

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.016

· 综述 ·

## 松萝酸抗肿瘤的分子机制研究进展及治疗应用的挑战与对策

### Research progress on the antitumor molecular mechanisms of usnic acid and the challenges and countermeasures in its therapeutic application

屈林源<sup>1</sup>综述;王姝涵<sup>1</sup>,杨今实<sup>2</sup>审阅(1. 延边大学医学院 临床医学系,吉林 延吉 133002;2. 延边大学 中医学教研室,吉林 延吉 133002)

**[摘要]** 松萝酸(UA)作为一种备受关注的地衣类植物次生代谢物,属于二苯并呋喃类化合物。近年来,UA研究热点已逐渐从基础研究转向抗肿瘤活性的评价及其机制的深入研究。UA抗肿瘤的主要机制包括阻滞肿瘤细胞周期、诱导细胞凋亡和自噬、抑制细胞转移和血管生成,以及发挥协同抗肿瘤效应等。此外,UA通过与纳米递送系统结合、与化疗药物联合应用,以及衍生物的合成,有望解决其水溶性差和肝毒性等问题,从而进一步提升其抗肿瘤效果。本文综述了近年来UA在抗肿瘤领域的研究进展,包括其抗肿瘤活性的体内外实验研究、作用机制及其相关应用研究,以及面临的挑战及对策,为促进UA抗肿瘤机制的深入探索和开发更有效、更安全的抗肿瘤药物提供了重要的理论基础和参考依据。

**[关键词]** 松萝酸;抗肿瘤;作用机制;联合用药;纳米递送系统;衍生物合成

**[中图分类号]** R284;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)07-0784-06

肿瘤是威胁公共健康的主要疾病之一,其治疗方法的有效性一直是科研界研究的热点。目前,临床治疗主要采用手术、放疗、化疗和生物治疗等方式,但这些治疗方式效果局限,常伴有较为明显的不良反应<sup>[1]</sup>。因此,亟待寻找一种高效、不良反应小的抗肿瘤药物。天然植物是抗肿瘤药物的一个重要来源,具有分布广泛、副作用较少等特点<sup>[2]</sup>。松萝酸(usnic acid, UA)存在于天然植物地衣之中,隶属地衣次生代谢物,其生物活性多样。早期研究<sup>[3]</sup>发现,UA可作为一种天然广谱抗生素,主要应用于抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化等临床治疗。近年来的研究证实,UA具有抗肿瘤效应,其可抑制宫颈癌<sup>[4]</sup>、乳腺癌<sup>[5]</sup>、结肠直肠癌<sup>[6]</sup>、肝细胞癌<sup>[7]</sup>等多种肿瘤类型细胞的增殖与迁移、增加化疗药物的敏感性,并且具有毒副作用小,提示其在抗肿瘤方面的治疗潜力。本文对近年来UA在肿瘤治疗领域抗肿瘤作用及其机制的研究进展进行了系统综述,同时对其存在的局限性进行了深入分析并提出了相应的应对策略,以期为UA作为肿瘤潜在的治疗手段提供理论基础和参考依据。

#### 1 UA抗肿瘤的分子作用机制

研究<sup>[8]</sup>发现,UA主要参与肿瘤细胞周期阻滞、凋亡、自噬、转移、血管生成及药物协同等多种生物学过程,有望为肿瘤的临床治疗开辟新途径。

##### 1.1 阻滞肿瘤细胞周期

周期失调引起细胞异常增殖是肿瘤发生的特征之一,在肿瘤进展过程中,细胞周期起着重要作用,是许多抗肿瘤药物的关键靶点<sup>[9]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现,UA可呈浓度

依赖性诱导结肠癌RKO细胞G2/M期阻滞,引起相应周期蛋白变化,从而抑制肿瘤细胞的增殖。KUMARI等<sup>[10]</sup>的实验结果显示,UA诱导皮肤鳞状细胞癌A431细胞的G0/G1期阻滞主要是通过氧化应激完成。此外,UA通过下调细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4、CDK6和细胞周期蛋白D1(cyclin D1)表达水平,上调CDK抑制因子p21/Cip1蛋白表达水平,诱导G0/G1细胞周期阻滞,从而抑制肺癌细胞生长<sup>[11]</sup>。YURDACAN等<sup>[12]</sup>发现,UA以剂量依赖性显著诱导肝细胞癌HepG2细胞G0/G1期细胞比例增加和SNG-449细胞G2/M期细胞比例增加;然而,CHEN等<sup>[13]</sup>的实验结果却显示,UA诱导HepG2细胞S期细胞比例增加。提示UA虽然诱导肝细胞癌细胞的周期阻滞,但细胞周期不同的原因可能是由于药物作用时间较短,DNA复制的细胞数量增加导致S期积累;也可能SNU-449细胞处于G2/M期的比例增加是由于参与G0/G1期的CDKN2A和p53基因同源突变所造成。总之,UA可通过阻滞细胞周期抑制肿瘤细胞的增殖,但具体阻滞于哪一过渡点(G0/G1期、G2/M期或S期)取决于细胞的组织学类型、基因图谱及药物的作用时间和浓度等因素,还应通过实验研究来明确。另外,最新研究<sup>[14]</sup>发现,UA可抑制真核生物核糖体大亚基的合成,引起Dbp10等关键成熟因子的消耗,并阻碍前体mRNA的加工,其可能是UA抑制肿瘤细胞增殖的关键因素之一。

**[作者简介]** 屈林源(2003—),男,本科生,主要从事抗肿瘤药理学研究

**[通信作者]** 杨今实(扫码获取作者联系方式)

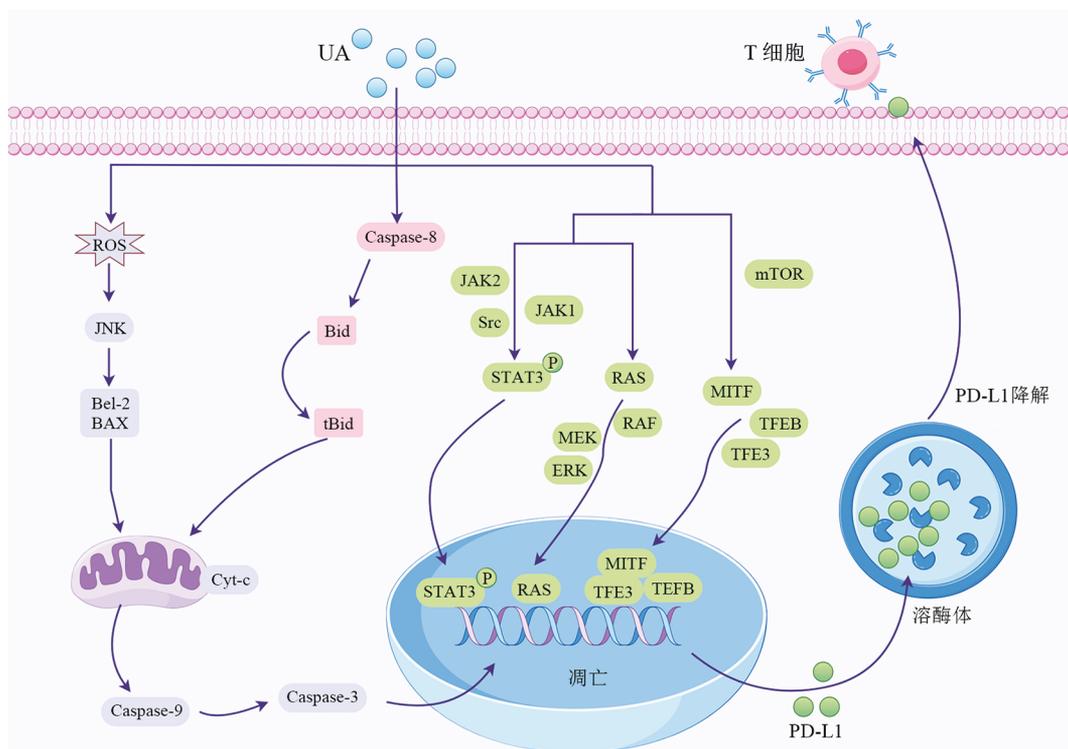


### 1.2 诱导细胞凋亡

凋亡是通过一系列信号转导后,在特定基因调控下程序性诱导细胞死亡的过程,主要包括内源性途径(线粒体介导的凋亡途径)、外源性途径和免疫细胞(T细胞或NK细胞)通过颗粒外排介导的杀伤途径等<sup>[15]</sup>。KUNAR等<sup>[16]</sup>发现,UA主要通过改变活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平诱导胃癌细胞DNA损伤和细胞凋亡,从而抑制肿瘤生长。在一项研究<sup>[17]</sup>中发现,UA可呈浓度依赖性诱导乳腺癌细胞凋亡及ROS生成。结果提示,ROS生成在UA诱导肿瘤细胞凋亡过程中发挥重要作用。经深入研究证实,UA可通过诱导乳腺癌细胞产生大量的ROS,激活促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路中的JNK蛋白,引起抗凋亡蛋白Bcl-2、促凋亡蛋白BAX及细胞色素C(cytochrome C, Cyt-c)的改变,不可逆地激活胱天蛋白酶3(caspase-3),从而通过内源性途径诱导乳腺癌细胞死亡。然而,他们却并未考虑UA是否通过外源性途径诱导细胞凋亡。在曹鹤等<sup>[18]</sup>的实验中,外源性途径得到证实。结果发现,经UA处理后的膀胱癌细胞BAX/Bcl-2比值增加,cleaved-caspase-9(C-caspase-9)、C-caspase-3、C-caspase-8蛋白表达均升高,BH3结构域死亡激动子(Bid)蛋白表达降低,即

除了通过内源性途径外,UA还可通过外源性途径诱导肿瘤细胞凋亡。这一点在黑色素瘤的研究<sup>[19]</sup>中同样得到证实。经UA处理后,有61个促凋亡基因表达水平上调和23个抗凋亡基因表达水平下调,其通过内源性和外源性途径共同促进细胞凋亡,研究者认为外源性途径发挥了更为关键的作用。研究<sup>[4]</sup>发现,UA还可能通过T细胞颗粒外排杀伤途径,诱导肿瘤细胞死亡,其主要机制是:一方面,UA通过协同抑制信号转导和转录激活因子3(STAT3)和大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(RAS)信号通路来抑制程序性死亡蛋白-配体1(PD-L1)蛋白合成;另一方面,通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路诱导MiT/TFE核移位,从而促进PD-L1向溶酶体转运以进行蛋白水解。最终实现抑制肿瘤细胞PD-L1的表达,从而增强T细胞的杀伤能力。

综上所述,UA可能通过以下机制抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡(图1):(1)诱导ROS过量,激活JNK蛋白,从而激活内源性线粒体凋亡途径;(2)引发C-caspase-8蛋白表达量升高、Bid蛋白表达量降低,通过外源性途径诱导细胞凋亡;(3)降低癌细胞PD-L1表达,增强T细胞的肿瘤杀伤能力。



tBid: 截短型BH3结构域死亡激动子(truncated BH3-interacting domain death agonist); JAK2: Janus激酶2(Janus kinase 2); Src: Src酪氨酸激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase); RAF: 快速加速纤维肉瘤激酶(rapidly accelerated fibrosarcoma kinase); MEK: 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase); ERK: 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase); TFEB: 转录因子EB(transcription factor EB); TFE3: 转录因子E3(transcription factor E3); MITF: 小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor)。

图1 UA诱导细胞凋亡的作用机制(使用Figdraw绘制)

### 1.3 诱导肿瘤细胞自噬

作为一种 II 型程序性细胞死亡,自噬是细胞中一种进化上保守的、自我降解的生理过程。研究<sup>[20]</sup>证实,自噬已成为肿瘤的潜在治疗靶点之一。GENG 等<sup>[21]</sup>发现,UA 可通过诱导自噬相关蛋白 p62 和 LC3-II 的表达促使胃癌细胞发生自噬。研究<sup>[22]</sup>显示,自噬在肿瘤中发挥“双刃剑”作用,其可能通过氧化应激反应等途径发挥抑癌作用,亦可能为癌细胞提供营养并促进免疫逃逸。因此,需要深入探索 UA 所诱导的是保护性自噬还是致死性自噬。CHEN 等<sup>[23]</sup>发现,UA 可激活 JNK 通路(防止细胞死亡)、抑制 mTOR 通路(诱导细胞自噬),为明确二者之间的相互作用关系,研究者通过添加自噬抑制剂(3-甲基腺嘌呤和氯喹)和敲低自噬相关基因(Atg7)、添加 JNK 抑制剂(SP600125),证实二者在该过程中相互正向调节,防止细胞死亡,表明 UA 诱导肝癌细胞发生保护性自噬。这一点在一项宫颈癌实验<sup>[24]</sup>中得到证实,研究者认为抑制自噬在增加 UA 处理的癌细胞中 ROS 生成和氧化还原机制失调方面发挥重要作用,其通过增加 caspase-3/7 活性来促进 UA 处理的 HeLa 细胞凋亡,进一步增强 UA 的肿瘤抑制能力。总之,目前研究表明 UA 可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导自噬发生,并且更倾向于一种肿瘤细胞保护作用,与自噬抑制剂联用可显著增强对肿瘤细胞的杀伤作用,有望成为未来 UA 临床治疗肿瘤的潜在方案之一。

### 1.4 抑制细胞转移和血管生成

众所周知,肿瘤细胞转移及血管生成能够为肿瘤细胞生长提供营养及转移途径<sup>[25]</sup>。通过划痕愈合实验和侵袭实验<sup>[26]</sup>发现,UA 可显著抑制口腔鳞癌 TCA8113 和 CAL27 细胞迁移和侵袭能力。肿瘤细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤侵袭和转移的重要过程<sup>[27]</sup>,因此需要进一步探索 EMT 是否在肿瘤细胞迁移过程中发挥作用。研究结果<sup>[26]</sup>显示,与对照组相比,经 UA 处理后的细胞 N-钙黏素、波形蛋白表达水平下调,而 E-钙黏素表达水平上调,即 UA 可抑制 EMT 进程,其机制可能是下调 YAP/TAZ 信号通路。此外,Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1(Rac1)和 Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)在间充质细胞迁移过程中发挥了重要作用<sup>[28]</sup>。YANG 等<sup>[29]</sup>发现,UA 可显著降低 GTP-Rac1 和 GTP-RhoA 水平,推测其通过调节 Rho GTP 酶来抑制细胞迁移;对 UA 抑制细胞迁移的潜在机制进行深入研究后,发现 UA 通过调节  $\beta$ -连环蛋白介导的 TOPFLASH 萤光素酶活性及基态蛋白介导的激活蛋白 1 转录活性,显示出对细胞迁移的抑制作用。另

外,UA 还可通过抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用。研究<sup>[30]</sup>发现,UA 通过抑制增殖细胞核抗原表达来抑制血管内皮细胞增殖,并且抑制 bFGF 和 VEGF 生成分泌及其相关受体 bFGFR1、HSPG 基因表达,抑制肿瘤血管生成。在鸡胚绒毛尿囊膜实验和 VEGF 诱导的小鼠角膜血管生成模型中,UA 能显著抑制体内、外血管生成<sup>[31]</sup>。UA 不仅能显著抑制内皮细胞增殖、迁移和成管,还能诱导内皮细胞形态学改变和凋亡<sup>[31]</sup>。其潜在机制可能是通过抑制 VEGFR2 介导的 Akt 和 ERK1/2 信号通路抑制血管生成<sup>[32]</sup>。提示,UA 通过 EMT 途径调控 VEGF 表达,从而抑制肿瘤细胞转移及血管生成过程。

### 1.5 协同抗肿瘤

目前,化疗仍是肿瘤临床治疗的主要策略之一。然而,由于耐药性及不良反应明显等问题,限制其临床治疗效果<sup>[33]</sup>。UA 与化疗药物联用可实现多途径抗肿瘤,达到优势互补,从而增强疗效、解决耐药问题及减少不良反应。

ROS 的积累是紫杉醇诱导肿瘤细胞死亡的关键介质<sup>[34]</sup>,UA 可通过破坏 PI3K/Akt 通路降低 Nrf2 的稳定性来诱导 ROS 产生<sup>[35]</sup>,提示二者协同作用的可能性。QI 等<sup>[35]</sup>将 UA 与紫杉醇联合应用治疗肺鳞状细胞癌,证实 UA 可协同增强紫杉醇在体内外的疗效。ABT-199(Bcl-2 抑制剂)对急性髓性白血病有显著疗效,但存在耐药性问题。在已产生耐药性的白血病患者中,UA 通过触发综合应激反应,不仅恢复了肿瘤细胞对 ABT-199 的敏感性,还进一步增强了 ABT-199 的抗白血病活性<sup>[36]</sup>。SU 等<sup>[37]</sup>发现,UA 可通过阻滞细胞周期和诱导细胞凋亡协同增强博来霉素的抗肿瘤作用,用于治疗恶性腹水,还可通过调节 TGF- $\beta$ /Smad 通路和抑制细胞外胶原蛋白表达来保护小鼠免受博来霉素治疗引起的肺纤维化。需要注意的是,多项研究结果<sup>[7,38]</sup>表明,低浓度的 UA 和抗肿瘤药物的联合应用,其抗肿瘤治疗效果反而更为显著,但其内在的机制仍不明确。提示,UA 与抗肿瘤药物协同作用可能是未来肿瘤治疗的热点方向,但仍需考虑到联合应用的剂量-效应关系以及对于正常细胞的毒性作用。

## 2 UA 治疗肿瘤面临的挑战及对策

尽管 UA 在肿瘤临床治疗方面有所突破,能够有效应对肿瘤细胞对常规抗肿瘤药物的耐药问题,延缓肿瘤的进一步恶化。然而,UA 临床应用仍存在一些问题,一定程度上制约了 UA 在肿瘤治疗方面的广泛应用。例如:(1)地衣生长速度缓慢,且其中 UA 含量不高;(2)UA 在水中溶解度低,影响口服生物利用

度;(3)UA对肝的毒副作用。如何有效利用UA的抗肿瘤效应,仍然是一个需要考虑的问题。

近年来,多学科交叉为UA在抗肿瘤方面的局限性提供了解决策略。(1)生物、化学合成或组织培养实现UA的量产:生物、化学合成技术能够高效合成具有特定结构的化合物,实现UA大规模生产,摆脱对植物地衣的依赖<sup>[39]</sup>。(2)纳米递送系统:先进的纳米递送系统可实现药物的靶向递送,一方面,解决了其溶解度低引起的药物递送难题并避免了药物滞留在肝引起的毒性作用;另一方面,减少药物在靶器官外的消耗,提升抗肿瘤效果<sup>[40-41]</sup>。(3)衍生物的合成:通过结构修饰合成UA衍生物,对关键活性基团进行修饰,从而实现增加水溶性、提升抗肿瘤效果以及降低肝毒性<sup>[42-44]</sup>。(4)UA与化疗药物联合应用:作用于不同途径的药物联合应用可实现多环节抗肿瘤,达到优势互补。一方面,可减少UA的用量,减少不良反应发生<sup>[7,37]</sup>;另一方面,可提升治疗效果<sup>[35-36]</sup>。截至目前,关于上述4种解决策略的相关研究都取得了一定进展,使未来UA广泛应用于临床成为可能。

### 3 结 语

作为一种从地衣中提取的天然化合物,越来越多的研究证明UA具有强大的药理学活性,对多种类型肿瘤显示出良好的抗肿瘤作用,包括诱导肿瘤细胞周期停滞、细胞凋亡和自噬,以及抑制肿瘤转移和血管生成等。相较传统化疗药物,UA具有独特优势。UA不仅具有广谱的抗肿瘤活性,而且毒副作用相对较小,对正常细胞的影响较为有限。这一特点使得其在提高患者生活质量、减少治疗相关不良反应方面具有潜在优势。同时,UA还能与其他抗肿瘤药物产生协同作用,有望成为肿瘤联合治疗的重要组成部分。然而,UA临床应用仍面临一些挑战。首先,在提高UA水溶性和降低肝毒性方面,虽然其与纳米递送系统结合以及衍生物合成研究方面成效显著,但在递送材料和衍生物种类的选择上,仍未形成确切的方案。此外,关于递送载体生物相容性和体内稳定性,部分研究仍存在不足之处。其次,关于UA的药代动力学特性以及长期应用可能导致的不良反应,目前的研究尚不充分,迫切需要加强临床试验研究,明确最佳给药方案、剂量及适应证范围。不仅如此,肿瘤异质性及个体差异也可能导致UA治疗效果的不稳定。因此,未来的研究需要聚焦于系统阐释UA的具体分子调控作用机制,深入探索其在纳米递送技术、衍生物合成研究,以及通过加强临床试验,进一步提高UA临床应用的可行性,从而为临床

抗肿瘤治疗提供新的思路和策略。

### [参 考 文 献]

- [1] MIN H Y, LEE H Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(10): 1670-1694. DOI: 10.1038/s12276-022-00864-3.
- [2] WANG Y Q, LI J Y, XIA L J. Plant-derived natural products and combination therapy in liver cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1116532[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36865794/>. DOI:10.3389/fonc.2023.1116532.
- [3] WANG H X, XUAN M, HUANG C, *et al.* Advances in research on bioactivity, toxicity, metabolism, and pharmacokinetics of usnic acid *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7469 [2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36364296/>. DOI: 10.3390/molecules27217469.
- [4] SUN T X, LI M Y, ZHANG Z H, *et al.* Usnic acid suppresses cervical cancer cell proliferation by inhibiting PD-L1 expression and enhancing T-lymphocyte tumor-killing activity[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3916-3935. DOI:10.1002/ptr.7103.
- [5] DEĞERLI E, TORUN V, CANSARAN-DUMAN D. miR-185-5p response to usnic acid suppresses proliferation and regulating apoptosis in breast cancer cell by targeting Bcl2[J/OL]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 19[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366289/>. DOI:10.1186/s40659-020-00285-4.
- [6] WU W B, GOU H, DONG J Y, *et al.* Usnic acid inhibits proliferation and migration through ATM mediated DNA damage response in RKO colorectal cancer cell[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(8): 1129-1138. DOI:10.2174/1389201021666201002155955.
- [7] YURDACAN B, EGELI U, GUNEY ESKILER G, *et al.* Investigation of new treatment option for hepatocellular carcinoma: a combination of sorafenib with usnic acid[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7): 1119-1132. DOI:10.1111/jphp.13097.
- [8] GIMLA M, HERMAN-ANTOSIEWICZ A. Multifaceted properties of usnic acid in disrupting cancer hallmarks[J/OL]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2199[2025-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39457512/>. DOI:10.3390/biomedicines12102199.
- [9] SUN Y, LIU Y, MA X L, *et al.* The influence of cell cycle regulation on chemotherapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6923[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203270/>. DOI: 10.3390/ijms22136923.
- [10] KUMARI M, KAMAT S, JAYABASKARAN C. Usnic acid induced changes in biomolecules and their association with apoptosis in squamous carcinoma (A-431) cells: a flow cytometry, FTIR and DLS spectroscopic study[J/OL]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2022, 274: 121098[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257985/>. DOI:10.1016/j.saa.2022.121098.
- [11] SINGH N, NAMBIAR D, KALE R K, *et al.* Usnic acid inhibits growth and induces cell cycle arrest and apoptosis in human lung carcinoma A549 cells[J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(Suppl 1): 36-43. DOI:10.1080/01635581.2013.785007.
- [12] YURDACAN B, EGELI U, GUNEY ESKILER G, *et al.* The role of usnic acid-induced apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(2): 201-215. DOI: 10.1177/0960327118792052.

- [13] CHEN S, ZHANG Z H, QING T, *et al.* Activation of the Nrf2 signaling pathway in usnic acid-induced toxicity in HepG2 cells[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(3): 1293-1307. DOI: 10.1007/s00204-016-1775-y.
- [14] KOFLER L, GRUNDMANN L, GERHALTER M, *et al.* The novel ribosome biogenesis inhibitor usnic acid blocks nucleolar pre-60S maturation[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7511[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39209816/>. DOI: 10.1038/s41467-024-51754-3.
- [15] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417. DOI: 10.1038/s41571-020-0341-y.
- [16] KUMAR K, MISHRA J P N, SINGH R P. Usnic acid induces apoptosis in human gastric cancer cells through ROS generation and DNA damage and causes up-regulation of DNA-PKcs and  $\gamma$ -H2A.X phosphorylation[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315: 108898[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715134/>. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.108898.
- [17] 左舒婷. 松萝酸通过 ROS 诱导乳腺癌细胞凋亡机制的实验研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [18] 曹鹤, 史丽颖, 郭秀磊, 等. 松萝酸抑制人膀胱癌细胞增殖作用机制研究[J]. *华南师范大学学报(自然科学版)*, 2024, 56(1): 72-77. DOI: 10.6054/j.jscn.2024009.
- [19] BÜYÜK B P, CANSARAN DUMAN D, DUMAN T. BRAF inhibitor candidate molecule usnic acid might use both intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis[J]. *Turk J Med Sci*, 2024, 54(5): 1116-1126. DOI: 10.55730/1300-0144.5890.
- [20] LI X H, HE S K, MA B Y. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969156/>. DOI: 10.1186/s12943-020-1138-4.
- [21] GENG X G, ZHANG X, ZHOU B, *et al.* Usnic acid induces cycle arrest, apoptosis, and autophagy in gastric cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 556-566. DOI: 10.12659/msm.908568.
- [22] LIU S Z, YAO S J, YANG H, *et al.* Autophagy: regulator of cell death[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37794028/>. DOI: 10.1038/s41419-023-06154-8.
- [23] CHEN S, DOBROVOLSKY V N, LIU F, *et al.* The role of autophagy in usnic acid-induced toxicity in hepatic cells[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 142(1): 33-44. DOI: 10.1093/toxsci/kfu154.
- [24] KUMARI M, KAMAT S, SINGH S K, *et al.* Inhibition of autophagy increases cell death in HeLa cells through usnic acid isolated from lichens[J/OL]. *Plants*, 2023, 12(3): 519[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36771602/>. DOI: 10.3390/plants12030519.
- [25] LIU X R, ZHANG J, YI T, *et al.* Decoding tumor angiogenesis: pathways, mechanisms, and future directions in anti-cancer strategies[J/OL]. *Biomark Res*, 2025, 13(1): 62[2025-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40251641/>. DOI: 10.1186/s40364-025-00779-x.
- [26] 杨国海, 寇文桐, 刘江, 等. 松萝酸调节 YAP/TAZ 信号通路对口腔鳞癌细胞上皮间质转化和免疫逃逸的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(20): 5081-5087.
- [27] LIAGHAT M, FERDOUSMAKAN S, MORTAZAVI S H, *et al.* The impact of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by metabolic processes and intracellular signaling pathways on chemoresistance, metastasis, and recurrence in solid tumors[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 575[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39623377/>. DOI: 10.1186/s12964-024-01957-4.
- [28] MURALI A, RAJALINGAM K. Small Rho GTPases in the control of cell shape and mobility[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(9): 1703-1721. DOI: 10.1007/s00018-013-1519-6.
- [29] YANG Y, NGUYEN T T, JEONG M H, *et al.* Inhibitory activity of (+)-usnic acid against non-small cell lung cancer cell motility[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146575[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751081/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0146575.
- [30] 郝凯华. 松萝酸对肿瘤血管生成及 bFGFR1/HSPG 介导的信号通路影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [31] PETROVÁ K, BAČKOROVÁ M, DEMČIŠÁKOVÁ Z, *et al.* Usnic acid isolated from *Usnea antarctica* (Du Rietz) reduced *in vitro* angiogenesis in VEGF- and bFGF-stimulated HUVECs and ex ovo in quail chorioallantoic membrane (CAM) assay[J/OL]. *Life*, 2022, 12(9): 1444[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36143480/>. DOI: 10.3390/life12091444.
- [32] SONG Y J, DAI F J, ZHAI D, *et al.* Usnic acid inhibits breast tumor angiogenesis and growth by suppressing VEGFR2-mediated AKT and ERK1/2 signaling pathways[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(3): 421-432. DOI: 10.1007/s10456-012-9270-4.
- [33] 郑钰, 尹焕才, 殷建. 肿瘤多药耐药机制及其应对策略的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(9). DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.012.
- [34] XUE D F, ZHOU X M, QIU J X. Emerging role of NRF2 in ROS-mediated tumor chemoresistance[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110676[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858502/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110676.
- [35] QI W C, LU C P, HUANG H L, *et al.* (+)-usnic acid induces ROS-dependent apoptosis *via* inhibition of mitochondria respiratory chain complexes and Nrf2 expression in lung squamous cell carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 876[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32013250/>. DOI: 10.3390/ijms21030876.
- [36] WU D J, LI M, HONG Y N, *et al.* Integrated stress response activation induced by usnic acid alleviates BCL-2 inhibitor ABT-199 resistance in acute myeloid leukemia[J/OL]. *J Adv Res*, 2024: S2090-1232(24)00436-3[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39384125/>. DOI: 10.1016/j.jare.2024.10.003.
- [37] SU Z Q, LIU Y H, GUO H Z, *et al.* Effect-enhancing and toxicity-reducing activity of usnic acid in ascitic tumor-bearing mice treated with bleomycin[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46: 146-155. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.004.
- [38] GUNEY ESKILER G, ERYILMAZ I E, YURDACAN B, *et al.* Synergistic effects of hormone therapy drugs and usnic acid on hormone receptor-positive breast and prostate cancer cells[J/OL]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(8): e22338[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980508/>. DOI: 10.1002/jbt.22338.
- [39] INGÓLFSDÓTTIR K. Usnic acid[J]. *Phytochemistry*, 2002, 61(7): 729-736. DOI: 10.1016/S0031-9422(02)00383-7.
- [40] ZUGIC A, TADIC V, SAVIC S. Nano- and microcarriers as drug delivery systems for usnic acid: review of literature[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 156[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32013250/>.

- nlm.nih.gov/32075296/. DOI:10.3390/pharmaceutics12020156.
- [41] ZHENG P, DING B B, ZHU G Q, *et al.* Usnea acid-incorporated Ca<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> ions reservoirs for elevated ion-interference therapy through synergetic biocatalysis and osmolarity imbalance[J/OL]. *Small*, 2023, 19(29): e2300370[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37029698/>. DOI:10.1002/sml.202300370.
- [42] NIE W Z, SHEN Q K, QUAN Z S, *et al.* Bioactivities and structure-activity relationships of usnic acid derivatives: a review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2024, 24(14): 1368-1384. DOI: 10.2174/0113895575277085231123165546.
- [43] KORNIENKO T E, CHEPANOVA A A, ZAKHARENKO A L, *et al.* Enhancement of the antitumor and antimetastatic effect of topotecan and normalization of blood counts in mice with lewis carcinoma by Tdp1 inhibitors-new usnic acid derivatives[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1210[2024-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38279210/>. DOI:10.3390/ijms25021210.
- [44] DENG D P, WANG M M, SU Y, *et al.* Iridium(III)-based PD-L1 agonist regulates p62 and ATF3 for enhanced cancer immunotherapy[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(8): 6810-6821. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c00404.
- [收稿日期] 2024-11-28 [修回日期] 2025-05-17  
[本文编辑] 党瑞山