

结晶紫的抗肿瘤作用

乌格叶木日, 武建强*

内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特 010110

摘要: 恶性肿瘤是全球公共卫生领域的重大挑战, 严重威胁着人类健康。尽管现代医学在肿瘤治疗方面取得了显著进展, 但新型抗肿瘤药物的研发仍面临高成本、长周期及可及性问题, 尤其在经济欠发达地区更为突出。因此, 探索价格低廉且高效的抗肿瘤药物具有重要意义。结晶紫(gentian violet, GV)是一种传统的三芳基甲烷染料, 早期被广泛用于组织染色、抗菌和抗真菌治疗。近年来, 研究发现GV具有显著的抗肿瘤活性, 其作用机制涉及多条细胞信号通路。此外, GV在多种肿瘤类型中均表现出抑制作用, 包括淋巴瘤、肝癌、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌及胶质瘤等。GV因其低耐药性、低毒性、低成本及药物监管要求较少等优势, 成为“老药新用”策略下具有潜在应用价值的抗肿瘤药物。总结了GV的抗肿瘤作用及其潜在机制, 重点介绍了其对T细胞淋巴瘤、黑色素瘤、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、胶质瘤等多种肿瘤的抑制作用及可能的分子机制, 以期为未来的基础机制研究和临床应用提供科学依据。

关键词: 结晶紫; 肿瘤; 细胞增殖与凋亡

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2025.0011

中图分类号: Q81, R96

文献标志码: A

Anti-tumor Effects of Gentian Violet

WU Geyemuri, WU Jianqiang*

College of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

Abstract: Malignant tumors remain a significant challenge in global public health, posing severe threats to human health. While modern medicine has achieved remarkable advances in anticancer therapies, the development of novel antitumor drugs still faces challenges including high costs, long development cycles, and limited accessibility, particularly in resource-limited regions. Therefore, exploring cost-effective and potent antitumor agents is of paramount importance. Gentian violet (GV), a traditional tri-arylmethane dye, has been widely used historically for tissue staining, antibacterial, and antifungal treatments. Recent studies have revealed that GV exhibits prominent antitumor activity through the modulation of multiple cellular signaling pathways. Notably, GV demonstrates inhibitory effects against diverse malignancies, including lymphoma, hepatocellular carcinoma, melanoma, breast cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, and glioma. Owing to its advantages such as low drug resistance, minimal toxicity, affordability, and reduced regulatory barriers, GV has emerged as a promising candidate for drug repurposing strategies in oncology. This review comprehensively examined the antitumor effects of GV and its underlying molecular mechanisms, providing a scientific foundation for future mechanistic investigations and clinical translation.

Key words: gentian violet; tumor; cell proliferation and apoptosis

恶性肿瘤是一类以细胞异常增殖为特征的疾病, 可发生于多种组织, 且在药物治疗中表现出不同的疗效。近年来, 全球肿瘤发病率与死亡率持续上升, 已成为医学研究的核心课题之一^[1-2]。因

此, 开发新型治疗策略及低成本抗癌药物成为迫切需求。药物治疗肿瘤历史悠久, 而寻找高效且经济的抑癌药物尤为关键。GV作为一种传统非处方药, 近年被发现具备抑制肿瘤生长的潜力。

收稿日期: 2025-02-11; 接受日期: 2025-02-28

基金项目: 内蒙古自治区科技厅项目(2019GG037; 2022MS08009)。

联系方式: 乌格叶木日 E-mail: 15947057516@163.com; *通信作者 武建强 E-mail: jianqiangwu@immu.edu.cn

研究显示,GV通过调控多种细胞信号通路和基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡或抑制其增殖,且效应呈时间-剂量依赖性,展现出良好的临床应用前景^[3-8]。此外,GV已在多个国家获批用于抗菌治疗,因而在特定适应症下,例如伴有细菌感染的皮肤癌中,可作为试验性治疗手段。已有试验性研究报告GV在皮肤癌及其他疾病治疗中取得积极效果^[9-10]。目前证据表明,GV对多种肿瘤的生长和发展具有抑制作用。文章总结了GV的抗肿瘤作用及其潜在机制,以期为基础研究与应用提供参考。

1 结晶紫的基本特性

结晶紫又名龙胆紫(crystal violet, gentian violet, GV),属于三芳基甲烷染料(triarylmethane dye,也是三苯甲烷染料 triphenylmethane dye)类的一种小分子化学物质,其分子式: $C_{25}H_{30}ClN_3$,分子量:407.99,化学结构如图1。

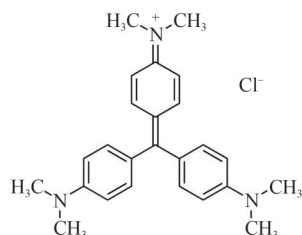


图1 GV 化学结构

Fig. 1 Chemical structure of GV

GV在世界范围内主要用于组织学染色、抗菌、抗真菌等^[11-13],尤其作为抗菌外用“紫药水”和革兰氏染色染料被人所熟知和使用了一个多世纪^[14-15]。GV在医学上有100多年的应用历史^[16]。GV最早由法国化学家查尔斯·劳特于1861年合成,最初以“巴黎紫罗兰”命名^[17],由德国药剂师乔治·格鲁布勒于1880年以染料向生物学家推广^[18]。1884年,汉斯·格兰发现GV能够选择性染色革兰阳性细菌,从而奠定了革兰氏染色法的基础^[19]。1891年,斯蒂林将GV作为防腐剂引入市场,提倡用它来治疗伤口、溃疡和眼睛感染^[17]。1912年,丘奇曼在体外实验和动物模型中验证了GV对革兰阳性细菌的抗菌作用^[20]。1925年,Hinton对12例由革兰氏阳性菌引起的严重败血症患

者静脉注射GV,其中7例患者病情好转^[21]。整个20世纪,GV被广泛用于治疗各种疾病^[22],包括壕口病、鹅口疮、脓疱病、烧伤、蛲虫病、蠕虫病、皮肤和全身真菌感染^[15,23-28]。GV在抗肿瘤领域的潜力最早由Emory大学Arbiser研究团队于2006年提出。研究发现,GV能够显著抑制血管新生,从而抑制肿瘤生长^[29]。此外,GV还能通过调控细胞信号通路及基因表达,在多种癌细胞中发挥抑制作用。

2 GV的抗肿瘤作用

近年的研究发现,GV的医疗作用及经济价值尚未被完全挖掘。研究结果显示,GV在体外、体内试验均表现出显著的抗肿瘤作用。GV可抑制T淋巴瘤细胞、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌、胶质瘤等多种肿瘤细胞的增殖,并诱导其凋亡^[3-8]。肿瘤细胞的迁移和侵袭是肿瘤发展和转移的重要过程。研究显示,GV能够抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[30]。研究还发现,GV化学结构类似物——三芳基甲烷的富烯(fulvene)衍生物同样可抑制肿瘤发生发展的作用,而且水溶性和耐受性更好。用此类富烯化合物的一种在肿瘤动物模型中腹腔内注射,2周后肿瘤体积平均缩小75%^[31]。具有抗癌特性的厚朴酚(honokiol)与三甲烷染料类特性化学结构合成的小分子,也具有明显地诱发肿瘤细胞凋亡的作用^[32]。这些研究显示了GV变构体开发新药的潜在前景。自从提出GV抑癌的观点以来,在研究GV作用机理的同时,一些针对皮肤型恶性肿瘤的临床试验性治疗也得到了较为理想的效果^[1]。非处方药物GV在临床治疗上效果显著^[9-10,33]。

2.1 淋巴瘤

皮肤相关性淋巴样组织(skin-associated lymphoid tissue, SALT)是人体重要的免疫器官。原发性皮肤淋巴瘤(primary cutaneous lymphomas, PCL)包括皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL)和皮肤B细胞淋巴瘤(cutaneous B-cell lymphoma, CBCL),不同类型皮肤淋巴瘤预后差别显著^[34]。CTCL是一组异质性肿瘤,蕁样肉芽肿(mycosis fungoides, MF)及其白血病对应物Sézary综合征(Sézary's syndrome, SS)是最常见的亚型,是非霍奇金淋巴瘤中的一大类型。CTCL

是以皮肤损害为原发或主要表现的一组极为复杂的异质性恶性淋巴增殖性疾病^[35]。非处方药物GV对皮肤癌治疗有显著效果。本团队Wu等^[3]通过对1700多种化合物进行小分子筛选,发现三芳基甲烷染料GV可以抑制T淋巴瘤细胞的生长,并诱导T淋巴瘤细胞凋亡;同时也揭示GV对去甲基化药物甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)有协同作用、对正常细胞毒性小等优势,提示其进一步研究的价值和临床意义。Westergaard等^[9]和Rao等^[36]在临床上GV联合用药治疗T细胞淋巴瘤及B细胞淋巴瘤也具有显著效果,T细胞淋巴瘤晚期病患得到完全的缓解,同样,B细胞淋巴瘤患者在随访中无复发现象。

2.2 肝癌和黑色素瘤

肝癌仍然是人类健康面临的一个挑战,是全球恶性肿瘤死亡的主要原因之一。其中,原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为最常见的原发性肝癌类型^[37]。本团队的前期研究发现,GV对HCC具有下列作用。①GV可抑制HCC细胞增殖并诱导HCC细胞凋亡;②由于恶性肿瘤侵袭和转移仍然是90%以上患者死亡的主要原因^[38],通过细胞划痕实验和Transwell实验研究发现GV能够显著抑制HCC细胞系的迁移和侵袭;③用铁死亡抑制剂Ferrostatin-1实验验证发现,在GV引发的细胞程序性死亡类型中,除凋亡外,GV可以诱导HCC细胞铁死亡;④GV在体外实验通过裸鼠皮下造瘤给药能够抑制鼠内肿瘤生长^[4]。黑色素瘤(melanomas)是由黑色素细胞恶性肿瘤引起的皮肤癌。近年来,黑色素瘤的发病率在世界范围内迅速增加,导致了公共卫生问题^[39-40]。皮肤黑色素瘤表现为色素性皮损在数月或数年中发生明显改变^[41-42]。Pietrobono等^[43]用咪喹莫特(imiquimod)和GV联合用药治疗黑色素瘤转移,使病灶完全愈合。研究表明,在黑色素瘤中,GV同时影响干细胞和肿瘤大区室,表明GV可能成为治疗人类黑色素瘤的有效化合物,具有单独或联合治疗人类黑色素瘤方面的潜在应用价值。

2.3 其他肿瘤

GV对多种肿瘤细胞具有显著的抑制作用。①乳腺癌(breast cancer)是世界上分布最广的恶性肿瘤之一,也是女性最常见的恶性肿瘤之一^[44]。通常发生在乳房腺上皮组织,严重影响着

妇女身心健康甚至危及生命。这种特定类型的恶性肿瘤影响着女性健康^[45-46]。Yamaguchi等和Mukawera等^[6,47-48]发现GV对乳腺癌细胞系MDA-MB 231有明显抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡的作用。②卵巢癌(ovarian cancer, OC)占女性常见恶性肿瘤发病率的3.4%,在女性生殖系统肿瘤中居第三位,仅次于宫颈癌和宫体癌^[49]。尽管该领域进行了大量研究,但OC的晚期及高发病率导致该病五年生存率低于45%^[50]。GV作为非处方药同时对OC细胞也有抑制作用。Min等^[7]研究发现GV呈剂量依赖性抑制OC细胞的增殖并诱导凋亡。③结肠癌(colorectal cancer)是世界第三大最常见的恶性肿瘤,影响着全球数百万人^[51]。尽管结肠癌的治疗取得了较大进展,但近年来其发病率迅速增加,并且生存率较低^[52]。Garufi等^[8]研究发现GV剂量依赖性抑制结肠癌细胞并诱导凋亡。④神经胶质瘤是全球最普遍的原发性恶性脑肿瘤,其中胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是具有侵袭性的肿瘤之一^[53-54]。尽管已有研究为优化早期诊断和治疗作出了重大努力,但预后仍然较差。⑤胰腺癌(pancreatic cancer)和肺癌(lung cancer)是最致命的恶性肿瘤之一,死亡率极高^[39,55-57]。Yamaguchi等^[6]研究表明,GV可抑制胰腺癌细胞MIA-PaCa-2生长。Garufi等^[8]研究表明,GV可抑制肺癌细胞系H1299生长,提示GV对胰腺癌及肺癌具有潜在的应用前景。

3 GV的抗肿瘤作用机制

GV作用于肿瘤主要通过使肿瘤细胞凋亡、铁死亡等方式。研究发现,GV抗肿瘤作用的分子机理涉及多个细胞信号通路^[17]。①抑制NOX(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶)、SOX2(SRY-Box transcription factor 2)及其他信号通路。GV抑制Nox1从而下调活性氧(reactive oxygen species, ROS),进一步阻断血管生成有关信号——血管生成素-2(angiopoietin-2, ang-2)和其受体血管生成素受体(tie receptor tyrosine kinase 2, Tie-2)的通路^[29,35-36]。其通过上调P53上调凋亡调控因子(P53 up-regulated modulator of apoptosis protein, P53/BAX/P21/PUMA)及抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activa-

tor of transcription, Stat3)/SOX2/双微体同源物2 (mouse double minute 2 homolog, MDM2)/B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)/细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK), calcium和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3)/Akt等信号通路发挥抑制作用^[4-5, 7-8]。②GV对P53和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的影响。由于过表达的NOX1起着抑制野生型P53抑癌基因表达的作用, GV对NOX1的抑制使P53可以恢复正常表达, 发挥其抑癌因子的作用。其上调凋亡标志物剪切化(cleavage)PARP及P53从而诱导细胞凋亡^[10, 58]。GV抑制NOX2/I κ B激酶 ϵ (I κ B kinase ϵ , IKK ϵ)/核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)而进一步抑制NF- κ B细胞增殖^[5-6, 48]。③增加凋亡受体/配体的表达。GV可通过上调凋亡受体/配体基因如FASL、DR4/5、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、Ca⁺和ROS等的表达证实GV可以诱导外源性及内源性2种凋亡机制, 并引起细胞周期阻滞^[3]。

3.1 淋巴瘤

本团队Wu等^[3]研究发现GV可通过多种机制抑制T细胞淋巴瘤细胞的生长。①GV可激活Caspase-8、上调肿瘤细胞凋亡受体和Fas-L、激活细胞ROS/pPLC/Ca⁺⁺、诱导肿瘤细胞外源性(死亡受体性)和内源性(线粒体性)凋亡;②由于NF- κ B是已知的CTCL的增殖驱动因子, NF- κ B组分的过表达是CTCL的共同特征^[59-64], 因此GV可在增加细胞凋亡时, 增加NF- κ B亚基的抑制因子i- κ B。GV在CTCL细胞系和SS血细胞中降低抗凋亡因子mcl-1, 从而使细胞周期阻滞和抑制CTCL肿瘤细胞增殖, 同时攻击CTCL的生存能力和生长。

3.2 肝癌和黑色素瘤

近年来研究发现, 铁死亡是一种独立的新型细胞死亡方式, 在细胞死亡过程中通常伴有大量的铁蓄积和脂质过氧化现象; 铁死亡的发生是铁依赖性的^[65]。铁死亡与线粒体功能密切相关, 研究表明线粒体功能障碍和损伤能够促进氧化应激, 进而诱导铁死亡。P53是细胞凋亡的重要调节因子, 大量凋亡因子依赖P53激活来调节细胞

凋亡的发生。P53在铁死亡的调节中也起着重要作用^[65]。同时Hep27或脱氢酶/还原酶成员2(DHRS2), 最初被鉴定为丁酸钠处理的人肝癌细胞系HepG2中的一个核蛋白^[66-67]。Hep27结合Mdm2稳定P53。Hep27水平升高导致P53蛋白积累, 表明P53活性增加^[68]。GV作为三苯甲烷染料(triphenylmethane dye)类的化学分子, 被证实对HCC及黑色素瘤细胞可产生显著的抑制作用。在肝癌方面, 本团队研究发现^[4], GV可同时上调P53和MDM2表达从而诱导HCC细胞凋亡; GV诱导HCC细胞铁死亡的机理涉及增加细胞ROS水平, 促使P53、MDM2上调, 这对细胞凋亡及铁死亡非常重要。在黑色素瘤方面, Pietrobono等^[5]研究表明, GV可抑制黑色素瘤细胞增殖并诱导细胞死亡, 部分依赖于P53的功能; GV通过诱导细胞质细胞色素C的含量增加, ROS的含量增加, 表明高剂量GV可激活黑色素瘤细胞的线粒体凋亡途径并且低剂量时诱导G2细胞周期阻滞; GV通过影响EGFR/STAT3/SOX2信号轴抑制黑色素瘤干细胞的存活和自我更新。

3.3 其他肿瘤

GV可通过不同机制对多种肿瘤有抑制作用。乳腺癌晚期会对骨髓成骨细胞的形成和矿化造成影响。在研究中发现GV具有抗NF- κ B活性, 并且与其他NF- κ B拮抗剂类似, 可以有效地增强成骨细胞的分化和矿化, 同时有效地抑制破骨细胞的分化且显著抑制破骨细胞生成。Yamaguchi等和Mukawera等^[6, 47-48, 69]研究表明, GV可能通过抑制NF- κ B的上游激活蛋白IKK ϵ 、ERK/MAPK、Calcium和PI3/Akt等信号通路发挥抑制并诱导乳腺癌细胞凋亡作用。GV阻断乳腺癌细胞对成骨/破骨细胞平衡的破坏作用, 提示在GV治疗乳腺癌及骨骼系统并发症方面的潜在价值^[6, 47]。多项研究发现, GV增加了癌细胞中的细胞ROS水平, 这对细胞凋亡非常重要^[3-5]。在卵巢癌方面, Min等^[7]研究发现GV诱导Caspase-3和PARP的分裂, 导致OC细胞凋亡, 并且还通过提高细胞ROS水平和诱导下游分子P53、PUMA、BAX和P21蛋白的数量诱导OC细胞凋亡, 提示GV在卵巢癌治疗上具有应用前景。H2Ax组蛋白在丝氨酸139位(γ H2Ax)处响应广泛的DNA损伤而被快速磷酸化。诱导 γ H2Ax是DNA损伤反应中最早的事件之一, 在感应和修复DNA损伤中起着核心作

用^[70]。在结肠癌方面, Garufi 等^[8]研究发现 GV 促进 γ H2AX 磷酸化表达增加, 诱导结肠癌细胞 DNA 复制停滞, 抑制细胞生长。GV 还可以通过增强凋亡通路关键蛋白 P21/BAX/PUMA/PARP 的表达量诱导结肠癌细胞的死亡及凋亡作用。胶质瘤是死亡率最高的恶性肿瘤之一。Garufi 等^[8]研究发现 GV 通过上调凋亡通路关键蛋白 BAX/PUMA/PARP 及恢复 P53 活性诱导胶质瘤细胞凋亡。本研究团队正在进行的研究表明, GV 对胶质瘤有体内外抑制作用, GV 能够抑制胶质瘤细胞迁移侵袭并且通过调节 P53/MDM2/Wnt/AKT/ERK 等多重信号通路抑制胶质瘤细胞增殖并诱导凋亡。在原位造模肿瘤当中纳米粒子包裹的 GV 能够通过血脑屏障延长小鼠存活时间并抑制肿瘤生长(未发表数据)。在肺癌方面, Garufi 等^[8]在肺癌细胞系 H1299 细胞中, GV 抑制 Nox1 活性恢复 wtp53 转录活性并使 wtp53 诱导的 P21 和 Bax 基因转录进一步增加, 发挥其抑癌因子的作用。研究表明, GV 对多种肿瘤有抑制作用, 提示在其治疗机理上具有研究前景。

4 展望

恶性肿瘤严重影响着人类的健康, 其治疗方法与治疗效果一直引起各国研究人员的极大关注。抗肿瘤药物是治疗恶性肿瘤的关键手段之一, 然而开发药物耗时长且过程中人力、物力消耗较大。抗癌药物价格昂贵, 很多癌症患者由于承受不起昂贵的治疗费用而得不到及时治疗成为主要死亡原因之一。因此研发易获取、价格低廉且有效性好的药物具有重要意义。而 GV 很可能成为经济欠发达地区广泛使用的、容易获得且安全有效的抗癌药物。近年来研究发现, GV 对多种肿瘤有抑制作用, 显示它有巨大的潜力可以应用于更多类型的肿瘤当中发挥抑癌作用。同时, 本团队前期研究发现 GV 对 T 细胞淋巴瘤和肝细胞癌有显著抑制作用; 目前本团队通过体外实验发现 GV 通过多重信号通路抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 体内实验发现其可以通过血脑屏障从而抑制胶质瘤生长, 有望成为治疗胶质瘤的有效候选药物。

GV 已有超过百年的应用历史, 但其主要用途局限于皮肤表面的局部外用。尽管体外实验表明

GV 对正常细胞的毒性较低, 且动物实验未发现其对正常器官的损伤或毒性作用, 但在人体中静脉注射和口服的应用数据目前几乎是空白。因此, GV 在全身应用中的潜在副作用或毒性作用尚待彻底排除, 缺乏直接的研究证据支持其安全性。未来的研究应重点关注 GV 从局部用药向全身用药过渡的安全性评估, 特别是在人体中的长期应用效果和潜在风险。通过严谨的试验设计和系统的毒性评估, 才能为 GV 的全身应用提供可靠的科学依据。此外, GV 具有显著的抗菌特性, 若未来开发为口服抗肿瘤制剂, 其对肠道菌群平衡的潜在影响需引起高度重视。因此, 在未来的研究中需系统评估并探索其在抗肿瘤治疗中的安全性和有效性, 可考虑通过某种策略, 以减轻其对肠道微生态的潜在破坏作用。

总之, GV 的应用历史悠久并对 T 细胞淋巴瘤、肝癌、胶质瘤、黑色素瘤等多种恶性肿瘤细胞有抑制作用且机制可涉及多种细胞内的信号传导通路, 作为潜在抗癌药具有其独特的优势和实用意义, 揭示了“老药新用”的创新及临床用药新作用。

参考文献

- [1] FATMA H, SIDDIQUE H R. Research and patents status of selected phytochemicals against cancer: how close and how far?[J]. Recent Pat. Anticancer Drug Discov., 2023, 18(4): 428-447.
- [2] DIORI KARIDIO I, SANLIER S H. Reviewing cancer's biology: an eclectic approach[J/OL]. J. Egypt. Natl. Canc. Inst., 2021, 33(1): 32[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1186/s43046-021-00088-y>.
- [3] WU J, WOOD G S. Analysis of the effect of gentian violet on apoptosis and proliferation in cutaneous T-cell lymphoma in an *in vitro* study[J]. JAMA Dermatol., 2018, 154(10): 1191-1198.
- [4] CHEN J, ZHAO F, YANG H, *et al.* Gentian violet induces apoptosis and ferroptosis *via* modulating p53 and MDM2 in hepatocellular carcinoma[J]. Am. J. Cancer Res., 2022, 12(7): 3357-3372.
- [5] PIETROBONO S, MORANDI A, GAGLIARDI S, *et al.* Down-regulation of SOX2 underlies the inhibitory effects of the triphenylmethane gentian violet on melanoma cell self-renewal and survival[J]. J. Invest. Dermatol., 2016, 136(10): 2059-2069.
- [6] YAMAGUCHI M, VIKULINA T, WEITZMANN M N. Gentian violet inhibits MDA-MB-231 human breast cancer cell proliferation, and reverses the stimulation of osteoclastogenesis and suppression of osteoblast activity induced by cancer cells[J]. Oncol. Rep., 2015, 34(4): 2156-2162.
- [7] CHOI M S, KIM J H, LEE C Y, *et al.* Gentian violet inhibits

- cell proliferation through induction of apoptosis in ovarian cancer cells[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(6): 1657[2025-01-02]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061657>.
- [8] GARUFI A, D'ORAZI V, ARBISER J L, *et al.* Gentian violet induces wtp53 transactivation in cancer cells[J]. *Int. J. Oncol.*, 2014, 44(4): 1084-1090.
- [9] WESTERGAARD S A, LECHOWICZ M J, HARRINGTON M, *et al.* Induction of remission in a patient with end-stage cutaneous T-cell lymphoma by concurrent use of radiation therapy, gentian violet, and mogamulizumab[J]. *JAAD Case Rep.*, 2020, 6(8): 761-765.
- [10] ARBISER J L. Gentian violet is safe[J/OL]. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 61(2): 359[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.029>.
- [11] PRABHA N, ARORA R D, GANGULY S, *et al.* Gentian violet: revisited[J]. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2020, 86(5): 600-603.
- [12] DHAKAL S, BAGALE G, NEPAL A, *et al.* Comparison of recovery rate of otomycosis using one-percent gentian violet and one-percent clotrimazole topical treatment[J]. *J. Nepal Health Res. Counc.*, 2024, 22(2): 269-273.
- [13] O'TOOLE G A. Classic spotlight: how the gram stain works[J/OL]. *J. Bacteriol.*, 2016, 198(23): 3128[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1128/JB.00726-16>.
- [14] DOCAMPO R, MORENO S N. The metabolism and mode of action of gentian violet[J]. *Drug Metab. Rev.*, 1990, 22(2-3): 161-178.
- [15] BERRIOS R L, ARBISER J L. Effectiveness of gentian violet and similar products commonly used to treat pyoderms[J]. *Dermatol. Clin.*, 2011, 29(1): 69-73.
- [16] FARID K J, KELLY K, ROSHIN S. Gentian violet 1% solution in the treatment of wounds in the geriatric patient: a retrospective study[J]. *Geriatr. Nurs.*, 2011, 32(2): 85-95.
- [17] MALEY A M, ARBISER J L. Gentian violet: a 19th century drug re-emerges in the 21st century[J]. *Exp. Dermatol.*, 2013, 22(12): 775-780.
- [18] TITFORD M. George grubler and karl hollborn: two founders of the biological stain industry[J]. *J. Histotechnol.*, 1993, 16(2): 155-158.
- [19] BALABANOVA M, POPOVA L, TCHIPEVA R. Dyes in dermatology [J]. *Clin. Dermatol.*, 2003, 21(1): 2-6.
- [20] CHURCHMAN J W. The selective bactericidal action of gentian violet[J]. *J. Exp. Med.*, 1912, 16(2): 221-247.
- [21] HINTON D. Results of the intravenous use of gentian violet in cases of extreme septicaemia[J]. *Ann. Surg.*, 1925, 81(3): 687-692.
- [22] SEBALD H A. Vincent's infection of the mouth[J]. *Dent. Surv.*, 1948, 24: 45-47.
- [23] UTTER A R. Gentian violet treatment for thrush: can its use cause breastfeeding problems?[J]. *J. Hum. Lact.*, 1990, 6(4): 178-180.
- [24] BUMBALO T S, GUSTINA F J. The treatment of pinworm infection (enterobiasis) with gentian violet suspension[J]. *J. Pediatr.*, 1955, 47(3): 311-314.
- [25] MILLER M J, CHOQUETTE L, AUDET W, *et al.* Studies on pinworm infection: 2. tests with gentian violet in the treatment of pinworm infection[J]. *Can. Med. Assoc. J.*, 1940, 43(5): 455-458.
- [26] THOMPSON C W. Topical application of penicillin: solution, gentian-violet and heat in the treatment of extensive 1st and 2nd degree burns in children[J]. *J. Natl. Med. Assoc.*, 1946, 38(1): 11-14.
- [27] WARNECKE W. Treatment of enterobiasis *Vermicularis* with gentian violet[J]. *Med. Klin.*, 1950, 45(3): 737-739.
- [28] WRIGHT S C, MAREE J E, SIBANYONI M. Treatment of oral thrush in HIV/AIDS patients with lemon juice and lemon grass (*Cymbopogon citratus*) and gentian violet[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(2-3): 118-124.
- [29] ARBISER J L. Gentian violet: bench-to-bedside research that lowers healthcare costs[J]. *Skinmed*, 2016, 14(2): 91-92.
- [30] LIU J, TANG N, LIU N, *et al.* Echinacoside inhibits the proliferation, migration, invasion and angiogenesis of ovarian cancer cells through PI3K/AKT pathway[J]. *J. Mol. Histol.*, 2022, 53(2): 493-502.
- [31] LIN R, PIAO M, SONG Y, *et al.* Quercetin suppresses AOM/DSS-induced colon carcinogenesis through its anti-inflammation effects in mice[J/OL]. *J. Immunol. Res.*, 2020, 2020: 9242601[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1155/2020/9242601>.
- [32] BHANDARKAR S S, MACKELFRESH J, FRIED L, *et al.* Targeted therapy of oral hairy leukoplakia with gentian violet[J]. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58(4): 711-712.
- [33] COOI L, WATANABE N, FUTAMURA Y, *et al.* Identification of small molecule inhibitors of p27(Kip1) ubiquitination by high-throughput screening[J]. *Cancer Sci.*, 2013, 104(11): 1461-1467.
- [34] DOBOS G, MILADI M, MICHEL L, *et al.* Recent advances on cutaneous lymphoma epidemiology[J/OL]. *Presse Med.*, 2022, 51(1): 104108[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104108>.
- [35] GOEL R R, ROOK A H. Immunobiology and treatment of cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2024, 20(8): 985-996.
- [36] RAO S, MORRIS R, RICE Z P, *et al.* Regression of diffuse B-cell lymphoma of the leg with intralesional gentian violet[J]. *Exp. Dermatol.*, 2018, 27(1): 93-95.
- [37] 王姣姣,耿圆圆,张家耀,等. 肝细胞癌循环肿瘤细胞标志物及检测方法研究进展[J]. *生物技术进展*, 2015, 5(2): 113-119. WANG J J, GENG Y Y, ZHANG J Y, *et al.* Progress for biomarkers and detection methods of circulating tumor cell of hepatocellular carcinoma[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2015, 5(2): 113-119.
- [38] ARBISER J L, BIPS M, SEIDLER A, *et al.* Combination therapy of imiquimod and gentian violet for cutaneous melanoma metastases[J]. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, 67(2): e81-3.
- [39] 张鹏晓,胡念. 黑色素瘤免疫治疗作用机制研究进展[J]. *生物技术进展*, 2023, 13(6): 900-906. ZHANG P X, HU N. The research progress on action mechanism of melanoma immunotherapy[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2023, 13(6): 900-906.
- [40] 赵轩,任丽梅,王晓茹,等. siRNA靶向干扰 TRAF6的表达对肺癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. *生物技术进展*, 2024, 14(5): 875-881. ZHAO X, REN L M, WANG X R, *et al.* Effects of siRNA tar-

- getting to interfere with the expression of TRAF6 on the proliferation and apoptosis of lung cancer cells[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2024, 14(5): 875-881.
- [41] LONG G V, SWETTER S M, MENZIES A M, *et al.*. Cutaneous melanoma[J]. *Lancet*, 2023, 402(10400): 485-502.
- [42] RIBEIRO M B A J, DOS SANTOS G I, EVANGELISTA DOS S A C, *et al.*. Molecular landscape of hereditary melanoma[J/OL]. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2021, 164: 103425[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103425>.
- [43] ZHANG X, LIU R, YUAN Q, *et al.*. The precise diagnosis of cancer invasion/metastasis *via* 2D laser ablation mass mapping of metalloproteinase in primary cancer tissue[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(11): 11139-11151.
- [44] 车逸宁, 李冕, 王晓, 等. *ITGA7* 基因与人类肿瘤的泛癌分析[J]. *生物技术进展*, 2025, 15(1): 142-151.
CHE YN, LI M, WANG X, *et al.*. Pan cancer analysis between *ITGA7* gene and human tumors[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2025, 15(1): 142-151.
- [45] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J/OL]. *Br. J. Radiol.*, 2022, 95(1130): 20211033[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>.
- [46] 孙莉莉, 安外尔·约麦尔阿卜拉, 刘富中, 等. 基于肿瘤相关成纤维细胞基因构建乳腺癌预后预测模型及免疫浸润分析[J]. *生物技术进展*, 2024, 14(2): 312-322.
SUN L L, ANWAIER Y, LIU F, *et al.*. Construction of prognostic prediction model of breast cancer based on tumor-associated fibroblast genes and analysis of immune infiltration[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2024, 14(2): 312-322.
- [47] YAMAGUCHI M, MURATA T. Potential suppressive effects of gentian violet on human breast cancer MDA-MB-231 cells *in vitro*: Comparison with gemcitabine[J]. *Oncol. Lett.*, 2016, 12(2): 1605-1609.
- [48] MUKAWERA E, CHARTIER S, WILLIAMS V, *et al.*. Redox-modulating agents target NOX2-dependent IKK ϵ oncogenic kinase expression and proliferation in human breast cancer cell lines[J]. *Redox Biol.*, 2015, 6: 9-18.
- [49] 杜琳琳, 谢飞, 马雪梅. SALL4 的促癌功能及治疗意义[J]. *生物技术进展*, 2023, 13(5): 704-711.
DU L L, XIE F, MA X M. Pro-oncogenic function and therapeutic significance of SALL4[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2023, 13(5): 704-711.
- [50] CHANDRA A, PIUS C, NABEEL M, *et al.*. Ovarian cancer: current status and strategies for improving therapeutic outcomes[J]. *Cancer Med.*, 2019, 8(16): 7018-7031.
- [51] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, *et al.*. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Curr. Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [52] 杨梦恬, 袁菊懋. RTN4 对于结肠癌细胞增殖的调控作用[J]. *生物技术进展*, 2021, 11(2): 238-243.
YANG M T, YUAN J M. The regulation effect of RTN4 on colon cancer cell proliferation[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2021, 11(2): 238-243.
- [53] ADZAVON Y M, 刘梦昱, 王惠, 等. 替莫唑胺治疗胶质母细胞瘤的耐药性产生机制研究进展[J]. *生物技术进展*, 2021, 11(6): 705-710.
ADZAVON Y M, LIU M Y, WANG H, *et al.*. Research progress of temozolomide in the mechanism of drug resistance in glioblastoma[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2021, 11(6): 705-710.
- [54] 成于思, 胡钧涛, 胡胜利, 等. CRISPR/Cas9 敲除 *pyk2* 基因对人脑胶质瘤细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响[J]. *生物技术进展*, 2017, 7(4): 338-344.
CHENG Y S, HU J T, HU S L, *et al.*. Effects of *pyk2* knockout on the proliferation, migration and invasion of human glioma cell line by CRISPR/Cas9[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2017, 7(4): 338-344.
- [55] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021, 18(7): 493-502.
- [56] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, *et al.*. Lung cancer[J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535-554.
- [57] 房俊伟, 冯添顺, 洪伟焯, 等. 基于衰老相关基因特征的胰腺癌风险分层及预后预测模型[J]. *生物技术进展*, 2025, 15(1): 158-169.
FANG J W, FENG T S, HONG W X, *et al.*. Pancreatic cancer risk stratification and prognostic prediction model based on aging-related gene characteristics[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2025, 15(1): 158-169.
- [58] WANG Y Y, XIAO L Y, WU P C, *et al.*. Orabase-formulated gentian violet effectively improved oral potentially malignant disorder *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Biochem. Pharmacol.*, 2020, 171: 113713[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113713>.
- [59] SORS A, JEAN-LOUIS F, PELLET C, *et al.*. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis[J]. *Blood*, 2006, 107(6): 2354-2363.
- [60] SORS A, JEAN-LOUIS F, BÉGUÉ E, *et al.*. Inhibition of IkappaB kinase subunit 2 in cutaneous T-cell lymphoma down-regulates nuclear factor-kappaB constitutive activation, induces cell death, and potentiates the apoptotic response to antineoplastic chemotherapeutic agents[J]. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14(3): 901-911.
- [61] CLEERE R, LONG A, KELLEHER D, *et al.*. Autocrine regulation of the transcription factor NF kappa B by TNF alpha in the human T cell lymphoma line Hut 78[J/OL]. *Biochem. Soc. Trans.*, 1995, 23(1): 113S[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1042/bst023113s>.
- [62] O'CONNELL M A, CLEERE R, LONG A, *et al.*. Cellular proliferation and activation of NF kappa B are induced by autocrine production of tumor necrosis factor alpha in the human T lymphoma line HuT 78[J]. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270(13): 7399-7404.
- [63] IZBAN K F, ERGIN M, QIN J Z, *et al.*. Constitutive expression of NF-kappa B is a characteristic feature of mycosis fungoides: implications for apoptosis resistance and pathogenesis[J]. *Hum. Pathol.*, 2000, 31(12): 1482-1490.
- [64] GIRI D K, AGGARWAL B B. Constitutive activation of NF-kappaB causes resistance to apoptosis in human cutaneous T cell lymphoma HuT-78 cells. Autocrine role of tumor necrosis factor and reactive oxygen intermediates[J]. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273(22): 14008-14014.
- [65] LI J, CAO F, YIN H L, *et al.*. Ferroptosis: past, present and fu-

- ture[J/OL]. Cell Death Dis., 2020, 11(2): 88[2025-01-02]. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>.
- [66] DONADEL G, GARZELLI C, FRANK R, *et al.*. Identification of a novel nuclear protein synthesized in growth-arrested human hepatoblastoma HepG2 cells[J]. Eur. J. Biochem., 1991, 195(3): 723-729.
- [67] GABRIELLI F, DONADEL G, BENSI G, *et al.*. A nuclear protein, synthesized in growth-arrested human hepatoblastoma cells, is a novel member of the short-chain alcohol dehydrogenase family[J]. Eur. J. Biochem., 1995, 232(2): 473-477.
- [68] DEISENROTH C, THORNER A R, ENOMOTO T, *et al.*. Mitochondrial Hep27 is a c-Myb target gene that inhibits Mdm2 and stabilizes p53[J]. Mol. Cell. Biol., 2010, 30(16): 3981-3993.
- [69] YAMAGUCHI M, VIKULINA T, ARBISER J L, *et al.*. Suppression of NF- κ B activation by gentian violet promotes osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis[J]. Curr. Mol. Med., 2014, 14(6): 783-792.
- [70] KOPP B, KHOURY L, AUDEBERT M. Validation of the γ H2AX biomarker for genotoxicity assessment: a review[J]. Arch. Toxicol., 2019, 93(8): 2103-2114.