



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.06

文章编号: 2095-1264(2022)06-0714-06

沙利霉素抗肿瘤机制的研究进展

高雅君¹, 王 鹤², 金 玲¹, 丁丽娜¹, 李乾鹏¹, 武 照¹, 陈英新^{1*}
(吉林大学口腔医院¹VIP特诊科, ²种植科, 吉林 长春, 130012)

摘要: 沙利霉素是从白色链霉菌发酵液中分离出的一种羧基聚醚类钾离子载体抗生素, 广泛应用于家禽球虫病的防治。2009年首次发现沙利霉素对乳腺癌干细胞具有特异性抑制作用, 此后的研究表明, 沙利霉素能够有效抑制口腔鳞状细胞癌、卵巢癌、鼻咽癌、乳腺癌和肺癌等多种肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭。沙利霉素通过靶向肿瘤干细胞、逆转肿瘤细胞耐药性、抑制肿瘤血管生成和上皮间充质转化、调节肿瘤细胞自噬发挥抗肿瘤作用。本文旨在对沙利霉素的具体抗肿瘤机制作一综述, 为其在临床上进一步应用提供理论基础。

关键词: 沙利霉素; 多药耐药性; 上皮间充质转化; 细胞自噬; 癌症干细胞

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

The mechanism of salinomycin in inhibiting tumors

GAO Yajun¹, WANG Yao², JIN Ling¹, DING Lina¹, LI Qianpeng¹, WU Zhao¹, CHEN Yingxin^{1*}

(¹ VIP Special Dental Care Clinic, ² Department of Implant Dentistry, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun, 130012, Jilin, China)

Abstract: Salinomycin is a monocarboxylic polyether potassium carrier antibiotic isolated from *Streptomyces albus* fermentation broth. It is widely used to control coccidiosis in poultry. In 2009, salinomycin was first found to have a specific inhibitory effect on breast cancer stem cells, and subsequent studies have shown that salinomycin can effectively inhibit the proliferation, metastasis and invasion of oral squamous cell carcinoma, ovarian cancer, nasopharyngeal cancer, breast cancer and lung cancer. Salinomycin plays an anti-tumor role by targeting cancer stem cells, reversing drug resistance of tumor cells, inhibiting tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transformation, and regulating autophagy of tumor cells. The purpose of this paper is to summarize the specific anticancer mechanism of salinomycin and provide a theoretical basis for its further application in clinical practice.

Keywords: Salinomycin; Multidrug resistance; Epithelial-mesenchymal transition; Autophagy; Cancer stem cells

前言

根据世界卫生组织的数据, 每年有超过 800 万人死于癌症, 约占全球死亡总数的 13%。据估计, 未来几十年内, 癌症确诊人数将进一步增加^[1]。肿瘤化疗主要面临两大困难, 一是肿瘤细胞具有不同亚群, 一些亚群凭借其异质性, 可以逃避针对性药物的杀伤; 二是肿瘤干细胞对目前的治疗方法具有较

强的抵抗力^[2]。天然存在的生物活性物质——沙利霉素, 因能够靶向肿瘤细胞不同亚群及抑制肿瘤干细胞, 被视为极具前景的抗肿瘤新药。沙利霉素是一种聚醚类离子载体抗生素, 早先应用于家禽球虫病的防治。2009年首次发现沙利霉素具有抗乳腺癌的作用^[3]。进一步研究发现, 沙利霉素对于人类鼻咽癌、结肠癌、胶质母细胞瘤、葡萄膜黑色素瘤、前列腺癌、肾癌细胞等均具有显著抑制作用^[4-8]。另外, 沙利霉

作者简介: 高雅君, 女, 硕士研究生, 研究方向: 口腔黏膜病学。

*通信作者: 陈英新, 男, 硕士, 教授, 研究方向: 口腔黏膜病学。

素还被发现能够增加头颈部鳞癌、胆管癌、肺癌、大肠癌、鼻咽癌、胃癌、乳腺癌等对放、化疗的敏感性^[9-13]。关于沙利霉素的抗肿瘤机制,有学者认为其可能通过降低线粒体膜电位、下调 ATP 水平、增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、干扰 ATP 结合盒式(ATP-binding cassette transporter, ABC)转运蛋白活性等导致肿瘤细胞 DNA 损伤或死亡。同时,沙利霉素还能通过调节 Wnt/ β -catenin、Hedgehog、Akt/mTOR、VEGF、AMPK 等多条信号通路,发挥抑制肿瘤血管生成、抑制上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、调节肿瘤细胞自噬等多种抗肿瘤作用^[14]。然而,由于沙利霉素部分理化性质欠佳、作用机制不甚明确等,其在临床的应用仍受限制。本文旨在对沙利霉素的抗肿瘤机制进行综述,以期今后针对沙利霉素的进一步研究、改性及临床应用提供理论依据。

1 沙利霉素的发现与应用

沙利霉素(分子式 $C_{42}H_{70}O_{11}$)是从白色链霉菌中分离出来的一种天然聚醚类离子载体抗生素。沙利霉素具有的独特三环 6-6-5 双螺环结构,在其他天然化合物中少见(图 1),该结构由 B、C、D 环形成顺式异构体,这种结构增加了分子的稳定性。沙利霉素结构中的聚醚基团是其主要功能基团,能够与阳离子(K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+})结合形成亲脂性复合物,以被动扩散的形式实现 K^+ 、 Na^+ 的跨膜运输,从而干扰正常的 Na^+ / K^+ 浓度梯度,并通过 Na^+ / Ca^{2+} 交换剂诱导 Ca^{2+} 内流,使细胞内钙浓度升高至对目标生物有毒的水平。沙利霉素也因此发挥对真核寄生虫、革兰氏阳性细菌、原生动物和某些真菌的广谱抗菌活性^[15]。

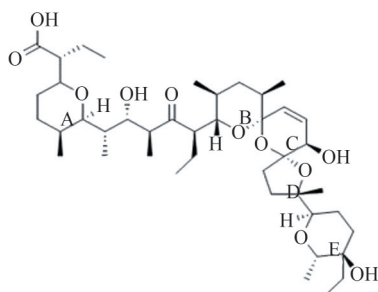


图 1 沙利霉素分子结构

Fig. 1 Structure of salinomycin

20 世纪 70 年代以来,沙利霉素一直作为控制球虫病、肠道单细胞寄生虫病和非激素生长促进剂的饲料添加剂应用于动物医学^[1]。直至 2009 年,沙利霉

素首次被确认具有抗肿瘤活性^[3],引起了世界各地肿瘤研究学者的关注。此后许多研究发现,沙利霉素在体内和体外均能诱导不同来源的人类肿瘤细胞大量凋亡。与传统抗肿瘤药物相比,沙利霉素对肿瘤干细胞以及多药耐药肿瘤细胞具有强大的杀灭作用;此外,也有临床试验证实,沙利霉素对转移性乳腺癌、卵巢癌及头颈肿瘤患者均显现出良好的疗效^[16]。

还有研究报道,安全剂量内的沙利霉素可以被人体正常肝细胞代谢,且不会引起长期或急性不良反应^[16-17]。但是,早期文献中仍出现过动物和人类因使用浓度过高的沙利霉素造成的中毒事件。因此,在临床上,沙利霉素仍应谨慎使用。为了降低沙利霉素的毒副作用,已有研究者开始尝试将纳米载药技术应用于沙利霉素的药物递送,这种改良制剂能降低沙利霉素的毒性、提高其水溶性、改善其生物利用度,为沙利霉素的广泛应用提供了可能。

2 沙利霉素对肿瘤干细胞具有靶向杀伤作用

肿瘤干细胞是肿瘤内的“干细胞样”细胞,具有很强的自我更新能力,并且可以产生形成肿瘤的异质性癌细胞系,容易在标准的肿瘤治疗中存活下来,并引起肿瘤的复发和转移。因此,寻找有效靶向肿瘤干细胞的药物一直是肿瘤治疗中的难点。2009 年, Gupta 等^[3]首次发现沙利霉素可选择性杀死乳腺癌干细胞,并证实其对乳腺癌干细胞的杀灭作用较常规化疗药物紫杉醇高约 100 倍。此后的一系列研究证实,沙利霉素可以通过降低 ABC 转运蛋白活性、激活 Wnt/ β -Catenin 信号通路、抑制线粒体的氧化磷酸化、引起线粒体和细胞质钾离子外流等途径有效抑制包括胃癌、肺腺癌、骨肉瘤、结直肠癌、鳞状细胞癌、急性髓系白血病、前列腺癌等多种人类肿瘤干细胞的活性^[16]。

基于沙利霉素对肿瘤干细胞的靶向杀灭作用,有学者提出了一项设想,通过将肿瘤干细胞靶向药物沙利霉素与常规肿瘤细胞毒性药物联合应用来治疗肿瘤。细胞表面标志物有助于在表型上将干细胞及其后代区分开。不同类型的肿瘤干细胞表达特定的标志物,肿瘤干细胞是否根除可通过检测某些干细胞标志物来进行鉴定。MCF-7 乳腺癌细胞球由 $HER2^{High}$ 和 $HER2^{Low}$ 两部分细胞组成,相比 $HER2^{High}$ 细胞群, $HER2^{Low}$ 细胞群的肿瘤干细胞标志物 NANOG、OTC4 和 SOX2 表达上调,且细胞群表现出与干细胞相似的

特性,例如细胞增殖缓慢、细胞基质导管样增生和较高的集落形成能力。此研究还证实,曲妥珠单抗对于高分化 HER2^{High} 乳腺癌细胞有着良好的抑制作用,而对 HER2^{Low} 细胞无明显影响;沙利霉素则可以靶向作用于 HER2^{Low} 细胞,降低 SOX2 水平。进一步体外研究证实,两种药物联合应用对于 MCF-7 乳腺癌细胞球具有更好的抑制作用^[18]。相似的研究还有,传统胰腺癌靶向药物吉西他滨对肿瘤干细胞标志物 CD133(-)胰腺癌细胞具有良好的杀灭作用,而对 CD133(+)细胞治疗效果欠佳;沙利霉素由于能够优先靶向 CD133(+)胰腺癌细胞,与吉西他滨联合应用可产生更佳的疗效^[19]。以上研究提示,由于沙利霉素对肿瘤干细胞良好的靶向杀灭作用,其在临床上作为抗肿瘤辅助性用药有着良好的前景。

3 沙利霉素对肿瘤血管生成的抑制作用

肿瘤细胞可以通过分泌血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等细胞因子改变肿瘤微环境,从而促进异常新脉管系统的形成,为肿瘤的生长和转移提供营养。理论上,抑制肿瘤血管生成是抑制肿瘤进展的重要方法之一^[20]。相关研究也证实,抗血管生成药物对肿瘤的生长和转移具有明显的抑制作用^[21]。因此,寻找具有抗血管生成活性的新型药物,对肿瘤的临床治疗具有重要意义。

VEGF 作为肿瘤微环境中促进血管生成的重要介质,可通过作用于血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)调节下游信号转导来促进肿瘤血管生成。有学者通过体外研究证实,沙利霉素可以通过抑制 VEGF-VEGFR2-AKT/FAK 信号轴来抑制人脐静脉内皮细胞的迁移以及毛细血管样脉管的形成;进一步动物实验显示,沙利霉素可通过参与 AKT 和 FAK 去磷酸化抑制血管生成,进而抑制人神经胶质瘤的生长^[20]。此外,沙利霉素还可以通过干扰 VEGF 和 VEGFR2 的结合,抑制 VEGFR2 下游信号分子 STAT3 的磷酸化,从而降低人胃癌异种移植物的血管生成活性,进而抑制肿瘤生长^[22]。以上研究提示,沙利霉素具有良好的抗肿瘤血管生成特性,但其具体机制还不甚明确。

4 沙利霉素逆转肿瘤细胞耐药性和化疗增敏作用

肿瘤细胞耐药性的形成机制复杂,现已明确的机制包括:药物转运体对药物的吸收、通过谷胱甘肽

S-转移酶等促进药物的代谢、肿瘤细胞的凋亡逃逸、表观遗传学和 miRNA 的调控、药物靶点的突变,以及最经典的机制——通过 ABC 转运蛋白将抗肿瘤药物泵出细胞外等^[23]。既往研究证实,沙利霉素可以通过抑制 ABC 转运蛋白家族中 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的转运活性,使通过过表达 P-gp 获得多药耐药的肿瘤细胞株(CEM-VBL 10 和 CEM-VBL 100;A2780/ADR)恢复对长春碱和阿霉素的敏感性;且沙利霉素对 P-gp 的抑制作用比传统 P-gp 抑制剂维拉帕米更强^[24]。

除了抑制 ABC 转运蛋白的活性,沙利霉素还可以通过多种途径发挥化疗增敏作用。有研究证实,沙利霉素能够通过两种途径提升肿瘤细胞对阿霉素和依托泊苷的敏感性:一是通过促使 DNA 断裂以及上调 DNA 损伤相关蛋白的表达来增加 DNA 损伤,二是通过抑制耐药肿瘤细胞中抗凋亡蛋白——p21 蛋白的表达促进肿瘤细胞凋亡^[25-26]。另一方面,沙利霉素还能恢复肿瘤细胞对多西他赛、长春碱、紫杉醇这类抗有丝分裂药物的敏感性^[27]。G₂期阻滞细胞和非整倍体细胞具有抗凋亡功能,而抗有丝分裂类药物会增加 G₂期阻滞细胞和非整倍体细胞的比例,这也是肿瘤细胞容易对抗有丝分裂药物产生耐药性的原因^[28]。沙利霉素能够通过防止 G₂期阻滞并减少非整倍体细胞数量,使肿瘤细胞对多西他赛、长春碱、紫杉醇等药物敏感。同时,胸苷酸合酶(thymidylate synthase, TS)与肿瘤耐药性的形成有显著相关性,是许多化疗增敏药物的作用靶点^[29]。有研究证实,沙利霉素能够通过下调蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)介导的 TS 的表达,增强非小细胞肺癌对顺铂和厄洛替尼的敏感性^[30]。总之,较低剂量的沙利霉素便可有效逆转肿瘤细胞对阿霉素、顺铂、紫杉醇、长春碱等多种一线化疗药物的耐药性,能够在维持疗效的前提下显著降低化疗药物的使用剂量。

5 沙利霉素对 EMT 的抑制作用

EMT 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。通过 EMT,肿瘤细胞能够获得一定的“能动性”,进而从原发灶转移到周围组织或远处器官^[31]。另外,EMT 还与肿瘤治疗的耐受性相关。许多研究表明,获得性耐药存在可逆的表观遗传学改变,而这种改变是由 EMT 引起的^[32],并且许多与 EMT 相关的信号通路都参与了肿瘤细胞耐药性的发生^[33-34]。因此,对肿瘤细胞 EMT 有抑制作用

的药物能够有效阻碍肿瘤转移及耐药的发生。

发生 EMT 的肿瘤细胞的典型特点是上皮标志物 E-钙黏蛋白等的表达下调,而间充质标志物 N-钙黏蛋白等的表达上调,并且 E-钙黏蛋白等重新表达可以使细胞恢复上皮表型,这种现象被称为间质到上皮的转变(mesenchymal-epithelial transition, MET)。EMT-MET 相关的分化状态可通过间充质标志物和上皮标志物的差异表达来确定^[35]。有研究发现,沙利霉素能够上调卵巢癌细胞上皮标志物(E-钙黏蛋白和角蛋白)的表达,下调间质标志物(N-钙黏蛋白和波形蛋白)的表达,这意味着它具有抑制卵巢癌细胞 EMT 的作用,也因此发挥抑制卵巢癌细胞迁移和侵袭的作用^[36]。

FOXO3a 是 Forkhead 转录因子家族成员之一,活化的 FOXO3a 能够通过破坏 Wnt 通路重要信号分子 β -catenin 与 TCF 的相互作用,并抑制其下游靶标 ZEB1、CyclinD1 和 c-Myc 等,这些靶标参与了阿霉素诱导的肝癌细胞 EMT。研究者还发现,沙利霉素可以通过激活 FOXO3a 来阻止阿霉素诱导的肝癌细胞 EMT,并因此增强了肝癌细胞对阿霉素的敏感性^[37]。此外,沙利霉素还可以通过阻断 Wnt 信号通路并下调 EMT 激活剂 ZEB1 来逆转套细胞淋巴瘤的 EMT 进程,从而增加肿瘤细胞对吉西他滨、阿糖胞苷和阿霉素的敏感性^[38]。

以上研究提示,沙利霉素可以有效抑制肿瘤细胞的 EMT 进程,进而发挥阻止肿瘤细胞远处转移和逆转耐药性的作用。

6 沙利霉素可作为肿瘤细胞自噬调节剂

自噬是使受损细胞器或大分子物质由自噬泡包绕,再通过自噬溶酶体降解再利用的细胞过程^[39]。传统理论认为,自噬的细胞保护作用有利于肿瘤细胞的存活及凋亡抵抗。沙利霉素可导致细胞发生保护性自噬,进而抑制细胞凋亡,而自噬抑制剂可削弱这一作用^[40],提示自噬抑制剂与沙利霉素联用可能是一种新的策略。有研究证实了这一设想,沙利霉素和氯喹(一种自噬抑制剂)联合使用不仅可以提高沙利霉素的抗肿瘤作用,还可以降低沙利霉素的使用剂量^[41]。进一步探究其机制发现,沙利霉素可导致肿瘤细胞内 ROS 的积累,这在自噬激活中发挥了关键作用^[42]。ROS 可以通过激活 AMPK 信号通路、MAPK 信号通路及内质网应激启动自噬,还可以通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号转导来诱导自噬。但

学术界对于细胞自噬的作用还存在一定争议。有学者提出了完全相反的理论,认为自噬虽然可以阻断细胞凋亡,但也会促使细胞进入另一种死亡途径。有研究发现,沙利霉素诱导的结肠癌细胞 SW620 自噬与细胞死亡相关,通过针对自噬基因 ATG7 进行 siRNA 转染来抑制自噬,可以部分预防沙利霉素诱导的细胞死亡^[43]。

此外,有学者发现,沙利霉素还可抑制某些肿瘤细胞的自噬,通过降低组织蛋白酶的活性来抑制自噬溶酶体的活性,从而发挥抑制乳腺癌细胞自噬通量的作用;该研究还指出,沙利霉素可通过抑制乳腺癌干细胞的自噬通量来干扰其干性的维持。另一组研究人员在肝癌细胞系中也发现沙利霉素具有抑制自噬的作用。研究指出,沙利霉素可抑制肝癌细胞自噬的晚期阶段,导致线粒体功能障碍以及功能障碍线粒体的回收受损,并伴随着 ROS 产量的增加,以上均与细胞凋亡诱导有关^[42]。

综上,沙利霉素对自噬具有诱导和抑制的双重作用,具体效果取决于肿瘤细胞的类型和细胞环境。但无论如何,沙利霉素作为肿瘤自噬调节剂,具有巨大的临床应用潜力,具体的临床应用方案还需进行大量的相关研究。

7 总结与展望

近年来,沙利霉素对多种肿瘤的良好疗效引起了社会的广泛关注。较低浓度的沙利霉素就可以有效杀灭肿瘤干细胞,同时,还能增加肿瘤细胞对放、化疗的敏感性,这为联合治疗提供了新的思路。沙利霉素可以通过抑制 VEGF-VEGFR2-AKT/FAK 信号轴等途径来抑制肿瘤血管生成,通过阻断 Wnt 信号通路等途径抑制肿瘤细胞 EMT,从而有效地抑制肿瘤的生长和恶化。体外研究显示,沙利霉素诱导自噬的能力明显高于主流的自噬诱导剂,但由于进一步的研究不足,限制了其在临床上的应用。

沙利霉素相比传统抗肿瘤药物的优势在于:(1)对肿瘤细胞有更强的针对性,对正常细胞则毒性更小;(2)可以削弱肿瘤细胞对放、化疗的耐受性;(3)对肿瘤干细胞的选择性作用;(4)暂未发现长期不良反应^[16]。因此,沙利霉素这一单分子多靶点抗肿瘤化合物具有巨大的研究潜力。以沙利霉素为基础,全世界的科学家合成了 200 余种沙利霉素衍生物,通过对其分子结构中的羧基、羟基、酮基等基团进行化学修饰,使其具有更低的正常细胞毒性、更强的促肿

瘤细胞凋亡作用、更精确的肿瘤干细胞靶向性^[44-47]。

目前,沙利霉素及其衍生物的研究多局限于体外实验,在得到广泛的临床应用之前,还需要更多的动物和临床实验数据。同时,由于沙利霉素水溶性较差,其给药方式受到局限,因此,改善其理化性质或给药方式的研究也至关重要。另一方面,沙利霉素对肿瘤自噬的作用尚不明确,还需要更多的基础研究进行探讨。最后,由于沙利霉素的放、化疗增敏作用,其与其他药物或放疗联合应用的研究也极具临床指导意义。

参考文献

- ANTOSZCZAK M. A medicinal chemistry perspective on salinomycin as a potent anticancer and anti-CSCs agent [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 164: 366-377. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.057.
- DAGOGO-JACK I, SHAW A T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 81-94. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166.
- GUPTA P B, ONDER T T, JIANG G Z, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening [J]. *Cell*, 2009, 138(4): 645-659. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.034.
- WANG Z Y, ZHOU L, XIONG Y P, et al. Salinomycin exerts anti-colorectal cancer activity by targeting the β -catenin/T-cell factor complex [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(17): 3390-3406. DOI: 10.1111/bph.14770.
- ZHANG Y S, LI F, LIU L G, et al. Salinomycin-induced autophagy blocks apoptosis via the ATG3/AKT/mTOR signaling axis in PC-3 cells [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 451-460. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.06.034.
- LIU L, WANG Q F, MAO J, et al. Salinomycin suppresses cancer cell stemness and attenuates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 296: 145-153. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.09.018.
- ZHAO S J, WANG X J, WU Q J, et al. Induction of G1 cell cycle arrest in human glioma cells by salinomycin through triggering ROS-mediated DNA damage *in vitro* and *in vivo* [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(4): 997-1005. DOI: 10.1007/s11064-016-2132-5.
- ZHOU J F, LIU S L, WANG Y, et al. Salinomycin effectively eliminates cancer stem-like cells and obviates hepatic metastasis in uveal melanoma [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 159. DOI: 10.1186/s12943-019-1068-1.
- GEHRKE T, HACKENBERG S, POLAT B, et al. Combination of salinomycin and radiation effectively eliminates head and neck squamous cell carcinoma cells *in vitro* [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1991-1998. DOI: 10.3892/or.2018.6267.
- ZHANG G, WANG W J, YAO C X, et al. Salinomycin overcomes radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting Nrf2 level and promoting ROS generation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 147-154. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.095.
- MAO Z L, WU Y, ZHOU J, et al. Salinomycin reduces epithelial-mesenchymal transition-mediated multidrug resistance by modifying long noncoding RNA HOTTIP expression in gastric cancer cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(9): 892-899. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000786.
- YU Z, CHENG H, ZHU H, et al. Salinomycin enhances doxorubicin sensitivity through reversing the epithelial-mesenchymal transition of cholangiocarcinoma cells by regulating ARK5 [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(10): e6147. DOI: 10.1590/1414-431X20176147.
- TYAGI M, PATRO B S. Salinomycin reduces growth, proliferation and metastasis of cisplatin resistant breast cancer cells via NF- κ B deregulation [J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 60: 125-133. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.05.004.
- VERSINI A, SAIER L, SINDIKUBWABO F, et al. Chemical biology of salinomycin [J]. *Tetrahedron*, 2018, 74(39): 5585-5614. DOI: 10.1016/j.tet.2018.07.028.
- ANTOSZCZAK M, HUCZYŃSKI A. Salinomycin and its derivatives-A new class of multiple-targeted "magic bullets" [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 208-227. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.05.031.
- NAUJOKAT C, STEINHART R. Salinomycin as a drug for targeting human cancer stem cells [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 950658. DOI: 10.1155/2012/950658.
- RADKO L, OLEJNIK M, POSYNIK A. Primary human hepatocytes, but not HepG2 or Balb/c 3T3 cells, efficiently metabolize salinomycin and are resistant to its cytotoxicity [J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1174. DOI: 10.3390/molecules25051174.
- OAK P S, KOPP F, THAKUR C, et al. Combinatorial treatment of mammospheres with trastuzumab and salinomycin efficiently targets HER2-positive cancer cells and cancer stem cells [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(12): 2808-2819. DOI: 10.1002/ijc.27595.
- ZHANG G N, LIANG Y, ZHOU L J, et al. Combination of salinomycin and gemcitabine eliminates pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 313(2): 137-144. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.05.030.
- BI Y L, MI P Y, ZHAO S J, et al. Salinomycin exhibits anti-angiogenic activity against human glioma *in vitro* and *in vivo* by suppressing the VEGF-VEGFR2-AKT/FAK signaling axis [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(5): 1255-1261. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2940.
- JAVAN M R, KHOSROJERDI A, MOAZZENI S M. New insights into implementation of mesenchymal stem cells in cancer therapy: prospects for anti-angiogenesis treatment [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 840. DOI: 10.3389/fonc.2019.00840.
- LI T, LIU X X, SHEN Q, et al. Salinomycin exerts anti-angiogenic and anti-tumorigenic activities by inhibiting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26580-26592. DOI: 10.18632/oncotarget.8555.
- NIKOLAOU M, PAVLOPOULOU A, GEORGAKILAS A G, et al. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(4): 309-318. DOI: 10.1007/s10585-018-9903-0.
- RICCIONI R, DUPUIS M L, BERNABEI M, et al. The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a P-glycoprotein inhibitor [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 45(1): 86-92. DOI:

- 10.1016/j.bcmd.2010.03.008.
- [25] KIM J H, CHAE M, KIM W K, et al. Salinomycin sensitizes cancer cells to the effects of doxorubicin and etoposide treatment by increasing DNA damage and reducing p21 protein [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(3): 773–784. DOI: 10.1111/j.1476–5381.2010.01089.x.
 - [26] PARK S H, WANG X B, LIU R W, et al. High throughput screening of a small molecule one-bead-one-compound combinatorial library to identify attenuators of p21 as chemotherapy sensitizers [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(12): 2015–2022. DOI: 10.4161/cbt.7.12.7069.
 - [27] KIM J H, YOO H I, KANG H S, et al. Salinomycin sensitizes antimitotic drugs-treated cancer cells by increasing apoptosis via the prevention of G2 arrest [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(1): 98–103. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.141.
 - [28] OGDEN A, RIDA P C G, KNUDSEN B S, et al. Docetaxel-induced polyploidization may underlie chemoresistance and disease relapse [J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(2): 89–92. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.025.
 - [29] FERRARI S, SEVERI L, POZZI C, et al. Human thymidylate synthase inhibitors halting ovarian cancer growth [J]. *Vitam Horm*, 2018, 107: 473–513. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.12.002.
 - [30] TUNG C L, CHEN J C, WU C H, et al. Salinomycin acts through reducing AKT-dependent thymidylate synthase expression to enhance erlotinib-induced cytotoxicity in human lung cancer cells [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357(1): 59–66. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.04.026.
 - [31] ZHANG Y, WEINBERG R A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities [J]. *Front Med*, 2018, 12(4): 361–373. DOI: 10.1007/s11684-018-0656-6.
 - [32] ALEKSAKHINA S N, KASHYAP A, IMYANITOV E N. Mechanisms of acquired tumor drug resistance [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1872(2): 188310. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188310.
 - [33] PANDA M, BISWAL B K. Cell signaling and cancer: a mechanistic insight into drug resistance [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5): 5645–5659. DOI: 10.1007/s11033-019-04958-6.
 - [34] CAMEL J, LIGIER M, PUISIEUX A. Pleiotropic roles for ZEB1 in cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 30–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2476.
 - [35] PRIETO-GARCÍA E, DÍAZ-GARCÍA C V, GARCÍA-RUIZ I, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(7): 122. DOI: 10.1007/s12032-017-0980-8.
 - [36] LI R, DONG T T, HU C, et al. Salinomycin repressed the epithelial-mesenchymal transition of epithelial ovarian cancer cells via downregulating Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 1317–1325. DOI: 10.2147/ott.s126463.
 - [37] ZHOU Y, LIANG C, XUE F, et al. Salinomycin decreases doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the β -catenin/TCF complex association via FOXO3a activation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 10350–10365. DOI: 10.18632/oncotarget.3585.
 - [38] SÁNCHEZ-TILLÓ E, FANLO L, SILES L, et al. The EMT activator ZEB1 promotes tumor growth and determines differential response to chemotherapy in mantle cell lymphoma [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(2): 247–257. DOI: 10.1038/cdd.2013.123.
 - [39] 王一博, 孙宾, 王丹丹, 等. 纳米材料诱导的自噬与凋亡在抑制肿瘤生长和治疗中的作用及研究进展[J]. *口腔医学研究*, 2017, 33(11): 1230–1233. DOI: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2017.11.025.
 - [40] YU S N, KIM S H, KIM K Y, et al. Salinomycin induces endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and apoptosis through generation of reactive oxygen species in human glioma U87MG cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6): 3321–3328. DOI: 10.3892/or.2017.5615.
 - [41] XIE F Y, ZHANG S Y, LIU J J, et al. Codelivery of salinomycin and chloroquine by liposomes enables synergistic antitumor activity *in vitro* [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(14): 1831–1846. DOI: 10.2217/nnm-2016-0125.
 - [42] JIANG J, LI H L, QAED E, et al. Salinomycin, as an autophagy modulator—a new avenue to anticancer: a review [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 26. DOI: 10.1186/s13046-018-0680-z.
 - [43] VERDOODT B, VOGT M, SCHMITZ I, et al. Salinomycin induces autophagy in colon and breast cancer cells with concomitant generation of reactive oxygen species [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44132. DOI: 10.1371/journal.pone.0044132.
 - [44] URBANIAK A, DELGADO M, ANTOSZCZAK M, et al. Salinomycin derivatives exhibit activity against primary acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 384–390. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.081.
 - [45] KLOSE J, KATTNER S, BORGSTRÖM B, et al. Semi-synthetic salinomycin analogs exert cytotoxic activity against human colorectal cancer stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 53–59. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.147.
 - [46] BORGSTRÖM B, HUANG X L, HEGARDT C, et al. Structure-activity relationships in salinomycin: cytotoxicity and phenotype selectivity of semi-synthetic derivatives [J]. *Chemistry*, 2017, 23(9): 2077–2083. DOI: 10.1002/chem.201603621.
 - [47] CZERWONKA D, URBANIAK A, SOBCZAK S, et al. Synthesis and anticancer activity of tertiary amides of salinomycin and their C20-oxo analogues [J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(2): 236–246. DOI: 10.1002/cmdc.201900593.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 高雅君, 王鹤, 金玲, 等. 沙利霉素抗肿瘤机制的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2022, 12(6): 714–719. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.06.

Cite this article as: GAO Yajun, WANG Yao, JIN Ling, et al. The mechanism of salinomycin in inhibiting tumors [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12 (6): 714–719. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.06.