

探讨中药单体冬凌草甲素对肺恶性肿瘤的影响

蒲菊芳

成都中医药大学附属医院呼吸内科, 四川 成都

收稿日期: 2024年5月13日; 录用日期: 2024年6月19日; 发布日期: 2024年6月28日

摘要

冬凌草甲素属于对映-贝壳杉烷型四环二萜类, 是冬凌草的干燥地上部分提取物, 具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化的作用。肺癌在全球癌症发病中占首位, 位于男性发病率的第一位, 女性肺癌的发病率仅次于乳腺癌居于第二。据统计, 全球每年有130万人死于肺癌, 我国肺癌发病率及死亡率, 无论在农村还是城市, 均位于第一位。目前肺癌的治疗方式包括手术治疗、化学治疗、免疫治疗和靶向治疗等, 存在包括免疫损伤、骨髓抑制、脱发和厌食等一系列的副作用, 对一些无法耐受手术及放化疗等抗肿瘤治疗手段的肺恶性肿瘤患者来说无疑是一种挑战。许多研究都证实了冬凌草甲素在抗肿瘤的治疗中有其明显药理作用以及在临床上也有广阔前景, 且基本无毒副作用。本文对国内外冬凌草甲素相关文献进行查阅, 探讨冬凌草甲素对肺恶性肿瘤的影响, 以期治疗肺恶性肿瘤提供新思路。

关键词

冬凌草甲素, 肺恶性肿瘤, 中药单体

To Explore the Effect of Chinese Medicine Monomer Oridonin on Lung Malignant Tumor

Jufang Pu

Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: May 13th, 2024; accepted: Jun. 19th, 2024; published: Jun. 28th, 2024

Abstract

Oridonin belongs to enantio-kaurane type tetracyclic diterpenoids. It is the dried aboveground

part extract of *Rabdosia rubesdoides*, which has antibacterial, anti-inflammatory, anti-tumor, anti-virus and anti-oxidation effects. Lung cancer is the most common cancer in the world. It is the most common cancer in men and the second most common cancer in women. According to statistics, each year, 1.3 million people died of lung cancer, lung cancer incidence and mortality in China, in both the rural and urban, which both are located in the first place. At present, the treatment of lung cancer includes surgery, chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy, etc. There are a series of side effects, including immune damage, bone marrow suppression, alopecia and anorexia. It is undoubtedly a challenge for some patients with lung cancer who cannot tolerate anti-tumor treatment such as surgery, radiotherapy and chemotherapy. Many studies have confirmed that oridonin has obvious pharmacological effects in anti-tumor treatment and has broad prospects in clinical practice, and basically has no toxic side effects. This article reviews the related literature of oridonin at home and abroad, and discusses the effect of oridonin on lung malignant tumors, in order to provide new ideas for the treatment of lung malignant tumors.

Keywords

Oridonin, Lung Cancer, Traditional Chinese Medicine Monomer

Copyright © 2024 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

冬凌草甲素是从唇形科香茶菜属冬凌草中分离出的一种贝壳杉烯二萜类有机化合物。冬凌草甲素的分子式为 $C_{20}H_{28}O_6$ ，相对分子质量为 364.44，不溶于水，可溶于甲醇、乙醇、乙醚、乙酸乙酯等有机溶剂[1]，在小鼠心、肾、肝中分布浓度较高，脾、肺中很少，脑中极少[2]。冬凌草早在唐代就被药王孙思邈所发现，经过后世的研究，发现冬凌草的地上干燥部分冬凌草具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化[3]的作用，对鼻咽癌、食管癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、直肠癌、白血病等具有良好的效果[3]，冬凌草甲素抗肿瘤疗效尚未有确切的数据研究，但其延长恶性肿瘤患者的生存周期，缩小肿瘤体积，改善恶性肿瘤患者的生存质量且无明显的毒副作用的效果已被广泛研究[4] [5]。国内外动物实验和临床研究发现，冬凌草甲素具有广谱的抗肿瘤效果，不仅可以抑制肺恶性肿瘤的增殖、迁移，而且可以诱导肺恶性肿瘤细胞的自噬与凋亡。

2. 肺癌的中医病因病机

古代中医并未对“肺癌”进行描述，依据肺癌的相关证候，可以将肺癌归于中医内科学“肺积”、“积聚”、“瘰疬”等病的范畴。虽未见古代医学对于“肺癌”病名的描述，但追根溯源发现早在殷墟甲骨文就有“瘤”的记载。关于“瘤”的病因病机解释，《圣济总录》中描述“瘤之为义，留滞不去也。”《黄帝内经》认为“瘤”与“营气不通”、“正气虚”、“邪气盛”相关。肺癌日久则会出现肉消气损，《玉机真藏论》曾记载“大骨枯槁，大肉下陷……脱肉破膈，真藏见，十日之内死。”此描述的症状与肺恶性肿瘤晚期患者的恶病质症状存在相似之处。直至明清时期，对于“癌”的描述与治疗逐渐发展，癌症的治疗代表方剂如“大黄蛰虫丸、鳖甲煎丸、膈下逐瘀汤、桂枝茯苓丸”等，这些方剂一直沿用至今并且发挥良好的疗效。历代医家认为癌症的发生主要与正气亏虚、外感邪毒、情志内伤、饮食不节等致病因素有关，正邪搏结日久则会出现痰、瘀、湿、毒、虚等病理产物。《医宗必读》中描述：“积之

成也，正气不足，而后邪气距之。”正气存内，邪不可干，当正气不足，邪气所凑，正气无法抵御邪气，疾病随之产生。古代医家认为，脏腑之间相互联系，各种脏器之间相互影响，癌病的发生与肝、脾、肾三脏的关系最为密切。癌病发于肺则多属痰和瘀，主要表现为咳嗽咳痰、咯血、胸痛等症状，若久病迁延不愈，五脏六腑联系密切，则可能出现传变，殃及其他脏器，与西医描述的恶性肿瘤转移和迁移存在相似之处。现代医家认为肺癌的中医辨证体系与辨癌毒、辨气血津液有关。

综上所述，“肺癌”病名虽未被古代医家明确描述，但结合肺癌相关证候可以将其归为“积聚”“肺积”“瘰疬”等疾病的范畴，明确了肺癌的发病病因病机为“正气亏虚、外感邪毒、情志内伤、饮食不节”等，病位起初在肺，迁延日久可波及脾、肝、肾等脏器，疾病特点与古代“癌病”、“瘤”等密切相关。

3. 肺癌密切相关的可能因素

肺癌的病理分型主要包括肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌和小细胞癌，其致病因素包括吸烟、空气污染、职业因素、感染病毒等。随着现代医学的发展与实验研究，多种参与其他疾病的物质也被发现可以介导肺癌的发生发展以及治疗，其中包括肠道菌群、Klotho 基因、外泌体等。肠道菌群参与肺癌的免疫、代谢等作用，其参与肺癌过程的机制包括抑制炎症介质的分泌，促进免疫调节细胞的增殖和功能，以及调节细胞凋亡和生长抑制基因的表达[6]。Klotho 基因最早作为一种抗衰老基因被发现，随后发现 Klotho 蛋白可以通过介导相关信号通路、氧化应激及炎症反应参与癌症的发生过程，包括肺癌。Klotho 蛋白通过介导相关信号通路从而激活调控促凋亡和抗凋亡相关蛋白，抑制肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及上皮细胞-间充质转化，促进肺癌细胞凋亡[7]。外泌体作为一种转运细胞间遗传物质富含细胞特异的蛋白质、脂类以及核酸等多种生物活性物质的内源性膜小囊泡，被认为参与肿瘤细胞间传递遗传物质及传达信号介导肺癌肿瘤微环境，影响肿瘤细胞的增殖、转移、EMT、耐药等[8]。这些物质的发现为肺癌的发生发展过程提供了新的分析思路，也为治疗肺癌提供新的方法。

4. 冬凌草甲素促进肺癌细胞的自噬与凋亡

自噬是细胞代谢生长过程中的一种应激机制，在细胞清除废物、结构重建、生长发育中发挥重要作用[9]，有些激烈的自噬也会引起细胞凋亡。凋亡是由基因所决定的细胞为更好地适应生存环境而自然发生的一种细胞死亡过程，它维持体内新旧细胞的平衡。细胞的自噬和凋亡对于人体内环境的稳定起到非常重要的作用，多数时候，细胞和凋亡是互相抑制的关系，一般情况下，细胞自噬足以使细胞处于正常的稳态，细胞凋亡则不会出现，若出现过度自噬则会触发细胞凋亡，自噬与凋亡的通路相互关联，互相调控，共同保证了细胞在应对各种应激时能够实现内稳态，而当内稳态被打破，则会导致肿瘤或癌症的发生。

罗帅等人通过研究发现，冬凌草甲素可能通过下调肿瘤坏死因子受体相关因子 4(TRAF4)促进非小细胞肺癌的细胞自噬和凋亡[10]。BAX 蛋白是一种可溶性蛋白质，负责清除衰老或病变细胞，BAX 蛋白被激活可以触发程序性细胞死亡。BCL-2 蛋白可以抵抗 BAX 蛋白的作用，防止细胞进入凋亡程序。一项研究初步证明，冬凌草素处理肺癌细胞后，随着冬凌草素浓度的增加，促凋亡蛋白 BAX 表达水平不断提高，而抑凋亡蛋白 BCL-2 表达水平则不断降低[11]。彭蕾等也证明冬凌草甲素可以使 Bax/Bcl-2 表达比例上调，引发细胞色素 C 等促凋亡蛋白从线粒体内释放到胞质，进而激活 caspase，导致凋亡的发生[12]。JJ LIU1 等人[13]通过研究发现冬凌草甲素可诱导 SPC-A-1 细胞 bcl2 表达下调，bax 蛋白表达上调。抑制肝细胞生长因子受体 c-Met 显著增加细胞色素 c 的释放和 Bax/Bcl2 的比值，Ying Liu [14] [15]等人发现抑制 c-Met 可增强冬凌草甲素诱导的线粒体跨膜电位($\Delta\psi_m$)的丧失，导致细胞凋亡。刘莹发现冬凌草甲素可以明显

诱导人肺腺癌 A549 细胞出现凋亡小体[16]。金娟认为冬凌草甲素可能通过上调 caveolin-1 而使 caspase-3 表达增加诱导体外培养的 A549 细胞的凋亡[17]。研究认为,冬凌草甲素可以通过调控线粒体途径诱导肺腺癌 SPC-A-1 细胞凋亡并通过上调 P53、P21 表达,下调 c-Myc 表达相关诱导 SPC-A-1 细胞发生 G2/M 期周期阻滞[18]。端粒酶是一种新型肿瘤标志物,张守伟等人通过研究证明冬凌草甲素在促进肿瘤细胞凋亡的过程中伴随着端粒酶活性的显著降低[19]。Yan-Yan Wang 等人通过小鼠体内研究证明,冬凌草甲素可以下调 MTOR 及其下游的 p70S6K 信号通路有效诱导肿瘤细胞凋亡[20]。也有研发现[21],冬凌草甲素能够通过 AMPK/Akt/mTOR 激活自噬小体的产生,进而诱导 A549 细胞的凋亡发挥其抗肿瘤作用。综上所述,冬凌草甲素可以直接或间接的促进或诱导肿瘤细胞的自噬与凋亡,以促进身体达到自身的稳态。

5. 冬凌草甲素抑制肺癌细胞增殖

中医古代医家“积聚”中关于“积证”的记载与西医描述肿瘤细胞增殖存在相似之处。《丹溪心法》称“块乃有形之物也,痰与食积死血而成也。”,认为有形之物不是凭空出现的,而是经过病理产物的长时间积累发为肿块,西医中肺占位性病变的肿块、团片影及软组织影可以用此理论来解释。李中梓《医宗必读》中指出治积不能急于求成,可以“屡攻屡补,以平为期。”西医认为恶性肿瘤有无限增殖的特性,容易发生转移与复发,抑制肿瘤细胞增殖可控制病情的发展,延长肿瘤患者的生存期。Sema4D 最早是在人体淋巴细胞上发现的,在细胞增殖过程中起着重要作用[22]。何国浓等人通过研究发现冬凌草甲素可能通过下调 Sema4D 表达,减少 Sema4D 与 PlexinB1 结合,抑制 c-Met 信号途径,从而抑制 A549 细胞的增殖,发挥抗 NSCLC 的作用[23] [24]。MINGXING ZHENG 等人的研究证实冬凌草甲素可以通过激活 ATM 信号通路抑制 A549 细胞增殖,从而诱导细胞周期停滞于 G2/M 期[25]。上述国内外研究表明了冬凌草甲素抑制肺恶性肿瘤细胞增殖的方式体现在抑制 c-Met 信号途径或激活 ATM 信号通路。

6. 冬凌草甲素抑制肺癌细胞侵袭与迁移

五脏六腑相互联系相互影响,中医认为各脏腑之间存在传变关系,肺与肾、肝、大肠等各种器官之间都存在联系。中医五行中肺属金,肝属木,若肝火旺盛则会犯肺,出现咳嗽、咯血等一系列肺部病症,运用“佐金平木”治法可达到肃清肺气以抑制肝木的目的[26]。若肺部疾病无法控制则会传变致其他脏器,与西医中迁移存在相似之处。西医认为癌细胞具有很高的迁移性与侵袭性,控制癌细胞的迁移与侵袭可以抑制肿瘤的进展。肖香玲等人通过研究证明,冬凌草甲素可以通过抑制 EGFR/ERK/MMP-12 和 CIP2A/PP2A/Akt 信号通路来抑制吉非替尼耐药的非小细胞肺癌的侵袭和迁移[27]。冬凌草甲素也可抑制人肺癌细胞系 A549 和 PC-9 的体外侵袭能力,可能与其调节酪氨酸激酶活性有关[28]。冬凌草甲素能抑制 NCI-H460 肺癌细胞的侵袭和迁移,其作用与下调 MMP-2 和 MMP-9 表达有关[29]。Nurul Akmaryanti Abdullah 等人的综述表明,冬凌草甲素可以通过多种信号通路抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭[30]。Linhao Xu 等人的研究结果表明冬凌草甲素可能通过抑制 FAK-ERK1/2 信号通路抑制小细胞肺癌细胞的迁移和上皮向间充质转化(EMT) [31]。由此可见,冬凌草甲素可以通过多种信号通路抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。

7. 冬凌草甲素增强放化疗的疗效

放化疗作为一种抑制肿瘤细胞迁移及转移的治疗途径,在临床上广泛应用,虽然放化疗对于肿瘤细胞的存在杀伤大、见效快的作用[34],但放化疗对于人体健康细胞的伤害也无法避免,除了皮肤、肝脏、肾脏等人体器官的损害之外,放化疗还存在耐药的特点,其花费大,需定期住院治疗,对于一些依从性及经济情况较差的恶性肿瘤患者来说治疗难度较大。中草药具有多靶点、低毒、高效的优点,对恶性肿瘤耐药具有良好疗效,国内外研究表明冬凌草甲素对肿瘤放化疗耐药具有调控作用。临床上,肿瘤放疗

敏感性的主要目的是在减少放射剂量的基础上提高肿瘤细胞的凋亡比[21], Hyejin Park 等冬凌草甲素的体外研究表明, 冬凌草甲素不仅增强了辐射抑制肿瘤细胞生长和克隆存活而且还促进辐射诱导的 ROS 产生和 DNA 损伤促进细胞凋亡[32]。还有研究表明, 冬凌草甲素除了对顺铂诱导的肾毒性有保护作用外, 还通过 AMPK/Akt/mTOR 依赖的自噬小体激活介导的促凋亡活性增强顺铂的敏感性[33]。李思锐[11]初步证明冬凌草素通过影响凋亡相关蛋白 BAX/BCL-2 的表达, 从而提高放疗诱导的肺癌细胞凋亡。SIRUI LI 等人[35]也表明冬凌草甲素作为放射增敏剂在治疗非小细胞肺癌方面可能有新的应用。顺铂作为中晚期肺癌的一线化疗药物, 有较高的耐药率, 研究表明[21]冬凌草甲素能够逆转 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药。还有研究证明[36]与单纯使用顺铂化疗的疗效相比, 共负载顺铂和冬凌草甲素的逐层纳米粒对 A549/DDP 细胞和肺癌动物模型的体外细胞毒作用和体内抗肿瘤作用均显著增强。冬凌草甲素的肺恶性肿瘤放疗化疗增敏效果得到上述研究的证实, 有望作为一种放化疗耐药的有效手段应用于肺恶性肿瘤患者。

8. 讨论

冬凌草甲素作为一种中草药提取物, 具有促进血液循环、缓解疼痛、解热、解毒的功能, 具有多效性, 近年来逐渐发现其抗肺恶性肿瘤的潜能, 可通过不同机制发挥抑制肺恶性肿瘤凋亡、增殖、迁移的作用。根据上述文献, 我们深刻认识到, 越来越多的报道表明冬凌草甲素具有多种积极的药理活性, 冬凌草甲素的抗肿瘤特性虽然得到国内外试验的证明, 但目前有如下问题仍需要解决: 冬凌草甲素通过多种信号通路参与肺恶性肿瘤, 但其具体作用机制尚不明确; 冬凌草甲素的实验研究虽多但其临床相关试验少, 且临床疗效有待证实; 草药虽然一直是发现和开发治疗人类疾病的新药的重要来源, 但冬凌草甲素作为可能治疗疾病的中药来说, 尚缺乏研究对其进行毒副作用、及临床用药安全剂量的研究; 冬凌草甲素与多种疾病相关的具体机制仍有待阐明。因此, 今后需进一步加强冬凌草甲素抑制肺恶性肿瘤的作用机制研究, 为临床治疗提供理论依据和思路; 进一步实现大样本临床试验, 同时规范冬凌草甲素用药的临床剂量, 关注其用药合理性与不良反应; 有必要进行更多的研究, 以探索冬凌草甲素在治疗转移性癌症方面的潜在疗效, 特别是在动物模型和临床试验中。西医治疗联合中药更好地将中医西医相结合, 为医学的发展提供更多的可能性。

参考文献

- [1] 常路晗, 王银月, 崔伊曼, 等. 冬凌草甲素脂质体的制备及体内药动学研究[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(1): 119-124. <https://doi.org/10.13753/j.issn.1007-6611.2023.01.018>
- [2] 郑海娜. 冬凌草甲素的药代动力学和组织分布研究[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2011.
- [3] 耿挺. 科学家揭示冬凌草药效成分生物合成机制[N]. 上海科技报, 2022-12-21(006). <https://doi.org/10.28704/n.cnki.nshkj.2022.001440>
- [4] 付玉, 王淑静, 张家宁. 冬凌草甲素的药理活性及作用机制研究[J]. 食品与药品, 2022, 24(2): 202-207.
- [5] 郭杰, 郝楠. 冬凌草的化学成分及药理研究进展[J]. 兰州职业技术学院学报, 2022, 38(2): 65-66, 84.
- [6] 夏经纬, 沈波. 肠道微生物在肺癌发生发展及治疗中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(1): 130-137.
- [7] 王竞, 曾黎丽, 孔令平, 等. Klotho 在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(6): 473-478.
- [8] 刘超, 裴圣林. 外泌体调控肺癌肿瘤微环境机制和临床应用的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(3): 464-470. <https://doi.org/10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.03.020>
- [9] 靖林林, 龚先玲, 孙学刚. 自噬的中医属性及其在人体衰老和肿瘤发病中的意义[J]. 中医杂志, 2014, 55(22): 1891-1893. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2014.22.001>
- [10] 罗帅, 陈勇. 冬凌草甲素联合免疫因子 TRAF4 对非小细胞肺癌细胞自噬和凋亡的影响及机制研究[J]. 天津中医药, 2023, 40(11): 1484-1489.
- [11] 李思锐. 冬凌草素调控非小细胞肺癌细胞凋亡提高其放疗敏感性的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大

- 学, 2017.
- [12] 彭蕾, 薛仁宇, 顾振纶, 等. 冬凌草甲素对人肺腺癌细胞株 SPC-A-1 增殖和凋亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(4): 558-559.
- [13] Liu, J., Huang, R., Lin, D., Peng, J., Wu, X., Pan, X., *et al.* (2004) Anti-proliferative Effects of Oridonin on SPC-A-1 Cells and Its Mechanism of Action. *Journal of International Medical Research*, **32**, 617-625. <https://doi.org/10.1177/147323000403200606>
- [14] Liu, Y., Liu, J., Chai, K., Tashiro, S., Onodera, S. and Ikejima, T. (2013) Inhibition of C-Met Promoted Apoptosis, Autophagy and Loss of the Mitochondrial Transmembrane Potential in Oridonin-Induced A549 Lung Cancer Cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **65**, 1622-1642. <https://doi.org/10.1111/jphp.12140>
- [15] Liu, Y., Shi, Q., Qi, M., Tashiro, S., Onodera, S. and Ikejima, T. (2012) Interruption of Hepatocyte Growth Factor Signaling Augmented Oridonin-Induced Death in Human Non-Small Cell Lung Cancer A549 Cells via C-Met-Nuclear Factor- κ B-Cyclooxygenase-2 and C-Met-Bcl-2-Caspase-3 Pathways. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **35**, 1150-1158. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-00197>
- [16] 刘莹. 肝细胞生长因子受体抑制剂 SU11274 及冬凌草甲素诱导人非小细胞肺癌 A549 细胞死亡的机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.
- [17] 金娟. 冬凌草甲素诱导肺癌 A549 细胞凋亡及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2009.
- [18] 彭蕾. 冬凌草甲素对人肺腺癌 SPC-A-1 细胞的抑制作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2010.
- [19] 张守伟, 刘加军. 复方冬凌草甲素对肺癌 SPCA-1 细胞的端粒酶活性的影响[J]. 临床肺科杂志, 2003, 8(3): 204-206.
- [20] Wang, Y., Lv, Y., Lu, L. and Cai, L. (2014) Oridonin Inhibits mTOR Signaling and the Growth of Lung Cancer Tumors. *Anti-Cancer Drugs*, **25**, 1192-1200. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000154>
- [21] 杨桦鸿. 冬凌草甲素对非小细胞肺癌细胞增殖和顺铂耐药的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020. <https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2020.000279>
- [22] Nkyimbeng-Takwi, E. and Chapoval, S.P. (2011) Biology and Function of Neuroimmune Semaphorins 4A and 4D. *Immunologic Research*, **50**, 10-21. <https://doi.org/10.1007/s12026-010-8201-y>
- [23] 何国浓, 贺志良, 王邦才, 等. 冬凌草甲素靶向 Sema4D 抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3842-3846.
- [24] 何国浓, 王邦才, 沈洁如, 等. 冬凌草甲素基于下调 Sema4D 抑制 A549 裸鼠移植瘤增殖的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 231-235, 274-275. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2021.10.055>
- [25] Zheng, M., Zhu, Z., Zhao, Y., Yao, D., Wu, M. and Sun, G. (2016) Oridonin Promotes G2/M Arrest in A549 Cells by Facilitating ATM Activation. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 375-379. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6008>
- [26] 常乐, 李泽庚, 王婕琼. 从“诸气贖郁, 皆属于肺”探讨郁证从肺论治[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(2): 1-2, 7.
- [27] 肖香玲, 何中维, 黄秋月, 等. 冬凌草甲素下调 EGFR/ERK/MMP-12 和 CIP2A/Akt 信号通路抑制 gefitinib 耐受的非小细胞肺癌的转移[J]. 湖北医药学院学报, 2016, 35(6): 536-542, 629. <https://doi.org/10.13819/j.issn.1006-9674.2016.06.003>
- [28] 王健, 周雯, 宋秀宇, 等. 冬凌草甲素对人肺癌 A549 和 PC-9 细胞侵袭的抑制作用和机制研究[J]. 天津医药, 2015, 43(9): 965-969.
- [29] 柳悄然, 张在云, 于晓明, 等. 冬凌草甲素对人肺癌 NCI-H460 细胞侵袭和迁移的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(8): 1497-1500, 1518.
- [30] Abdullah, N.A., Md Hashim, N.F., Ammar, A. and Muhamad Zakuan, N. (2021) An Insight into the Anti-Angiogenic and Anti-Metastatic Effects of Oridonin: Current Knowledge and Future Potential. *Molecules*, **26**, Article 775. <https://doi.org/10.3390/molecules26040775>
- [31] Xu, L., Bi, Y., Xu, Y., Zhang, Z., Xu, W., Zhang, S., *et al.* (2020) Oridonin Inhibits the Migration and Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Small Cell Lung Cancer Cells by Suppressing FAK-ERK1/2 Signalling Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 4480-4493. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15106>
- [32] Park, H., Jeong, Y.J., Han, N., Kim, J.S. and Lee, H. (2018) Oridonin Enhances Radiation-Induced Cell Death by Promoting DNA Damage in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2378. <https://doi.org/10.3390/ijms19082378>
- [33] Yang, H., Gao, Y., Fan, X., Liu, X., Peng, L. and Ci, X. (2019) Oridonin Sensitizes Cisplatin-Induced Apoptosis via AMPK/Akt/mTOR-Dependent Autophagosome Accumulation in A549 Cells. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 769. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00769>

-
- [34] 付玉. 基于能量代谢体外研究冬凌草甲素抗肿瘤活性[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2022. <https://doi.org/10.27787/d.cnki.ghrbs.2022.000310>
- [35] Li, S., Shi, D., Zhang, L., Yang, F. and Cheng, G. (2018) Oridonin Enhances the Radiosensitivity of Lung Cancer Cells by Upregulating Bax and Downregulating Bcl-2. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 4859-4864. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6803>
- [36] Fan, X., Wang, T., Ji, Z., Li, Q., Shen, H. and Wang, J. (2021) Synergistic Combination Therapy of Lung Cancer Using Lipid-Layered Cisplatin and Oridonin Co-Encapsulated Nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **141**, Article ID: 111830. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111830>