

本文引文格式:刘大川,梅恬恬,王影.紫草素去氧糖苷的合成及其抗肿瘤细胞增殖活性评估[J].  
右江民族医学院学报,2025,47(2):231-236.

【论著与临床报道】

## 紫草素去氧糖苷的合成及其抗肿瘤细胞增殖活性评估

刘大川<sup>1</sup>, 梅恬恬<sup>1</sup>, 王影<sup>2</sup>

- 蚌埠医科大学药学院,安徽 蚌埠 233030;
- 蚌埠医科大学公共基础学院,安徽 蚌埠 233030)

**摘要:**目的 本研究通过用脱氧葡萄糖胺修饰紫草素来提高其细胞毒性和抗肿瘤活性。方法 以 1,3,4,6-四乙酰-2-氨基-2-脱氧葡萄糖盐酸盐和丁二酸酐和紫草素为原料合成目标化合物 Z-1-2。将不同浓度的 Z-1-2 对体外培养的乳腺癌细胞系进行干预。用 MTT 法筛选目标产物对 MCF-7、MDA-MB-231、4T1 以及 HUVEC 的抑制作用,采用细胞划痕实验评估目标产物处理对细胞迁移能力的影响,流式细胞术检测对细胞凋亡的影响。结果 目标化合物 Z-1-2 的产率为 27%。Z-1-2 对所选细胞系均有抗增殖作用,其中对 MDA-MB-231 的抗增殖活性最优,MDA-MB-231 细胞迁移能力下降,细胞凋亡率显著增加,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。结论 本研究所设计合成的 2-脱氧-2-氨基糖苷紫草素衍生物(Z-1-2)对乳腺癌细胞系中三阴性乳腺癌,具有明显的抑制作用,对进一步研究具有重要意义。

**关键词:**三阴性乳腺癌;2-脱氧-2-氨基糖苷紫草素衍生物;抗肿瘤

中图分类号:R285 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2025)02-0231-06  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.006

## Synthesis of shikonin deoxyglycoside and evaluation of its antitumor cell proliferation activity

LIU Dachuan<sup>1</sup>, MEI Tiantian<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>2</sup>

- School of Pharmacy, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, Anhui, China;
- School of Public Basics, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To improve the cytotoxicity and antitumor activity of shikonin by modifying it with deoxyglucosamine. **Methods** The target compound Z-1-2 was synthesized using 1,3,4,6-tetraacetyl-2-amino-2-deoxyglucose hydrochloride, succinic anhydride, and shikonin as raw materials. Different concentrations of Z-1-2 were used to interfere with breast cancer cell lines in vitro. The MTT method was used to screen the inhibitory effect of the target product on MCF-7, MDA-MB-231, 4T1 and HUVEC cells. The scratch assay was used to assess the effect of target product treatment on cell migration ability, and flow cytometry was used to detect the effects on cell apoptosis. **Results** The yield of the target compound Z-1-2 was 27%. Z-1-2 had an antiproliferative effect on all the selected cell lines, and it showed the best antiproliferative activity against MDA-MB-231. The migration ability of MDA-MB-231 cells decreased, and the cell apoptosis rate increased significantly, with statistically significant differences ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion** The 2-deoxy-2-aminoglycoside shikonin derivative (Z-1-2) designed and synthesized in this study has a significant inhibitory effect on triple-negative breast cancer in breast cancer cell lines, which is of great significance for further research.

**Key words:** triple-negative breast cancer; 2-deoxy-2-aminoglycoside shikonin derivative; antitumor

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金项目(KJ2021A0707、2023AH051975);安徽省大学生创新创业训练计划项目(S202310367094)

第一作者:刘大川,博士,副教授,研究方向:小分子化合物的设计合成与抗肿瘤及抗癫痫活性研究,E-mail:dcliu1226@foxmail.com

乳腺癌(breast cancer, BC)是全球女性发病率、致残率和死亡率的主要原因<sup>[1]</sup>,占癌症相关死亡的 15.5%<sup>[2]</sup>。尽管乳腺癌有多种治疗方法,但治疗失败和癌症复发的比率仍然很高。研究表明,侵袭和转移是导致高达 90%乳腺癌死亡的原因<sup>[3]</sup>。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌的一种亚型,其特点为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER2 或 EGFR)均缺失。由于 TNBC 具有侵袭性,其在所有乳腺癌亚型中的转移率最高,总生存率最低<sup>[4-5]</sup>。由于缺乏治疗靶点, TNBC 易于转移和对化疗产生耐药性,导致治疗难度大且预后不良<sup>[6]</sup>。研究表明<sup>[7]</sup>,与激素受体阳性乳腺癌相比, TNBC 在年轻和肥胖女性中更为普遍,且术后 3~5 年复发率和死亡率较高。在分子层面上, TNBC 的高度异质性导致了不同的治疗反应。由于受体阴性,晚期化疗仍是系统治疗的基石;然而,约有 30%的患者在 5 年内死亡<sup>[8]</sup>。因此,确定潜在的治疗靶点并选择合适的药物治疗对于改善 TNBC 患者的疾病结局和预后至关重要。

紫草素(Shikonin, SK)是一种源自传统中药紫草根部的主要生物活性萘醌类化合物<sup>[9]</sup>。可通过诱导凋亡、导致细胞周期阻滞、抑制转移等多种方式而表现出强大的抗癌作用<sup>[10-11]</sup>。然而,紫草素的应用具有多靶点作用、不稳定性等局限性,通常情况下常采用化学修饰来扩展其应用范围。目前,紫草素的半合成化合物主要包括含环丙烷基衍生物<sup>[12]</sup>、紫草素葡萄糖苷衍生物<sup>[13]</sup>和苯并咪唑衍生物<sup>[14]</sup>,这些衍生物对常见恶性肿瘤均表现出显著的抑制作用。化合物的糖基化是提高溶解度和降低毒性的有效方法。2-脱氧-2-葡萄糖胺是葡萄糖的一种天然化合物,由于其结构特点使其在信息传递方面发挥作用,且作为糖化合物具有多种生理活性。研究表明,2-脱氧-2-氨基葡萄糖可通过诱导白细胞凋亡来抑制慢性粒细胞增殖,或通过与细胞膜相互作用的药物结合来增强抗癌活性<sup>[15]</sup>。此外,2-氨基-2-脱氧葡萄糖可促进葡萄糖分解为丙酮酸,间接调节糖酵解途径。

紫草素是一种具有抗肿瘤特性的传统化合物,2-氨基-2-脱氧葡萄糖对肿瘤也具有抑制作用。本研究以紫草素为核心结构,在其侧链上的活性羟基引入 2-氨基-2-脱氧葡萄糖基团,从而获得具有更强抗肿瘤活性的紫草素脱氧葡萄糖胺衍生物。同时还将对该化合物的初步抗肿瘤作用进行体外研究。

## 1 材料与方 法

1.1 试剂材料 试剂包括紫草素、1,3,4,6-四乙酰-2-氨基-2-脱氧葡萄糖盐酸盐、琥珀酸酐、二环己基碳二亚胺(DCC)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)和三乙胺。除

紫草素购自上海源叶生物技术有限公司(分子式为  $C_{16}H_{16}O_5$ , 分子量为 288.299, 纯度: HPLC  $\geq 98\%$ , CAS 号为 517-89-5)外,其余试剂均购自毕得医药科技有限公司和麦克林公司。溶剂购自泰坦试剂探索平台。柱色谱使用硅胶(200-300 目)进行,以乙酸乙酯、二氯甲烷和石油醚(沸点 30~60  $^{\circ}C$ )为洗脱剂。薄层色谱(TLC)在玻璃底硅胶板(GF254)上进行,并在紫外光( $\lambda$  254 nm)下可视化。所有化合物均溶于二甲基亚砜(DMSO)中制备成 10 mM 的储备液,然后再用培养基稀释至所需浓度以供使用。

1.1.1 Z-1-2 的合成过程 将 1,3,4,6-四乙酰-2-氨基-2-脱氧葡萄糖盐酸盐(1 mol)和琥珀酸酐(1 mol)置于 50 mL 双颈烧瓶中,溶于 DMSO 和无水丙酮中,搅拌至清澈,并加入适量的三乙胺催化反应。反应体系在室温下搅拌 16 h,并通过薄层色谱(TLC)监测反应进程。反应完成后,通过过滤和重结晶得到纯的中间体 Z-1-1。产物为白色粉末,产率为 25%。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 10.7, 9.3 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.45-4.23 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 3.95 (m, J = 10.0, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 5H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  175.91(s), 172.13(s), 171.58(s), 170.70(s), 169.85 (s), 169.44(s), 92.53(s), 72.62(s), 72.55(s), 68.41 (s), 61.80(s), 52.76(s), 31.05(s), 29.33(s), 20.87 (s), 20.68(s), 20.57(s)。HRESIMS [ $M+Na$ ]<sup>+</sup> m/z 470.1269 (Calcd for  $C_{18}H_{25}NO_{12}$  447.3930)。

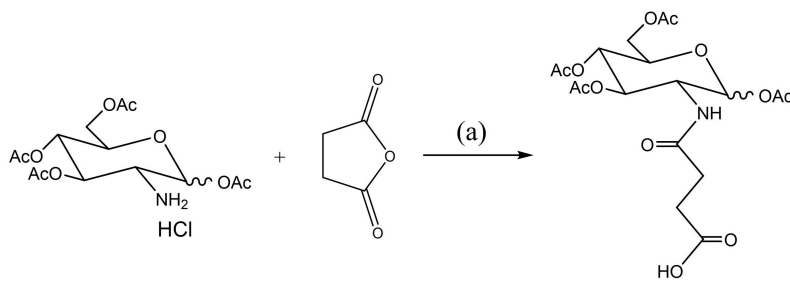
将化合物 Z-1-1(0.2 mmol)在室温下溶于无水二氯甲烷(20 mL)中。然后,加入 0.4 mmol 的二环己基碳二亚胺(DCC)和 0.05 mmol 的 4-二甲氨基吡啶(DMAP),搅拌 0.5 h。接着,加入 0.2 mmol 的紫草素,并在冰浴中搅拌 0.5 h。之后,缓慢将混合物恢复至室温并反应 6 h。通过旋转蒸发去除溶剂,制备薄层板以分离和纯化产物(乙酸乙酯:石油醚=1:1),从而获得目标化合物(方案 1)。产物为红色粉末,产率为 27%。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  12.81 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.37 (m, J = 9.4 Hz, 3H), 4.50 (dt, J = 11.8, 6.4 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (m, J = 29.6, 14.9, 8.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.81

(s, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d) δ 176.29 (s), 171.63 (s), 171.28 (s), 170.71 (s), 169.56 (s), 169.25 (s), 167.88 (s), 147.75 (s), 136.23 (s), 133.13 (s), 132.78 (s), 131.63 (s), 117.53 (s), 92.45 (s), 72.93 (s), 72.30 (s), 67.70 (s), 61.65 (s), 53.18 (s), 32.87 (s), 28.95 (s), 25.78 (s), 20.86 (s), 20.74 (s), 20.59 (s), 17.96 (s)。HRESIMS [M + H]<sup>+</sup> + m/z 718.2341 (Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>16</sub> 717.2269)。

**1.2 细胞培养** 实验中使用了人乳腺癌细胞系 MCF-7、三阴性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231、小鼠乳腺癌细胞系 4T1 以及正常人脐静脉内皮细胞 HUVEC。所有细胞系均来自中国上海细胞库, 存于安徽省生化药物工程技术研究中心。其中, MCF-7 和 MDA-MB-231 培养在含有 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素的 DMEM/高糖培养基中, 而 4T1 细胞系和 HUVEC 细胞系则培养在含有 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素的 RPMI1640 培养基中。所有细胞均在 37 °C、含 5% CO<sub>2</sub> 的湿润环境中孵育。

**1.3 MTT 检测** 将处于对数生长期细胞置于 96 孔板中, 每孔接种细胞大约  $5 \times 10^3$  个, 孵育 24 h, 并设置了空白对照孔(只加培养基没有加细胞)。设置药物浓度梯度为 0 μM、2 μM、4 μM、6 μM、8 μM、10 μM、12 μM, 给药后培养 24 h, 加入 5 mg/mL MTT 每孔 10 μL。孵育 4 h 后, 移去上清, 每孔加入 100 μL DMSO, 将 96 孔板置于 37 °C 孵育 30 min。使用酶标仪在 490 nm 处对细胞进行检测。

**1.4 划痕实验** 将 MDA-MB-231 细胞以  $5 \times 10^5$  个细胞/孔接种于 6 孔板中, 培养过夜。当细胞密度达到 90% 以上时, 用微管尖端刮擦单层细胞形成划痕。然后, 用 PBS 洗涤细胞 3 次, 以 2% 血清培养基稀释 Z-1-2, 设置药物浓度梯度为 0 μM、2 μM、4 μM、8 μM, 给药后培养细胞 24 h。用光学显微镜观察创面愈合情况, 并于 0 h、24 h 拍摄划痕。然后使用 ImageJ 图像分析软件圈定创面区域进行分析, 使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据统计分析。



**Z-1-1**

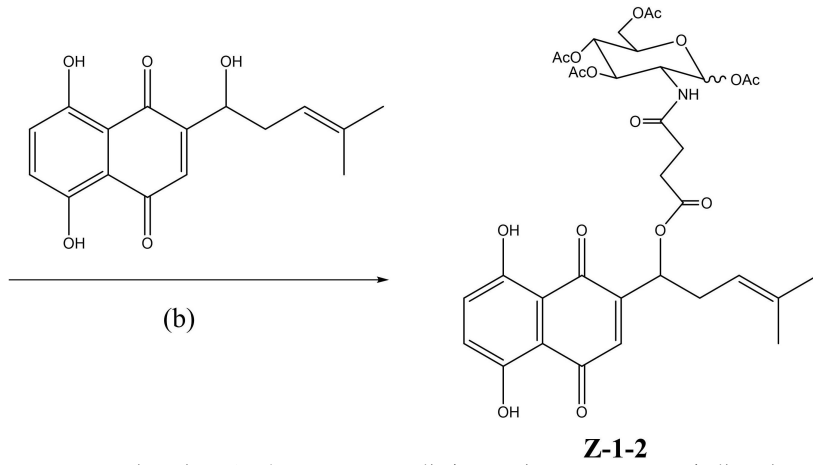
**1.5 凋亡实验** 将 MDA-MB-231 细胞以  $5 \times 10^5$  个/孔接种于 6 孔板中, 培养过夜, 然后设置给药浓度梯度为 0 μM、2 μM、4 μM、6 μM、8 μM、10 μM, 给药后培养细胞 24 h, 进行剂量依赖性试验, 以观察不同给药浓度对细胞凋亡情况的影响。分组收集细胞, 用 PBS 洗涤 2 次, 然后在结合缓冲液中用 Annexin V-FITC (5 μL) 和 PI (5 μL) 染色 15~20 min, 室温避光。最后, 采用 CytoFLEX 流式细胞仪(贝克曼, 中国)检测凋亡细胞。采用 Flowjo 7.6 软件进行数据分析。

**1.6 统计学方法** 计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 使用 *t* 检验进行组内差异性分析和组间比较。分析使用 SPSS 27.0 软件和 GraphPad Prism 8.0 软件进行, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 化学合成** 如图 1 所示, 采用两步法有效合成了脱氧吡喃糖二胺葡萄糖紫草素衍生物。中间体是通过在二甲基亚砷和丙酮的混合溶剂中, 以三乙胺为偶联剂, 使用琥珀酸酐对乙酰基保护的 2-氨基-2-脱氧葡萄糖胺盐酸盐进行酰化反应而合成的。随后, 中间体在 DCC/DMAP 的催化下与紫草素发生反应。目标产物通过制备薄层色谱和制备液相色谱进行分离和纯化, 并通过<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 和 HRMS 进行表征。

**2.2 Z-1-2 抑制癌细胞增殖** 如表 1 所示, 其中细胞抑制水平的 IC<sub>50</sub> 代表其抗增殖活性。测试化合物展现出不同的抗增殖活性。该化合物对 4T1 的抑制作用最强(IC<sub>50</sub> =  $3.12 \pm 0.14$  μM), 其次是 MDA-MB-231 (IC<sub>50</sub> =  $4.05 \pm 0.17$  μM), 对 MCF-7 的抑制作用最弱(IC<sub>50</sub> =  $7.90 \pm 0.76$  μM)。其中, 该化合物对 MDA-MB-231 的抑制作用优于紫草素(SK, IC<sub>50</sub> =  $5.01 \pm 0.23$  μM), 细胞抑制率差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), 见图 2。与 SK 相比, Z-1-2 对正常人脐静脉内皮细胞系 HUVEC 的 IC<sub>50</sub> 值(IC<sub>50</sub> =  $3.00 \pm 0.23$  μM) 与 SK (IC<sub>50</sub> =  $2.78 \pm 0.23$  μM) 无差别, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

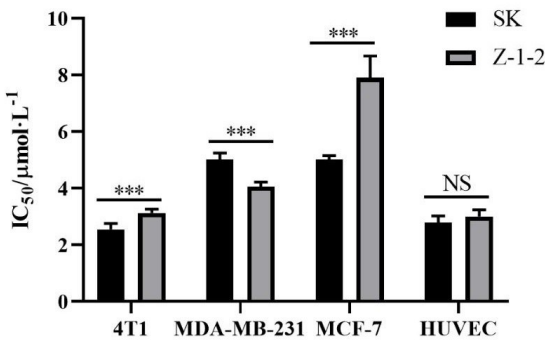


注: a. 三乙胺, 二甲基亚砷(DMSO)和无水丙酮, 室温; b. 二环己基碳二亚胺(DCC), 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 二氯甲烷, 冰浴。

图 1 化合物 Z-1-2 的合成路线

表 1 Z-1-2 和 SK 对 3 种人癌细胞系(4T1、MDA-MB-231、MCF-7)和 1 种人正常脐静脉内皮细胞(HUVEC)的 IC<sub>50</sub>

化合物	4T1	MDA-MB-231	MCF-7	HUVEC
Z-1-2	3.12±0.14	4.05±0.17	7.90±0.76	3.00±0.23
SK	2.54±0.21	5.01±0.23	5.01±0.13	2.78±0.23



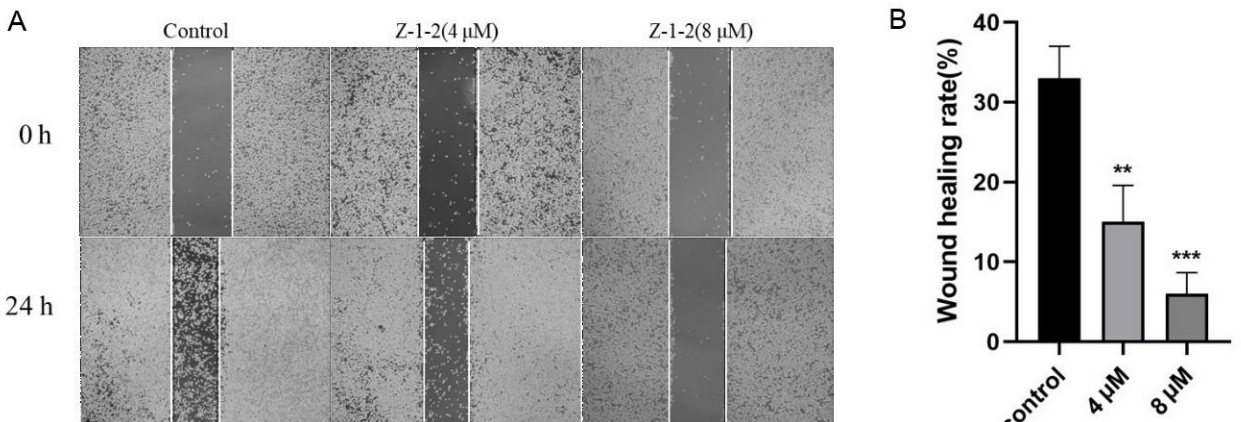
注: Z-1-2 与 SK 比较, \*\*\*  $P < 0.001$ ,

NS:  $P > 0.05$ , 每组  $n = 6$ 。

图 2 Z-1-2 与 SK 对 3 种人癌细胞系(4T1、MDA-MB-231、MCF-7)及 1 种人正常脐静脉内皮细胞(HUVEC)抗增殖作用的比较结果

2.3 Z-1-2 抑制 MDA-MB-231 细胞迁移 如图 3 所示, 随着时间的推移, 对照组细胞逐渐占据通道内的无细胞空间, 24 h 后细胞通道发生明显愈合。而 Z-1-2 处理后, 细胞划痕愈合明显减慢, 且呈剂量依赖性, 与正常对照组比较, 划痕愈合率差异有统计学意义 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.001$ )。

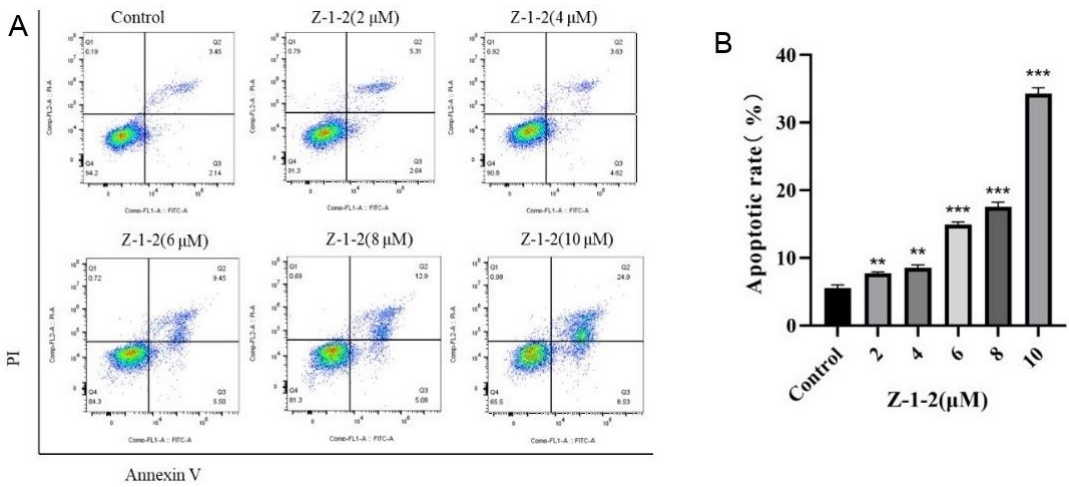
2.4 Z-1-2 诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡 将 MDA-MB-231 细胞用不同剂量的 Z-1-2 (0  $\mu\text{M}$ , 2  $\mu\text{M}$ , 4  $\mu\text{M}$ , 8  $\mu\text{M}$ ) 预处理 24 h, 然后用带凋亡标志物的流式细胞仪分析细胞在体外的变化。如图 4 所示, Z-1-2 处理组的凋亡细胞百分比呈剂量依赖性增加, 与正常对照组比较, 凋亡率差异有统计学意义 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.001$ )。



注: A 为通过伤口划痕试验检测细胞迁移。伤口刮伤模型中 0 h 和 24 h 细胞迁移的代表性图像;

B 为伤口刮伤试验的统计分析。与正常对照组(Control)比较, \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , 每组  $n = 3$ 。

图 3 Z-1-2 对 MDA-MB-231 细胞迁移的影响



注:A为流式细胞术检测 Z-1-2 对细胞凋亡的影响;B为流式细胞术检测 Z-1-2 对细胞凋亡的统计分析。与正常对照组(Control)比较, \*  $P < 0.01$ , \* \*  $P < 0.001$ , 每组  $n = 3$ 。

图 4 Z-1-2 可诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡

### 3 讨论

紫草素作为传统中草药紫草的重要成分,可通过靶向特定蛋白质或信号通路(包括微管蛋白和 PI3K/Akt/mTOR 通路)、诱导凋亡、抑制转移等多种方式发挥抗肿瘤作用。但其对正常细胞的毒性及水溶性不高,缺陷限制了其临床上的应用。有报道表明,紫草素是一种潜在的抗肿瘤先导化合物和 PKM2 的特异性抑制剂,能够通过调节糖酵解途径来抑制肿瘤的增殖。因此本研究选择可通过间接参与糖酵解途径中葡萄糖分解为丙酮酸过程的 2-氨基-2-脱氧葡萄糖对紫草素常见修饰位点侧链羟基进行结构改造,结果得到一种 2-脱氧-2-氨基葡萄糖苷紫草素衍生物(Z-1-2),并采用 MTT 法对其进行初步抗肿瘤活性筛选,结果显示,Z-1-2 作用于 3 类乳腺癌细胞系(MCF-7、MDA-MB-231、4T1)后,IC<sub>50</sub> 值分别为 7.90 μM、4.05 μM、3.12 μM,特别是作用于 MDA-MB-231 细胞系时发现其抗肿瘤作用略微强于紫草素本身(SK, IC<sub>50</sub> = 5.01 ± 0.23 μM)。之后进行了划痕实验,可明显看出随着药物浓度的增加,细胞的迁移速度明显下降,划痕愈合率逐渐降低,可见 Z-1-2 显著影响了 MDA-MB-231 的迁移能力。而在凋亡实验中,也可看出凋亡率随着浓度的增加逐步上升。以上结果表明,新型 2-氨基-2-脱氧葡萄糖苷紫草素衍生物 Z-1-2 在抑制 TNBC MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和促进细胞凋亡方面具有潜在的应用价值。

由于 TNBC 的侵袭性,需要努力优化治疗组合,而 TNBC 的生物异质性证明精准医疗治疗方法可以实现这一目标<sup>[16]</sup>。对 TNBC 代谢重编程的研究表明,与其他乳腺癌亚型相比,该亚型更依赖于糖酵解。向糖酵解表型的转变促进了 ATP 的快速生成,并产生了足够的糖酵解中间产物以满足过度增殖的合成需

求<sup>[17-18]</sup>。因此,抑制 TNBC 中的糖酵解是一种有前景的治疗策略。有研究表明紫草素与 2-氨基-2-脱氧葡萄糖都可影响糖酵解进程<sup>[19-20]</sup>,并且紫草素具有特异性抑制剂糖酵解途径中 PKM2 的作用,因此本研究猜测在二者的协同作用下 Z-1-2 可能通过影响糖酵解进程而表现出抗增殖、迁移和促进细胞凋亡的作用,这将为后续研究方向进一步研究。

在本研究中,合成并证实了 2-脱氧-2-氨基葡萄糖苷紫草素衍生物 Z-1-2 对 TNBC 具有显著的抗增殖、迁移和促进细胞凋亡作用,然而,本项研究的局限性以及未来值得关注的研究方向:一是本研究仅初步证实了 Z-1-2 对 TNBC 细胞系的抗肿瘤活性,未对其机制进行进一步的探究。二是本研究仅限于体外实验证实 Z-1-2 对 MDA-MB-231 细胞增殖的影响,而无法判断 Z-1-2 在体内经过转化后是否依旧具有优异的抗 TNBC 效应,需要通过体内实验加以验证。

#### 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] TRAPANI D, GINSBURG O, FADELU T, et al. Global challenges and policy solutions in breast cancer control [J]. Cancer Treat Rev, 2022, 104: 102339.
- [3] DAS V, BHATTACHARYA S, CHIKKAPUTTAIAH C, et al. The basics of epithelial-mesenchymal transition (EMT): a study from a structure, dynamics, and functional perspective [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(9): 14535-14555.
- [4] BIANCHINI G, BALKO JM, MAYER IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a

- heterogeneous disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11):674-690.
- [5] GLUZ O, LIEDTKE C, GOTTSCHALK N, et al. Triple-negative breast cancer-current status and future directions[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(12):1913-1927.
- [6] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1):61.
- [7] CAO L, NIU Y. Triple negative breast cancer; special histological types and emerging therapeutic methods[J]. *Cancer Biology Medicine*, 2020, 17:293-306.
- [8] COLLIGNON J, LOUSBERG L, SCHROEDER H, et al. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2016, 8:93-107.
- [9] KE L N, KONG L Q, XU H H, et al. Research progress on structure and anti-gynecological malignant tumor of shikonin[J]. *Front. Chem*, 2022, 10:935894.
- [10] NIE Y K, ZHU L S, YU H M. Shikonin inhibits the proliferation and induces the apoptosis of human HepG2 cells[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(12):1138-1146.
- [11] PAPAGEORGIOU V P, ASSIMOPOULOU A N, COULADOUROS E A, et al. The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38(3):270-301.
- [12] KRETSCHMER N, HUFNER A, DURCHSCHEIN C, et al. Synthesis and pharmacological in vitro investigations of novel shikonin derivatives with a special focus on cyclopropane bearing derivatives[J]. *Int Mol Sci*, 2021, 22(5):2774.
- [13] HE H, BAI L P, JIANG Z H. Synthesis and human telomeric G-quadruplex DNA-binding activity of glucosaminosides of shikonin/alkannin[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(4):1582-1586.
- [14] SHAO Y Y, YIN Y, LIAN B P, et al. Synthesis and biological evaluation of novel shikonin-benzo[b]furan derivatives as tubulin polymerization inhibitors targeting the colchicine binding site[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 190:112105.
- [15] ALI M B, HAHN E J, PAEK K Y. Methyl jasmonate and salicylic acid induced oxidative stress and accumulation of phenolics in panax ginseng bioreactor root suspension cultures[J]. *Molecules*, 2007, 12(3):607-621.
- [16] GONG Y, JI P, YANG Y S, et al. Metabolic-pathway-Based subtyping of triple-negative breast cancer reveals potential therapeutic targets[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(1):51-64, e9.
- [17] LUNT SY, VANDER HEIDEN MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27:441-464.
- [18] KROEMER G, POUYSSEGUR J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(6):472-482.
- [19] DAI Y T, LIU Y P, LI J Y, et al. Shikonin inhibited glycolysis and sensitized cisplatin treatment in non-small cell lung cancer cells via the exosomal pyruvate kinase M2 pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5):13906-13918.
- [20] 王升, 李丕武, 刘佃磊, 等. 利用发酵法生产氨基葡萄糖的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2014, 30(1):68-74.

收稿日期:2024-12-19;修回日期:2025-01-18

(本文编辑 覃洪含)