L., Wang, Q., Cui, T., Huang, J. and Jin, H. (2021) Reporting and Performance of Hepatocellular Carcinoma Risk Prediction Models: Based on TRIPOD Statement and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 9996358. <https://doi.org/10.1155/2021/9996358>
- [26] Liu, Q., Gao, P., Li, Q., Xu, C., Qu, K. and Zhang, J. (2021) Long Non-Coding RNA SNHG16 as a Potential Biomarker in Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **100**, e27178. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027178>
- [27] Zeng, L., Qin, Y., Lu, X., Fang, X., Huang, J., Yu, C., *et al.* (2023) 4-Methoxydalbergione Elicits Anticancer Effects by Upregulation of GADD45G in Human Liver Cancer Cells. *Journal of Healthcare Engineering*, **2023**, Article ID: 6710880. <https://doi.org/10.1155/2023/6710880>
- [28] Zeng, L., Qin, Y., Lu, X., Feng, Z. and Fang, X. (2023) Identify GADD45G as a Potential Target of 4-Methoxydalbergione in Treatment of Liver Cancer: Bioinformatics Analysis and *in Vivo* Experiment. *World Journal of Surgical Oncology*, **21**, Article No. 324. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03214-3>
- [29] Fan, J., Lin, H., Luo, J. and Chen, L. (2024) 4-Methoxydalbergione Inhibits the Tumorigenesis and Metastasis of Lung Cancer through Promoting Ferroptosis via the DNMT1/System Xc-/GPX4 Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **31**, Article No. 19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13384>
- [30] Sanli, O., Dobruch, J., Knowles, M.A., Burger, M., Alemozaffar, M., Nielsen, M.E., *et al.* (2017) Bladder Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>
- [31] Sugiyama, H., Di Carlo, V., Matsuda, T., Coleman, M.P. and Allemani, C. (2026) Trends in Survival for Cancer Patients Diagnosed during 2000-14 in Japan: Detailed Analysis of Individual Data from Population-Based Cancer Registries (CONCORD-3). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **56**, i1-i2. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaf212>
- [32] Li, M., Xiao, Y., Liu, P., Wei, L., Zhang, T., Xiang, Z., *et al.* (2023) 4-Methoxydalbergione Inhibits Esophageal Carcinoma Cell Proliferation and Migration by Inactivating NF- κ B. *Oncology Reports*, **49**, Article No. 42. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8479>
- [33] Xu, Y., Wang, X., Gao, Y., Guo, Y., Fang, Z., Liu, S., *et al.* (2026) Antiproliferative and Proapoptotic Effects of *Dalbergia odorifera* Flavonoids in cSCC. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 1-17. <https://doi.org/10.1080/15569527.2026.2635424>