

百里醌的抗癌作用及其机制的研究进展

滕佳佳, 沈寒春, 赵甜, 邓敏艳, 刘岸

(湖南理工学院 化学化工学院, 湖南 岳阳 414006)

摘要: 百里醌(TQ)是从植物黑种草籽中提取的醌类化合物, 在免疫调节、保肝、抗氧化、抗炎等方面具有广泛的生物学效应。研究发现, TQ 对多种恶性肿瘤具有抑制效应, 且毒副作用小, 具有良好的临床前景。综述近年来 TQ 的药理作用研究进展, 从药效学角度阐述 TQ 的抗癌作用及机制, 为 TQ 的深入研究及临床应用提供参考。

关键词: 百里醌; 抗肿瘤; 药效学

中图分类号: R73

文献标识码: A

文章编号: 1672-5298(2023)03-0033-05

Research Progress on Anticancer Effect and Mechanism of Thymoquinone

TENG Jiajia, SHEN Hanchun, ZHAO Tian, DENG Minyan, LIU An

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Institute of Science and Technology, Yueyang 414006, China)

Abstract: Thymoquinone (TQ) is a quinone compound extracted from *Nigella sativa*. It has a wide range of biological effects in anti-inflammatory, immune regulation, liver protection, antioxidant and other aspects. Studies have found that TQ has inhibitory effect on a variety of malignant tumors with little toxic and side effects, which has a good clinical prospect. In this paper, we reviewed the pharmacological research progress of TQ in recent five years, and elaborated the anticancer effect and mechanism of TQ from the perspective of pharmacodynamics, so it can provide reference for the further research and clinical application of TQ.

Key words: thymoquinone; mechanism of antitumor effect; pharmacodynamics

0 引言

恶性肿瘤是人类最为严重的疾病之一^[1,2]。目前, 在癌症治疗方面, 通常选用手术、放疗和化疗等方法进行治疗, 但这些方法有易产生耐药性、毒副作用大、治疗后期并发症多等缺点。以天然植物为来源的抗癌药物具有良好的抗癌效应, 且毒副作用小, 具有显著优势^[3-5]。

百里醌(Thymoquinone, TQ)作为黑种草籽的有效成分, 在阿拉伯、东南亚、南亚及一些非洲国家中被广泛应用于临床。研究发现 TQ 具有降血糖、降压、抗菌、止痛、免疫调节、抗炎、解挛及抗氧化等作用^[6-8], 进一步研究发现, TQ 还可有效抑制胰腺癌^[9]、前列腺癌^[10]和大肠癌^[11]等多种癌细胞的恶性生物学行为。本文综述近 5 年来 TQ 的药理学进展, 着重阐述其抗癌活性及作用机制。

1 TQ 的生物利用度

生物利用度是指一种药物从给药部位到达全身的速度和范围^[12]。在影响药物或其剂型生物利用度的各种物理化学因素中, 溶解度是决定任何药物成分生物利用度的主要因素之一。人们尝试采用各种纳米制剂来提高 TQ 的生物利用度和有效性, 具体制剂包括: 脂质体制剂、固体脂质纳米粒制剂、纳米结构脂质载体制剂、纳米乳液制剂等。制备 TQ 的纳米乳化给药系统时, 其生物利用度比 TQ 悬浮液提高了数倍。在白化 Wistar 大鼠上的实验显示: TQ 的固体脂质纳米粒制剂比 TQ 的普通制剂的生物利用度大数倍^[13-16]。对白化 Wistar 大鼠进行的体内研究发现, TQ 纳米脂质载体制剂的生物利用度与 TQ 混悬液相比有较大提

收稿日期: 2021-03-06

基金项目: 湖南省自然科学基金青年基金项目(20A213); 湖南省教育厅重点项目(2020JJ5221)

作者简介: 滕佳佳, 女, 硕士研究生。主要研究方向: 天然药物载体的合成及其应用

通信作者: 刘岸, 男, 博士, 副主任医师。主要研究方向: 公共卫生体系建设优化

高, 药物在血液中半衰期增加^[17].

2 TQ 对炎症的作用

炎症是机体对于刺激的一种防御反应, 起保护作用, 但当炎症反应不受自然生理过程的控制时, 它可能会引起炎症性疾病. 通常对这类疾病的治疗药物分为甾体类抗炎药和非甾体类抗炎药, 但长期使用可能会导致副作用的发生. 在一种印度传统药物制剂中发现 TQ 对炎症具有一定的作用. 据报道, TQ 能抑制花生四烯酸代谢的环氧合酶(cyclooxygenase, COX)和 5-脂氧合酶(lipoxygenase, 5-LOX)途径. 这些酶是炎症途径中的主要因子, 通过表达为不同的炎性细胞因子发挥作用, 导致中性粒细胞、巨噬细胞的浸润和氧化应激反应的产生, 最终导致组织损伤^[18]. TQ 具有抑制巨噬细胞产生一氧化氮的作用, 证明其具有抗炎作用. 许多细胞因子, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin, IL-1)、IL-2、IL-6 和 IL-10, 都在炎症中起重要作用. 其中 TNF- α 和 IL-1 对其他促炎细胞因子(IL-6 和 IL-8)、活性氧/氮(ROS/RNS)和脂质介质的过度表达起着重要作用, 这些细胞因子可能导致败血症患者的器官衰竭. 采用 TQ 治疗败血症时, 这些细胞因子的水平会被调节. TQ 也能在脓毒症期间抑制促炎细胞因子的产生, 从而减少炎症细胞的浸润, 并对组织和器官的损伤起保护作用^[19].

3 TQ 的抗癌作用

TQ 作为一种天然药物, 其对恶性肿瘤的治疗作用在现代医疗技术的开发下不断地被发现和应用, 主要通过诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞作用、抑制血管生成、抑制肿瘤侵袭转移, 发挥治疗作用.

3.1 诱导细胞凋亡作用及机制

细胞凋亡是一种自身可控的程序性死亡, 是对生理或病理变化的反应, 目的是消除死亡、病变或老化的细胞. 现有研究显示, TQ 可诱导宫颈癌(SiHa 和 C33A)、白血病(HL60)、胃癌(HGC-27)、卵巢癌(SKOV3)、前列腺癌(DU-145)、乳腺癌(T47D)和肺癌(A549 和 H1299)等细胞系的细胞发生凋亡^[20~24].

3.1.1 诱导细胞凋亡的途径

控制细胞凋亡主要有两种途径: 一是由 Bcl 蛋白类调控的内在途径/线粒体途径. 在这一途径中, 线粒体膜通透性因各种刺激触发而增加, 从而释放凋亡基因导致细胞膜破裂和线粒体功能障碍. 这种功能障碍激活各种凋亡蛋白酶, 例如可被上游的始动子激活的 caspase-3. 在治疗动物脊椎损伤的实验中发现, TQ 可通过 PPAR- γ 和 PI3K/Akt 通路降低 caspase-3 和 caspase-9 的活性, 促使细胞凋亡^[25].

第二种途径可表述为 P53 的细胞依赖性途径参与细胞凋亡过程, 而 TQ 可直接或间接对 P53 信号通路进行调控, 从而诱导细胞凋亡. 研究表明, TQ 呈浓度依赖性诱导细胞凋亡, 包括 P53 的升高及 Bcl-2 的下调, 研究还显示了 TQ 诱导细胞凋亡的多种途径, 如 Jak-STAT、Akt、Notch、ERK-JNK 和 NF- κ B.

3.1.2 TQ 诱导细胞凋亡的作用

TQ 诱导细胞凋亡的作用可表现为引起细胞损伤且无法修复, 例如, 在 TQ 对胶质母细胞瘤细胞的影响的实验研究中发现, TQ 通过 Bax 蛋白和细胞色素 c 蛋白水平的升高诱导细胞凋亡. 同时, 在有关人结肠癌细胞 HCT116 的治疗中发现, TQ 对 P53 和 P21 蛋白水平有升高作用且对抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达具有抑制作用^[26].

此外, TQ 不仅对人脐静脉内皮细胞系(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)细胞凋亡具有一定的调控作用, 还为防治动脉粥样硬化提供了新思路. 具体表现为在有关 HUVECs 细胞研究中发现, TQ 可抑制 Akt/mTOR 信号通路和上调 Beclin1 蛋白激活引起自噬, 从而促使 Bcl-2 蛋白表达被抑制发生凋亡, 并降低过氧化氢所导致的 HUVECs 细胞凋亡. TQ 作用脓毒症大鼠后, 可激活 SIRT1/STAT3 通路从而对大鼠肝损伤和糖代谢紊乱发挥保护作用, 这表明 TQ 可作为一种潜在治疗由脓毒血症导致肝功能损害和糖代谢紊乱的药物^[27].

3.2 细胞周期阻滞作用及其机制

真核生物的细胞周期分为: 间期与分裂期 M 及 G₀ 期. 细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)在所有真核生物中起着至关重要的作用^[28], CDK 同时控制细胞周期的 G₁/S 转换和 G₂/M 转换. 在肿瘤细胞中, CDK 能够使细胞从静止期(G₀)向细胞周期前进的机制发生改变. 在对人类多个黑色素瘤细胞的实验中发现: TQ 对 G₁ 期和凋亡期的恶性肿瘤细胞的增殖、聚集有抑制作用, 能同时抑制 c-Src 和 JAK2 刺激^[29].

在 TQ 治疗 24 h 内, 所有类型的乳腺癌细胞在第一个 G₁ 细胞周期阶段均有增加; 48 h 内, G₁ 期细胞停止合成细胞所需物质, 细胞凋亡^[30]. XU 等在其研究中也发现了相同的结果, 通过激活 P21 细胞对乳腺癌细胞的 G₁ 期产生周期阻滞作用^[31]. Wirres 等在体外观察 TQ 对 HCT116、HCT116p53-/-结肠癌和 HepG2 肝癌细胞增殖、凋亡及信号转导途径的影响, 发现 HCT116 细胞对 TQ 处理最敏感(10 μmol/L), 在处理 72 h 和 96 h 后诱导 S/G₂ 期细胞周期分布的改变^[32]. 同时, TQ 可激活 PI3K/Akt 和 NF-κB, 使胆管癌细胞产生 G₂/M 期阻滞^[31]. 许多研究证明 TQ 可通过诱导恶性肿瘤细胞周期阻滞来发挥抗肿瘤作用.

3.3 抗肿瘤血管生成作用及其机制

血管的生成能为肿瘤的生长和转移提供氧气和营养, 因此抑制肿瘤血管的生成, 能够对肿瘤的治疗起到一定程度上的帮助. 影响血管生成的因素主要有: 成纤维细胞生长因子(aFGF 和 bFGF)、转化生长因子、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肿瘤细胞坏死因子、血管生成素、IL-8. 在这些因素中, 促进血管生成的最重要因素之一是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[28].

在人类前列腺癌(PC3)和骨肉瘤细胞(SaOS-2)移植瘤模型的裸鼠实验中发现, TQ 能降低肿瘤血管的形成, 在骨肉瘤中, 它能抑制 VEGF 的形成. 在同一实验中还证明了 TQ 可作用于 NF-κB 及其下游分子发挥其抗血管生成作用, 通过抑制 HUVECs 分化为管状结构, 降低内皮细胞的成管能力^[33]. 此外, 由 VEGF 诱导的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated, ERK)的活化、人工基底膜上管腔的形成和内皮细胞的增殖活性都能被 TQ 抑制, 同时表现为剂量依赖性递减^[34]. 小剂量的 TQ 作用于内皮细胞 24 h 后, 可使被剪切的 caspase-3 水平上调, 抑制 Akt 和 ERK 磷酸化, 从而使体内外乳腺癌血管的生长被抑制^[35].

3.4 肿瘤侵袭转移抑制作用

3.4.1 对乳腺癌的作用

TQ 通过不同信号通路和靶标发挥抗肿瘤抑制作用. 通过 TQ 对真核细胞延伸因子-2 激酶(eEF-2K)表达影响的研究, 发现其通过 NF-κB/miR-603/eEF-2K 信号轴抑制三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和肿瘤生长. 与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关的转录因子 EMT-TFs 可被 TQ 影响, 并与其他细胞有协同作用, 例如 miR-34a, 抑制乳腺癌细胞的侵袭、转移^[36].

3.4.2 对宫颈癌的作用

在调节上皮间质转换调节蛋白和肿瘤转移的实验中, TQ 对限制宫颈癌细胞的迁徙及入侵表现为时间和剂量依赖性. TQ 限制上皮间质转化的诱导因子 Twist1、Zeb1 的表达并使 E-Cadherin 的表达上调, 因此, 涵盖这两种诱导因子的信号通路可被 TQ 所抑制, 从而发挥抗侵袭转移作用^[37].

3.4.3 对肾癌的作用

一项对肾癌的研究确定了 TQ 对限制癌细胞迁移和侵袭的有效性, 证实了其对肾癌 769-P 和 786-O 细胞系迁移和侵袭的抑制能力. 实验结果表明, TQ 能增强 E-cadherin 的表达, 下调 Snail、ZEB1 和 vimentin 的 mRNA 和蛋白水平, 并呈剂量依赖性. 它还上调肝激酶 B1(LKB1)和 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的磷酸化水平^[38]. 张玉娇等人在肾癌 786-O 和 ACHN 细胞系的实验中发现, 信号通路 AMPK/mTOR 可以被 TQ 诱导产生自噬, 以此抑制肾癌的癌细胞转移^[39].

3.4.4 对胶质母细胞瘤的作用

人类胶质母细胞瘤相关细胞 U-87 和 CCF-STTG1 细胞可与 TQ 发生反应, 促使焦点黏附激酶(focal

adhesion kinase, FAK)的急剧下降, 其原因为 TQ 对 ERK 磷酸化、基质金属蛋白酶(MMP-2 和 MMP-9)的分泌具有抑制作用^[40]。

3.4.5 对其他癌症的作用

用 TQ 对肺癌 A549 细胞进行伤口愈合实验和 Transwell 侵袭实验表明, 细胞迁移和侵袭抑制均呈现出时间依赖性。此外, 在对黑色素瘤进行预防和转移的相关实验中发现 TQ 可以作用于靶点 NLRP3 炎性小体。同时, 可通过使用 TQ 降低 COX-2 的表达这一方法来防止结肠癌肿瘤细胞发生转移。还有研究显示 TQ 能降低雄激素受体剪接突变体 7(androgen receptor splice variant-7, AR-V7)的蛋白水平, 有望作为前列腺癌治疗的候选靶标^[41]。表 1 简要总结了 TQ 的抗癌作用。

表 1 TQ 的抗癌作用

抗癌作用	影响细胞/途径	类型	文献
诱导凋亡作用	Bcl 蛋白、caspase-3、Bax 蛋白、P53 信号通路、HCT116、Nrf2/HO-1/GSH-Px 信号通路、NF- κ B、Akt/mTOR 信号通路、SIRT1/STAT3 信号通路	膀胱癌、三阴性乳腺癌、肺癌、动脉粥样硬化、脓毒血症	33, 35
周期阻滞作用	c-Src、JAK2、P21、HCT116、PI3K/AKT、NF- κ B	黑色素瘤[G ₁ 期和凋亡期]、乳腺癌[G ₁ 期]、人结肠癌细胞[S/G ₂ 期]、胆管癌[G ₂ /M 期]	24~26
抑制血管生成作用	Akt、细胞外受体激酶、NF- κ B、ERK	人前列腺癌、骨肉瘤、乳腺癌	30~32
抑制肿瘤侵袭转移作用	eEF-2k、EMT-TFs、Twist1/E-Cadherin/EMT 信号通路、Zeb1/E-Cadherin/EMT 信号通路、E-cadherin、AMPK/mTOR 信号通路、ERK、MMP-2、MMP-9、FAK、A549、NLRP3 靶点、COX-2、AR-V7 靶点	三阴性乳腺癌、宫颈癌、肾癌、人类胶质母细胞瘤、肺癌、转移性黑色素瘤、结肠癌、前列腺癌	36~41

4 TQ 与其他药物联合使用

针对 HL-60 细胞系和具有耐药性的 MCF-7/TOPO 肿瘤细胞, TQ 与化疗药物阿奇霉素的联合用药能提高抗癌活性, 抗癌效果明显^[2]。与另一种化疗治疗药物顺铂(CDDP)联合使用时, 不同剂量的 TQ 与 CDDP 联用对提高肺癌 NCI-H146 细胞系细胞增殖抑制率都有较好治疗效果^[42,43]。其联用也能对胃癌起抗癌作用, 其作用机制表现为抑制 PI3K/AKT 信号的传导途径从而激活线粒体途径, 同时通过 PTEN 基因的上调、P-糖蛋白的下调来完成这一过程^[44]。对乳腺癌细胞系(T47D)的研究显示, TQ 与吉西他滨联合使用或单独使用, 均对癌细胞具有凋亡作用^[29]。此外, 对恶性胶质母细胞(U87MG)的研究发现, TQ 与 TMZ 协同作用能抑制胶质瘤恶性肿瘤所需的 MMP-2 和 MMP-9 的表达^[40]。一系列恶性肿瘤的研究均发现, 部分临床上使用的抗癌化疗药物与 TQ 联用能够起到协同作用, 对原有化疗药物的治疗效果有一定的提升, 并能降低药物的毒副作用和耐药性。

5 结束语

许多天然药物及其化合物还未被用于药理学研究。通过本篇综述可以发现, TQ 作为一种天然药物在体内体外都已有许多应用, 具有巨大的潜力, 对于炎症和恶性肿瘤的治疗有良好的作用。但仍有一些作用机制尚未明确, 需要进一步的研究及临床实验。

参考文献:

- [1] 吴志豪, 王文茜, 马瑞民, 等. 百里酞对体内外人乳腺癌细胞 MCF-7 生长和凋亡的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30(8): 989-990+993.
- [2] Khan M A, Tania M, Fu S, et al. Thymoquinone, as an anticancer molecule: from basic research to clinical investigation[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51907-51919.
- [3] Zheng J, Zhou Y, Li Y, et al. Spices for prevention and treatment of cancers[J]. Nutrients, 2016, 8(8): 495.1-495.35.
- [4] Hao D C, He C N, Shen J, et al. Anticancer chemodiversity of ranunculaceae medicinal plants: molecular mechanisms and functions[J]. Current Genomics, 2017, 18(1): 39-59.

- [5] 任秋蓉, 王亚男, 王 玥, 等. 密花香薷总黄酮体外抗氧化及抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(1): 14–21.
- [6] Gholamnezhad Z, Havakhah S, Boskabady M H. Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone: a review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 190: 372–386.
- [7] Mostofa A G M, Hossain M K, Basak D, et al. Thymoquinone as a potential adjuvant therapy for cancer treatment: evidence from preclinical studies[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, 8: 295.1–295.12.
- [8] Shafiq H, Ahmad A, Masud T, et al. Cardio-protective and anti-cancer therapeutic potential of *Nigella sativa*[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2014, 17: 967–979.
- [9] 吴志豪, 陈 兆, 沈 跃, 等. 百里酞抑制体内外胰腺癌转移作用[J]. 药学报, 2011, 46(8): 910–914.
- [10] Kaseb A O, Chinnakannu K, Chen D, et al. Androgen receptor- and E2F-1-targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer[J]. Cancer Res, 2007, 67(16): 7782–7788.
- [11] 吴志豪, 胡丽萍, 沈 跃, 等. 百里酞对大肠癌生长和转移的抑制作用[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(9): 97–102.
- [12] Beg S, Swain S, Rizwan M, et al. Bioavailability enhancement strategies: basics, formulation approaches and regulatory considerations[J]. Current Drug Delivery, 2011, 8(6): 691–702.
- [13] Tubesha Z, Imam M U, Mahmud R, et al. Study on the potential toxicity of a thymoquinone-rich fraction nanoemulsion in Sprague Dawley rats[J]. Molecules, 2013, 18(7): 7460–7472.
- [14] Goyal S N, Prajapati C P, Gore P R, et al. Therapeutic potential and pharmaceutical development of thymoquinone: a multitargeted molecule of natural origin[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, 8: 656.1–656.19.
- [15] Kalam M A, Raish M, Ahmed A, et al. Oral bioavailability enhancement and hepatoprotective effects of thymoquinone by self-nanoemulsifying drug delivery system[J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 76: 319–329.
- [16] Singh A, Ahmad I, Akhter S, et al. Nanocarrier based formulation of Thymoquinone improves oral delivery: stability assessment, in vitro and in vivo studies[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2013, 102: 822–832.
- [17] Elmowafy M, Samy A, Raslan M A, et al. Enhancement of bioavailability and pharmacodynamic effects of thymoquinone via nanostructured lipid carrier (NLC) formulation[J]. AAPS PharmSciTech, 2016, 17: 663–672.
- [18] Pise H N, Padwal S L. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Nigella sativa*: an experimental study[J]. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology, 2017, 7(7): 707–711.
- [19] Alkharfy K M, Ahmad A, Jan B L, et al. Thymoquinone reduces mortality and suppresses early acute inflammatory markers of sepsis in a mouse model[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 98: 801–805.
- [20] 朱文倩. 百里酞通过 STAT3 通路抑制体内外胃癌细胞增殖的研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [21] Dirican A, Erten C, Atmaca H, et al. Enhanced cytotoxicity and apoptosis by thymoquinone in combination with zoledronic acid in hormone- and drug-resistant prostate cancer cell lines[J]. J BUON, 2014, 19(4): 1055–1061.
- [22] Bashmail H A, Alamoudi A A, Noorwali A, et al. Thymoquinone synergizes gemcitabine anti-breast cancer activity via modulating its apoptotic and autophagic activities[J]. Scientific Reports, 2018, 8: 11674.1–11674.11.
- [23] 温 洁. 百里酞在肺癌癌细胞中的抗肿瘤作用及机制研究[D]. 滨州: 滨州医学院, 2019.
- [24] Baig S, Seevasant I, Mohamad J, et al. Potential of apoptotic pathway-targeted cancer therapeutic research: where do we stand?[J]. Cell Death and Disease, 2016, 7: e2058.1–e2058.11.
- [25] Chen Y, Wang B, Zhao H. Thymoquinone reduces spinal cord injury by inhibiting inflammatory response, oxidative stress and apoptosis via PPAR- γ and PI3K/Akt pathways[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(6): 4987–4994.
- [26] Sutton K M, Greenshields A L, Hoskin D W. Thymoquinone, a bioactive component of black caraway seeds, causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells with mutant p53[J]. Nutrition and Cancer, 2014, 66(3): 408–418.
- [27] 毛明清. 百里酞对 PM2.5 致大鼠肺损伤的保护机制研究[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2019.
- [28] Sexton P. Advancing translational understanding for cancer and obesity therapy[J]. ACS Pharmacology & Translation Science, 2018, 1(1): 2–2.
- [29] Li F, Rajendran P, Sethi G. Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation pathway[J]. British Journal of Pharmacology, 2010, 161: 541–554.
- [30] Rajput S, Kumar B N, Dey K K. Molecular targeting of Akt by thymoquinone promotes G₁ arrest through translation inhibition of cyclin D1 and induces apoptosis in breast cancer cells[J]. Life Sciences, 2013, 93: 783–790.
- [31] Xu D S, Ma Y, Zhao B L, et al. Thymoquinone induces G2/M arrest, inactivates PI3K/Akt and nuclear factor- κ B pathways in human cholangiocarcinomas both in vitro and in vivo[J]. Oncology Reports, 2014, 31: 2063–2070.
- [32] Wirries A, Breyer S, Quint K, et al. Thymoquinone hydrazone derivatives cause cell cycle arrest in p53-competent colorectal cancer cells[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2010, 1: 369–375.
- [33] Ozturk S A, Alp E, Saglam A S Y, et al. The effects of thymoquinone and genistein treatment on telomerase activity, apoptosis, angiogenesis, and survival in thyroid cancer cell lines[J]. Cancer Research and Therapeutics, 2018, 14(2): 328–334.
- [34] 闫 锴, 罗 茂, 吴剑波. 肿瘤血管病变与血管正常化研究进展[J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(4): 448–450.
- [35] 吴志豪, 李香利, 郑 敏. 百里酞抑制乳腺癌血管生长的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(1): 106–111.
- [36] Imani S, Wei C, Cheng J L, et al. MicroRNA-34a targets epithelial to mesenchymal transition-inducing transcription factors (EMT-TFs) and inhibits breast cancer cell migration and invasion[J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 21362–21379.
- [37] Li J, Khan M A, Wei C L, et al. Thymoquinone inhibits the migration and invasive characteristics of cervical cancer cells SiHa and CaSki in vitro by targeting epithelial to mesenchymal transition associated transcription factors Twist1 and Zeb1[J]. Molecules, 2017, 22(12): 2105.1–2105.12.
- [38] Kou B, Kou Q S, Ma B, et al. Thymoquinone inhibits metastatic phenotype and epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma by regulating the LKB1/AMPK signaling pathway[J]. Oncology Reports, 2018, 40: 1443–1450.
- [39] Zhang Y J, Fan Y Z, Huang S K, et al. Thymoquinone inhibits the metastasis of renal cell cancer cells by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Cancer Science, 2018, 109(12): 3865–3873.
- [40] Pazhouhi M, Sariri R, Rabzia A, et al. Thymoquinone synergistically potentiates temozolomide cytotoxicity through the inhibition of autophagy in U87MG cell line[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2016, 19(8): 890–898.
- [41] Pei X, Li X L, Chen H M, et al. Thymoquinone inhibits angiotensin II-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells through the AMPK/PPAR γ /PGC-1 α pathway[J]. DNA and Cell Biology, 2016, 35(8): 426–433.
- [42] Jafri S H, Glass J, Shi R H, et al. Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: in vitro and in vivo[J]. Experimental & Clinical Cancer Research, 2010, 29: 87.1–87.11.
- [43] Ma J J, Hu X, Li J, et al. Enhancing conventional chemotherapy drug cisplatin-induced anti-tumor effects on human gastric cancer cells both in vitro and in vivo by Thymoquinone targeting PTEN gene[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85926–85939.
- [44] Hsu H H, Chen M C, Day C H, et al. Thymoquinone suppresses migration of LoVo human colon cancer cells by reducing prostaglandin E2 induced COX-2 activation[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(7): 1171–1179.