

## 苦参碱类生物碱抗淋巴细胞性白血病、淋巴瘤和骨髓瘤作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘要:** 苦参碱类生物碱对粒细胞性、单核细胞性、淋巴细胞性白血病、淋巴瘤和骨髓瘤等造血系统肿瘤细胞都有抑制增殖并诱导分化和凋亡作用。苦参碱和氧化苦参碱曾在临床上被试用于治疗白血病、多发性骨髓瘤或恶性淋巴瘤, 结果发现苦参碱或氧化苦参碱与化疗药联用, 能提高化疗药的疗效, 降低化疗药的毒性作用。

**关键词:** 苦参碱类生物碱; 苦参碱; 氧化苦参碱; 淋巴细胞性白血病; 淋巴瘤; 骨髓瘤

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 04-0799-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.038

## Research advances on effects of matrine-type alkaloids against lymphocytic leukemia, lymphoma and myeloma

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

**Abstract:** Matrine-type alkaloids inhibit proliferation, and induce differentiation and apoptosis in granulocytic, monocytic and lymphocytic leukemia cells, lymphoma cells, and myeloma cells. Matrine and oxymatrine have been tried to treat leukemia, multiple myeloma or malignant lymphoma in clinic. They were observed to induce the effects of increasing efficacy and attenuating toxicity in combination with chemotherapeutic.

**Key words:** matrine-type alkaloids; matrine; oxymatrine; lymphocytic leukemia; lymphoma; myeloma

在植物界中, 苦参碱类生物碱(matrine-type alkaloids)主要存在于豆科的槐属、野决明属、山豆根属以及小檗科的牡丹草属植物中。其中研究比较多的植物是槐属中的苦参 *Sophor flavescens*、越南槐 *S. tonkinensis* (山豆根常为其地方名)、苦豆子 *S. alopecuroides* 和白刺花 *S. viciifolia*。从植物中提取得到的苦参碱类生物碱超过 30 种, 其中生物活性研究比较多的有苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、氧化槐果碱(oxysophocarpine)、槐定碱(sophoridine)、氧化槐定碱(oxysophoridine)、槐胺碱(sophoramine)等。它们的生物活性广泛, 具有抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护脏器, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用<sup>[1-17]</sup>。苦参碱类生物碱在中毒剂量时常伤害肝、肾、肺和脑, 其中神经毒作用尤为突出, 可使

动物表现出不安、躁动、痉挛性抽搐等兴奋症状, 最后因呼吸困难而死, 其中槐定碱是目前已知的中枢神经毒性最强的<sup>[11]</sup>。

苦参碱类生物碱抗造血系统肿瘤中的粒细胞性白血病作用已被综述<sup>[15]</sup>, 本文综述苦参碱类生物碱抗淋巴细胞性白血病、淋巴瘤和骨髓瘤的作用, 为临床研究和开发苦参碱类生物碱抗造血系统肿瘤的新适应症提供参考。

### 1 抗淋巴细胞性白血病

#### 1.1 苦参碱

张春雷等<sup>[18]</sup>报道苦参碱在 0.5、1、2 g/L 时浓度和时间相关地降低鼠淋巴细胞性白血病 L1210 细胞的台盼蓝拒染率和诱导细胞凋亡。苦参碱质量浓度 1 g/L 时作用 72 h 对 L1210 细胞台盼蓝拒染率由对照组的 85.00% 降为 75.67%, 凋亡率由 3.67% 升高至 6.33%, 提示苦参碱通过诱导细胞凋亡和直接损伤细胞膜而杀伤 L1210 细胞。

收稿日期: 2019-01-03

第一作者: 张明发(1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

孙文洪等<sup>[19]</sup>报道苦参碱抑制人急性淋巴细胞白血病 MOLT-4 细胞增殖的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为 0.75 mg/L,如果用人工合成的抗 miR-204 的反义核酸脂质体转染 MOLT-4 细胞,可使苦参碱对 MOLT-4 细胞增殖的 IC<sub>50</sub> 降为 0.07 mg/L,增敏倍数达到 10.7 倍,并且使早期凋亡率进一步提高,Bcl-2 基因表达也进一步下降。

张伟等<sup>[20]</sup>报道苦参碱质量浓度 0.1、0.15、0.2 g/L 时作用 48 h,使人急性淋巴细胞性白血病 Jurkat 细胞的存活率分别降为 87.4%、81.0% 和 73.4%;作用 1 h 的 Jurkat 细胞的黏附率分别降为 88.1%、79.9% 和 70.1%;作用 8 h 的 Jurkat 细胞的迁移率分别降为 88.3%、74.7% 和 61.9%;作用 48 h 的 Jurkat 细胞的侵袭率分别降为 84.8%、70.4% 和 53.4%,并质量浓度相关地抑制基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的基因表达,表明苦参碱在抑制 Jurkat 细胞增殖时还可通过下调 MMP-9 的基因表达,抑制白血病细胞浸润转移。

费新红等<sup>[21]</sup>采用给小鼠接种淋巴细胞性白血病 P388/VCR-G 细胞(1×10<sup>6</sup>/只)制作小鼠多药耐药微小残留白血病模型,该小鼠存活期为(25.2±1.1)d;如果在造模 3 d 后 ip 苦参碱 25 mg/kg 共 5 d,存活期显著延长至(37.8±1.4)d,相当于杀死 1×10<sup>3</sup> 个 P388/VCR-G 细胞,但重组人白介素-2(IL-2)与苦参碱联用并不增强苦参碱延长微小残留白血病小鼠的存活期。

蔺晓康等<sup>[22]</sup>报道苦参碱体外浓度在 0.2 g/L 以上时可抑制 T 淋巴细胞性白血病 JM 细胞增殖,并诱导凋亡;凝胶电泳上可见梯状 DNA,细胞周期分析可见到亚 G<sub>1</sub> 峰(即凋亡峰),S 期细胞比例增高。冯骥良等<sup>[23-24]</sup>报道用苦参碱 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8 g/L 处理 JM 细胞,第 3 天起苦参碱处理组 JM 细胞形态观察到典型凋亡特征改变,且随作用时间延长更加明显,并可见亚二倍体峰,DNA 电泳可见 DNA 梯形图谱;第 4 天各组凋亡率分别为 3.1%、2.5%、13.3%、40.4%、48.6%,使细胞周期滞留在 G<sub>1</sub> 期、S 期细胞比例下降,提示苦参碱是通过抑制 DNA 合成,抑制 JM 细胞增殖,由于苦参碱在诱导 JM 细胞凋亡时上调组织蛋白酶(cathepsin)D 及 Fas 配体的表达,提示苦参碱可能是启动了 Fas/Fas 配体这一死亡途径诱导 JM 细胞凋亡。张永清等<sup>[25]</sup>采用基因芯片杂交技术发现 0.4 g/L 苦参碱作用 JM 细胞 4 d,有 31 个基因有差异表达,其中 22 个基因表达下调,9 个基因表达上调,其中半胱天冬酶-8(caspase-8)表达上调显著,达

5 倍以上,提示苦参碱在诱导 JM 细胞凋亡中,有 caspase-8 参与。

季宇彬等<sup>[26]</sup>报道苦参碱 25~100 mg/kg 可使荷鼠 T 淋巴细胞性白血病 L615 细胞小鼠的血和肝、脾组织升高的脂质过氧化物,呈剂量相关地显著降低,以对癌细胞浸润的肝组织中脂质过氧化物的降低作用最强,也能对抗荷瘤小鼠血及肝、脾过氧化氢酶、超氧化物歧化酶活性下降,说明苦参碱可通过清除荷 L615 细胞小鼠体内及肿瘤组织中的自由基,抑制肿瘤细胞增殖,产生抗白血病作用。

## 1.2 槐果碱和槐定碱

李雪梅等<sup>[27]</sup>报道给接种 T 淋巴细胞性白血病 L615 细胞 24 h 后的小鼠 ig 槐果碱 60 mg/kg 连续 5 d,小鼠生命由对照组的(5.0±0.7)d 延长至(6.0±0.7)d,延长率为 20%。给接种淋巴细胞性白血病 L1210 细胞的小鼠 ig 槐定碱 20 mg/kg 连续 10 d,生命延长率为 18%<sup>[28]</sup>。

## 2 抗淋巴瘤

### 2.1 苦参碱

唐又红等<sup>[29]</sup>报道苦参碱在 0.5、1、1.5、2 g/L 时质量浓度和时间相关地抑制非霍奇金淋巴瘤 Raji 细胞增殖,使 Raji 细胞出现核浓缩、聚集、碎裂、凋亡小体形成等典型的凋亡特征,也能浓度相关地下调抗凋亡基因生存素的表达。重庆医科大学的陈建斌团队黄曦等<sup>[30-31]</sup>报道苦参碱浓度和时间相关地抑制 Raji 细胞 48 h 增殖的 IC<sub>50</sub> 为 0.8712 g/L;0.4、0.8 g/L 苦参碱作用 48 h 使 Raji 细胞的早期凋亡率分别升至 6.05% 和 13.04%;使细胞周期滞留在 G<sub>1</sub> 期,S 期细胞减少,显著下调细胞周期蛋白 E 和 Bcl-2 的基因与蛋白表达,上调 p27kip1 基因和蛋白表达。陈建斌团队的刘占术等<sup>[32-34]</sup>报道苦参碱也质量浓度和时间相关地抑制 Raji 细胞增殖,作用 48 h 的 IC<sub>50</sub> 为 1.34 g/L,苦参碱在 0.4、0.8、1.6 g/L 作用 48 h 后 Raji 细胞总凋亡率分别为 15.10%、27.88%、48.08%(对照组为 8.78%),并能浓度相关地上调磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(P-p38MAPK)、Fas、Fas 配体和半胱天冬酶-3(caspase-3)的蛋白表达,而 p38MAPK 抑制剂 SB203580 能对抗苦参碱上调上述蛋白的表达,使 3 个浓度的苦参碱的 Raji 细胞总凋亡率分别降为 11.48%、19.34%、33.98%,提示苦参碱是通过激活 p38MAPK 来上调 Fas、Fas 配体表达,进而直接和间接激活 caspase-3,诱导 Raji 细胞凋亡。

翟丽娜等<sup>[35]</sup>也报道苦参碱质量浓度和时间相关地抑制 Raji 细胞增殖,1、1.5、2 g/L 浓度作用 24 h

增殖抑制率分别为29.69%、32.66%、38.29%，诱导Raji细胞周期滞留在G<sub>1</sub>期，在G<sub>1</sub>前期出现明显的凋亡峰，并认为苦参碱是通过抑制磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B (PI3K/Akt) 信号通路，上调PTEN基因(其与肿瘤的发生发展关系密切)表达，引起Bad, p21, p27表达上调，最终诱导半胱天冬酶家属级联反应，致使Raji细胞凋亡。杨春秀等<sup>[36]</sup>报道苦参碱0.5、0.75、1、1.5 g/L可质量浓度和时间相关地抑制Raji细胞增殖，并诱导细胞凋亡，但使细胞周期滞留在S期，G<sub>1</sub>期细胞减少而不是增多，并认为苦参碱是通过下调Notch1受体及下游的Hes1基因和蛋白表达诱导Raji细胞凋亡。

林淑仪<sup>[37]</sup>报道苦参碱在0.15、0.2、0.25 g/L能质量浓度相关地抑制Raji细胞在缺氧时的侵袭转移能力，即显著降低Raji细胞的黏附率、迁移率、侵袭率，如果以常氧时Raji细胞的黏附率、迁移率、侵袭率均为100%，缺氧时则分别上升为172.22%、164.47%、142.82%；苦参碱上述3个浓度可使黏附率分别降为160.77%、143.88%、127.42%；迁移率分别降为146.68%、132.11%、117.21%；侵袭率分别降为122.53%、109.20%、94.64%，并能浓度相关地对抗Raji细胞缺氧时缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子的基因过表达。

林泽等<sup>[38]</sup>报道苦参碱抑制人淋巴瘤U937细胞48 h增殖的IC<sub>50</sub>为2.02 mmol/L。陈建斌团队的杨泽松等<sup>[39-40]</sup>报道苦参碱抑制U937细胞72 h增殖的IC<sub>50</sub>为0.4 g/L，0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 g/L的苦参碱72 h的增殖抑制率分别为4.29%、15.00%、30.71%、53.57%、62.71%；细胞凋亡率分别为1.95%、3.25%、5.32%、8.17%、11.20%(对照组为1.84%)；使U937细胞周期滞留在S期，G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞减少，并认为苦参碱是通过抑制细胞外信号调节激酶的磷酸化，激活p38MAPK和c-Jun氨基末端激酶，下调Bcl-2表达，促进U937细胞凋亡。陈建斌团队的卢前微等<sup>[41-42]</sup>报道苦参碱不仅浓度相关地、也时间相关地抑制U937细胞增殖，0.2 g/L苦参碱作用24、48、72、96 h，增殖抑制率分别为22.36%、28.34%、40.70%、60.28%，在使细胞周期滞留在S期同时，提高硝基四氮唑蓝还原阳性率，上调U937细胞表面分化抗原CD11b，形态学上表现为细胞聚集、贴壁，并可见伪足形成，细胞核浆比减少，核仁变模糊，染色质由疏松趋向致密等细胞分化的表现，并认为苦参碱是通过上调p21Waf1/Cip1(系细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)的表达，从而下调细胞周期蛋白E、细胞周

期蛋白A的表达，诱导U937细胞分化。

马玲娣等<sup>[43]</sup>报道苦参碱浓度在0.2、0.5、0.8 g/L时能上调人白血病K562、HL-60、OHN-1细胞表面自然杀伤细胞活化性受体NKG2D的配体分子的表达，但对U937细胞的NKG2D的配体(MICA/B, ULBP1、2、3)表达没有上调作用，甚至可能有下调趋向。

## 2.2 槐定碱和槐果碱

林泽<sup>[38]</sup>报道苦参碱、槐定碱、槐果碱作用U937细胞48 h时的IC<sub>50</sub>分别为2.02、1.34、2.06 mmol/L。但氧化苦参碱对U937细胞增殖无抑制作用。李雪梅等<sup>[26]</sup>报道给荷淋巴瘤Lio1小鼠ig槐果碱60 mg/kg连续13 d，对Lio1肉瘤质量增长的抑制率达到56%，但对腹水型Lio1淋巴瘤小鼠的生命延长率仅为21%。

## 3 抗骨髓瘤

### 3.1 苦参碱

吴建波等<sup>[44]</sup>报道苦参碱质量浓度和时间相关地抑制多发性骨髓瘤RPMI8226细胞增殖，作用48 h的IC<sub>50</sub>为1.13 g/L，作用72 h的IC<sub>50</sub>为0.77 g/L；苦参碱0.1、0.2、0.5、1、2 g/L作用48 h的RPMI8226细胞的早期凋亡率分别为2.42%、7.64%、9.67%、12.67%、25.80%(对照组为1.69%)；细胞周期滞留在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期，S期细胞减少，并可下调细胞黏附分子CD44和CD54表达，提示苦参碱在抑制RPMI8226细胞生长的同时，还可抑制肿瘤浸润和转移。罗培等<sup>[45]</sup>报道苦参碱作用于RPMI8226细胞12、24 h增殖抑制的IC<sub>50</sub>分别为2.08、1.27 g/L，作用于多发性骨髓瘤原代细胞24、48 h的IC<sub>50</sub>分别为1.46、1.04 g/L，并使多发性骨髓瘤细胞出现凋亡小体。苦参碱与亚砷酸联用时，对RPMI8226细胞增殖的抑制率大于50%时呈协同作用，小于50%时呈拮抗作用，即低浓度时联用这两种药的增殖抑制作用发生拮抗，在高浓度时联用这两种药的增殖抑制作用呈协同增强。吴迪炯等<sup>[46]</sup>报道苦参碱质量浓度和时间相关地抑制RPMI8226细胞和多发性骨髓瘤U266细胞增殖，作用于RPMI8226细胞24 h和48 h的IC<sub>50</sub>分别为2.25、1.64 g/L，作用于U266细胞的IC<sub>50</sub>分别为2.18、1.58 g/L，并诱导细胞凋亡，认为苦参碱是通过上调泛素表达，下调20s核心颗粒(pAb)表达，抑制肿瘤细胞核内磷酸化核因子- $\kappa$ B p65B以及胞浆内磷酸化I $\kappa$ B $\alpha$ 蛋白表达，诱导骨髓瘤细胞凋亡。

曹海峰等<sup>[47]</sup>报道苦参碱质量浓度和时间相关地抑制骨髓增生异常综合征SKM-1细胞生长，苦参

碱0.25、0.5、1、2 g/L作用48 h, SKM-1细胞凋亡率分别达到8.30%、14.26%、27.44%,并认为苦参碱是通过降低细胞线粒体跨膜电位和激活半胱天冬酶-9(caspase-9)诱导SKM-1细胞早期凋亡。

### 3.2 氧化苦参碱和槐定碱

刘喻<sup>[48]</sup>报道苦参碱、氧化苦参碱和槐定碱质量浓度2.4 g/L时对骨髓瘤NS-1细胞生长的抑制率分别为83.8%、58.6%、84.9%,将这3种生物碱以1:1:1混合,在混合物总浓度为2.4 g/L时,生长抑制率提高至94.1%,产生协同作用,使NS-1细胞失去原有的特定形态,细胞体变小,连接消失,与周围的细胞脱离,细胞骨架解体,核固缩,染色体边集呈新月体形,核碎裂,胞质浓缩,细胞器密度增高,出现浓染颗粒,细胞膜出泡、芽生形成膜包裹的凋亡小体。

郭军等<sup>[49]</sup>报道氧化苦参碱浓度相关地抑制多发性骨髓瘤U266细胞增殖并诱导凋亡,氧化苦参碱浓度在5、10、20 mmol/L作用48 h时U266细胞凋亡率分别为11.5%、24.7%、43.6%,并认为是通过上调Bax蛋白表达和下调Bcl-2蛋白表达,诱导U266细胞凋亡。在形态学上发生细胞膜皱缩、染色质浓集、细胞核固缩并出现凋亡小体。

吴偲<sup>[50]</sup>报道氧化苦参碱能抑制多种多发性骨髓瘤细胞生长,对U266、RPMI8226、ARP-1细胞及原代骨髓瘤细胞的IC<sub>50</sub>分别为13.92、13.67、13.67、11.40 mmol/L,并诱导细胞凋亡。氧化苦参碱可通过抑制细胞凋亡抑制蛋白IAP家族生成素蛋白表达和蛋白激酶B磷酸化,上调活化的caspase-3、caspase-9和裂解的聚ADP核糖聚合酶表达,诱导多发性骨髓瘤细胞凋亡。氧化苦参碱在诱导凋亡时也诱导细胞自噬(自噬标志蛋白LC-II表达增多),自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤可增强氧化苦参碱对多发性骨髓瘤细胞的增殖抑制作用和诱导凋亡作用。氧化苦参碱还可通过下调细胞周期蛋白依赖性激酶CDK4、CDK6和细胞周期蛋白D1以及上调p21蛋白表达,使多发性骨髓瘤细胞周期滞留在G<sub>1</sub>期。低浓度氧化苦参碱与低浓度阿霉素、地塞米松联用有协同抗骨髓瘤作用。

## 4 抗骨髓瘤、恶性淋巴瘤和急性淋巴细胞性白血病的临床研究

已经有含有苦参碱、氧化苦参碱的制剂在临床上用来治疗多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤和急性淋巴细胞性白血病。

### 4.1 多发性骨髓瘤

早在1994年马燕萍等<sup>[51]</sup>用吗特灵注射液(主要

含苦参碱和氧化苦参碱)治疗了2例多发性骨髓瘤患者,其中1例患者长期(1.5年)应用M2方案进行治疗,化疗时常因白细胞明显降低而被迫停止;继M2方案治疗后立即应用吗特灵500 mg/d静滴20 d,患者不仅临床症状好转,白细胞恢复较快,由化疗前的 $0.8 \times 10^9/L$ 升高至 $5.7 \times 10^9/L$ ,骨髓细胞学检查瘤细胞由14%降至3%。另1例患者应用COPP方案化疗2个疗程,出现明显的消化道毒副作用,本次化疗后立即静滴吗特灵500 mg/d共30 d,患者无明显毒副作用反应,精神佳,食欲增加,骨髓细胞学检查显示原先占比26%的瘤细胞完全消失。

王冉等<sup>[52]</sup>报道39例多发性骨髓瘤患者在VAD方案化疗治疗基础上连续15 d静滴苦参碱1 g/d,28 d为1个疗程,完全缓解率、非常好的部分缓解率、部分缓解率分别为12.8%、33.3%、46.2%,而35例VAD方案化疗对照组患者这3个指标分别为8.6%、11.4%、45.7%,可见加用苦参碱可显著提高非常好的部分缓解率,并且显著减少恶心、呕吐、乏力、发热等化疗相关的不良反应。

### 4.2 恶性淋巴瘤

刘光秀等<sup>[53]</sup>给20例霍奇金或非霍奇金恶性淋巴瘤患者在化疗的基础上静滴氧化苦参碱100 mL/d,与20例单纯化疗组比较,治疗4个周期后,加用氧化苦参碱组患者的生活质量改善率由对照组的60.6%显著提高至90.0%;骨髓抑制(白细胞)发生率由对照组的70.0%降至35.0%;肝功能受损的发生率也由对照组的70.0%降至35.0%。

### 4.3 急性淋巴细胞性白血病

苏永忠等<sup>[54]</sup>给34例成人急性淋巴细胞性白血病患者在VDP方案化疗治疗基础上连续静滴28 d苦参碱150 mg/d,与23例单用VDP方案的对照组比较,完全缓解率由对照组的52.17%显著提高到82.23%,但骨髓抑制(白细胞、血小板减少)方面没有显著改善。邢玉<sup>[55]</sup>报道37例成人急性淋巴细胞性白血病患者在DOLP方案化疗的基础上连续28 d静滴苦参碱150 mg/d,与33例单用DOLP方案的对照组比较,完全缓解率由对照组的51.5%显著提高到81.1%,骨髓抑制方面也没有显著改善。结论与苏永忠等的报道类似,即苦参碱可提高化疗药治疗成人急性淋巴细胞性白血病的疗效,且不增强化疗药的不良反应。

## 5 结语

苦参碱类生物碱对粒细胞性<sup>[15]</sup>、单核细胞性、淋巴细胞性白血病、淋巴瘤和骨髓瘤等造血系统肿

瘤细胞都有抑制增殖并诱导分化和凋亡作用。我国已经批准上市的苦参碱类生物碱有苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱和槐果碱4种。虽然只有苦参碱和氧化苦参碱曾在临床上被试用于治疗白血病、多发性骨髓瘤或恶性淋巴瘤,发现苦参碱或氧化苦参碱与化疗药联用,能提高化疗药的疗效,降低化疗药的毒副作用,提示临床上可将这4种生物碱试用于造血系统肿瘤的治疗,并进行疗效和毒副作用比较。由于氧化苦参碱的毒性远低于苦参碱、槐定碱和槐果碱,可以首先进行研究,其开发为抗肿瘤新药的前景更值得期待和关注。

苦参碱和氧化苦参碱都能提高病毒性肝炎患者的免疫调节功能,已被广泛用于病毒性肝炎的治疗。临床上有效的给药方案为:苦参碱静滴150 mg/d、3~6个月,口服200 mg、3次/d、疗程6个月<sup>[56]</sup>;氧化苦参碱静滴600 mg/d、疗程3~6个月,肌注400 mg/d或600 mg/d、疗程3~6个月,口服200 mg或300 mg、3次/d、疗程6个月<sup>[1,13]</sup>。如果临床上将苦参碱或氧化苦参碱用于造血系统肿瘤的治疗,可以参考上述剂量与疗程。建议同时开展药剂学与药动学研究,以期开发出生物利用率高、低毒性的抗肿瘤新药应用于临床。

#### 参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗乙型肝炎病毒的临床药理作用的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(1):1-6.
- [2] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗病毒的临床药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(2):185-191.
- [3] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗菌药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(3):369-374.
- [4] 王珂欣,高丽,周玉枝,等.苦参碱抗肝癌细胞增殖的<sup>1</sup>H-NMR代谢组学研究[J].中草药,2017,48(20):4275-4283.
- [5] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱的镇痛作用研究进展[J].药物评价研究,2018,41(5):904-911.
- [6] 张明发,沈雅琴.苦参碱抗炎和免疫抑制药理作用的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(5):737-742.
- [7] 张明发,沈雅琴.槐定碱、氧化槐定碱、13 $\alpha$ -羟基苦参碱抗炎和免疫抑制作用的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(6):921-925.
- [8] 张明发,沈雅琴.槐果碱类生物碱及槐胺碱的抗炎和免疫抑制作用的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(7):1111-1115.
- [9] 张明发,沈雅琴.还原型苦参碱类生物碱的中枢抑制和神经保护作用研究进展[J].药物评价研究,2018,41(8):1541-1547.
- [10] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱的中枢抑制和神经保护作用研究进展[J].药物评价研究,2018,41(10):1916-1923.
- [11] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱的毒性研究进展[J].药物评价研究,2018,41(4):682-691.
- [12] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱抗炎及其作用机制的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(8):1289-1295.
- [13] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展[J].药物评价研究,2019,42(3):579-585.
- [14] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗肉瘤药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2018,41(11):2117-2122.
- [15] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗人红白血病K562细胞药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2019,41(1):223-229.
- [16] 张明发,沈雅琴.氧化槐定碱和氧化槐果碱的中枢抑制和神经保护作用[J].抗感染药学,2018,15(9):1473-1476.
- [17] 张明发,沈雅琴.苦参碱抗急性肝损伤的药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(10):1657-1662.
- [18] 张春雷,周小梅,吕琪,等.苦参碱诱导淋巴细胞白血病L1210细胞凋亡的实验研究[J].现代中西医结合杂志,2010,19(13):1580-1581.
- [19] 孙文洪,何金花,韩泽平,等.Has-miRNA-204反义核酸提高MOLT-4细胞对苦参碱的敏感性研究[J].安徽医药,2014,18(3):437-440.
- [20] 张伟,戴碧涛,于洁,等.苦参碱对白血病细胞株Jurkat侵袭转移的影响[J].中国中西医结合杂志,2008,28(10):907-911.
- [21] 费新红,许小平,陈莉,等.白细胞介素-2和苦参碱对小鼠微小残留白血病的治疗作用[J].白血病·淋巴瘤,2006,15(1):4-6.
- [22] 蔺晓康,姜西玲,张晓晖.苦参碱对白血病细胞K562和JM诱导凋亡作用的研究[J].西北药学杂志,2003,18(5):211-213.
- [23] 冯骥良,黄高昇,张永清,等.苦参碱抑制JM细胞株增殖和诱导凋亡的研究[J].中国中药杂志,2003,28(5):4437-4442.
- [24] 冯骥良,黄高昇,郭英.Cathepsin D及Fas ligand在苦参碱诱导急性T淋巴瘤母细胞白血病JM细胞株凋亡中的表达研究[J].细胞生物学杂志,2003,25(4):238-241.
- [25] 张永清,黄高昇,陈协群,等.苦参碱诱导T淋巴细胞白血病JM细胞凋亡相关基因表达变化及其机制的研究[J].中国实验血液学杂志,2009,17(5):1207-1210.
- [26] 季宇彬,郎伟军,陈丽杰,等.苦参碱对白血病L<sub>615</sub>小鼠LPO含量及GR、GSH-PX、CAT、SOD酶活性的影响[J].中药药理与临床,1992,8(增刊):43.
- [27] 李雪梅,李兰珍,陈绍励,等.槐果碱对动物肿瘤的抑制作用[J].中国药理学报,1984,5(2):125-130.
- [28] 李雪梅,吴运琰,陈绍励,等.槐定的抗癌作用[J].中国

- 药理学报, 1987, 8(2): 153-158.
- [29] 唐友红, 钟美佐, 余兴, 等. 苦参碱对淋巴瘤 Raji 细胞的增殖及 survivin 蛋白表达的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(9): 1687-1691.
- [30] 黄曦, 陈建斌, 郭启帅, 等. 苦参碱诱导 Raji 细胞凋亡及其对 Bcl-2 表达的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(2): 189-101.
- [31] 黄曦. 苦参碱对 Raji 细胞增殖抑制及其相关机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学学报, 2010.
- [32] 刘占术, 陈建斌, 汤为学, 等. 苦参碱对 Raji 细胞凋亡及凋亡相关蛋白 Fas/FasL 表达的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(22): 2561-2564.
- [33] 刘占术, 陈建斌, 黄曦, 等. p38MAPK 活化在苦参碱诱导 Raji 细胞凋亡中作用的研究 [J]. 中成药, 2011, 33(3): 400-403.
- [34] 刘占术, 杨泽松, 陈建斌, 等. 苦参碱对 Raji 细胞凋亡的影响及其机制 [J]. 中药材, 2011, 34(4): 576-579.
- [35] 翟丽娜, 翁翔, 黄强. PI3K/Akt 通路参与苦参碱抑制 Raji 细胞增殖与凋亡过程的机制研究 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(6): 517-523.
- [36] 杨春秀, 刘水玉, 伞景辉, 等. 苦参碱对 Raji 细胞增殖及 Notch 信号通路的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(11): 1162-1167.
- [37] 林淑仪. 苦参碱、川芎嗪抑制低氧培养后白血病细胞侵袭转移作用的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [38] 林泽. 槐属植物中药生物碱抗肿瘤作用机制研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2011.
- [39] 杨泽松, 牟君, 陈建斌, 等. 苦参碱诱导 U937 细胞凋亡及其对 Bcl-2 表达的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(24): 2244-2247.
- [40] 杨泽松, 牟君, 陈建斌, 等. 苦参碱通过 MAPK 信号转导通路促进 U937 细胞凋亡 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1553-1556.
- [41] 卢前微, 陈建斌, 杨泽松, 等. 苦参碱诱导 U937 细胞分化及其相关机制 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(18): 1714-1717.
- [42] 卢前微. 苦参碱诱导 U937 细胞分化及其相关机制的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [43] 马玲娣, 卢绪章, 朱志超, 等. 苦参碱对白血病细胞 NKG2D 配体表达的作用研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(6): 1429-1434.
- [44] 吴建波, 章圣辉, 韩义香, 等. 苦参碱诱导多发性骨髓瘤 RPMI 8226 细胞凋亡及其对细胞黏附分子表达的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(1): 93-96.
- [45] 罗培, 周郁鸿. 苦参碱对多发性骨髓瘤细胞的体外作用机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(10): 758-761.
- [46] 吴迪炯, 徐瑾玉, 周郁鸿, 等. 苦参碱对多发性骨髓瘤细胞凋亡及泛素蛋白酶体通路的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57(10): 874-878.
- [47] 曹海峰, 徐瑞容, 徐燃, 等. 苦参碱诱导 MDS 细胞株 SKM-1 凋亡作用的研究 [J]. 交通医学, 2009, 23(2): 129-131.
- [48] 刘喻. 三种苦参碱类生物碱不同混合比例对肿瘤细胞生长抑制作用的比较及其诱导癌细胞凋亡作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2007.
- [49] 郭军, 徐执政, 许荣方, 等. 氧化苦参碱对多发性骨髓瘤 U266 细胞凋亡的作用及机制 [J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(1): 34-36, 40.
- [50] 吴德. 氧化苦参碱对多发性骨髓瘤的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [51] 马燕萍, 黄晓勤, 恒王生. 吗特灵治疗多发性骨髓瘤 2 例报考 [J]. 宁夏医学杂志, 1994, 16(6): 364.
- [52] 王冉, 韩效林, 吴隼, 等. 苦参碱治疗多发性骨髓瘤的疗效分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(15): 1419-1420.
- [53] 刘光秀, 王吉天, 夏继云, 等. 苦参素注射液对恶性淋巴瘤化疗患者生化指标的影响 [J]. 中外医疗, 2011(20): 125.
- [54] 苏永忠, 谢建英, 朱文捷, 等. 苦参碱联合化疗治疗急性淋巴细胞白血病疗效分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(7): 7-8.
- [55] 邢玉. DOLP 方案联合苦参碱治疗成人急性淋巴细胞白血病 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(5): 41-42.
- [56] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对病毒性肝炎临床疗效评价的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(1): 5-9.