

苦参碱抗乳腺癌和卵巢癌的药理作用研究进展

张明发¹, 王吉星², 沈雅琴¹

1. 上海美优制药有限公司, 上海 201204

2. 中检科健(天津)检验检测有限责任公司, 天津 300300

摘要: 苦参碱能呈剂量相关地抑制乳腺癌 MCF-7 细胞、Bcap-37 细胞、MA737 细胞、Walker256 细胞、TM40D 细胞、4T1 细胞、SK-BR-3 细胞、MDA-MB-231 细胞, 以及卵巢癌 NuTu19 细胞、SKOV3 细胞、A21-2 细胞、OV2008 细胞、HO-8910PM 细胞、PA-1 细胞、PM-2 细胞、3AO 细胞、OVCAR3 细胞生长并诱导凋亡。苦参碱是这些癌细胞的自噬早期诱导剂, 更是自噬晚期抑制剂, 通过诱导线粒体凋亡和内质网应激的 2 个途径引起癌细胞凋亡的, 因而能提高癌细胞对放、化疗的敏感性。苦参碱增强机体的免疫调节功能也是其抗癌作用机制的一部分, 并能对抗放化疗抑制免疫的毒副作用发生。

关键词: 苦参碱; 肿瘤; 乳腺癌; 卵巢癌

中图分类号: R285.6, R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 10-2111-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.001

Research advances of matrine against mammary cancer and ovarian carcinoma

ZHANG Mingfa¹, WANG Jixing², SHEN Yaqin¹

1. Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

2. Chinese Academy of Surveillance and Testing (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300300, China

Abstract: Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis in association with dosage on mammary cancer MCF-7 cells, Bcap-37 cells, MA737 cells, Walker 256 cells, TM40D cells, 4T1 cells, SK-BR-3 cells, MDA-MB-231 cells, and ovarian carcinoma NuTu19 cells, SKOV3 cells, A21-2 cells, OV2008 cells, HO-8910PM cells, PA-1 cells, PM-2 cells, 3AO cells, OVCAR3 cells. Matrine is a inducer of early stage of autophagy, and is more a inhibitor of late stage of autophagy. Matrine induces the apoptosis of these cancer cells by two pathways of mitochondria apoptosis and endoplasmic reticulum stress. Matrine enhances sensitivity of cancer cells to radiotherapy and chemotherapy. The immunoenhancement of matrine is its mechanism of antitumor too, and can antagonize occurrence of immunodepression in radiotherapy and chemotherapy.

Key words: matrine; tumor; mammary cancer; ovarian carcinoma

乳腺癌和卵巢癌是女性的最常见的恶性肿瘤类型。其中乳腺癌已成为女性发病率最高的恶性肿瘤, 目前在中国每年新发乳腺癌患者约 19 万例, 死亡约 5 万人^[1]。乳腺癌和卵巢癌的治疗以手术加放化疗为主, 但复发和转移率相当高, 这可能与至今尚未找到能长期应用且毒副作用低下的抗癌药有关。

苦参碱(matrine)具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 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, 抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理

作用^[2-18]。苦参碱抗肉瘤、肺癌和造血系统肿瘤已被综述^[14-18], 本文综述其抗乳腺癌和卵巢癌的药理作用的研究进展, 为临床研究和开发苦参碱治疗妇科肿瘤新适应症提供参考。

1 抗乳腺癌

1.1 抗乳腺癌移植瘤

毛慧生等^[19]报道在给雌性小鼠皮下接种乳腺癌 MA737 细胞后 ip 异体小鼠淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)5×10⁷/只, 或 ip 苦参碱 20 mg/kg, 隔日 1 次, 共 2 次, 或 iv 修饰的 LAK(修饰系指 LAK 与苦参碱 1 mg/mL 一起培养 5 d), 或 iv 修饰的 LAK 前后 1 d 各 ip 苦参碱 20 mg/kg, 14 d 后处死动物。结果与

收稿日期: 2019-02-10

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

模型对照组比较, LAK组仅轻度降低肿瘤质量(减轻6.3%), 轻度升高去瘤净体质量和胸腺、脾脏质量; 苦参碱组也轻度减轻肿瘤质量(减轻9.4%), 轻度升高净体质量, 但显著升高胸腺、脾脏质量; 而用苦参碱修饰的LAK组虽然轻度升高胸腺、脾脏质量, 但显著降低肿瘤质量(减轻12.5%)和明显提高荷瘤小鼠的净体质量; 修饰的LAK联合ip苦参碱组使肿瘤质量下降更为明显(减轻15.6%)并且显著提高荷瘤小鼠的净体质量和胸腺、脾脏质量。苦参碱还能显著提高荷MA737乳腺癌小鼠外周血辅助性T细胞/抑制性T细胞的比值, 说明苦参碱能提高LAK细胞的免疫功能和抗肿瘤活性。

张瑞奎等^[20]报道在给雌性大鼠皮下接种大鼠乳腺癌Walker256细胞后连续14 d每天2次ip苦参碱50、100、200 mg/kg, 瘤质量抑制率分别为24.6%、31.7%、36.3%, 并对抗乳腺癌下调外周血白介素(IL)-2、干扰素- γ 、CD8⁺, 上调IL-6、IL-10、转化生长因子- β 、CD3⁺、CD4⁺、免疫球蛋白IgG、IgM、IgA水平, 提示苦参碱抑制乳腺癌生长的机制可能与提高细胞和体液免疫功能, 减轻炎症反应有关。

白银亮等^[21]报道在背部皮下荷人乳腺癌TM40D细胞裸鼠照射¹³⁷Cs前1 h单次ip苦参碱5、10、20 mg/kg, TM40D肿瘤体积3倍倍增的平均时间: 模型对照组为5.62 d, 单纯放疗组、放疗加苦参碱5、10或20 mg/kg组分别为12.14、13.13、15.44、18.73 d均明显长于模型对照组, 即肿瘤生长延迟时间分别为6.52、7.51、9.82、13.11 d; 如果以单纯放疗组的增敏系数为1, 3个苦参碱组的增敏系数分别为1.15、1.51、2.01, 可见苦参碱对放疗的增敏作用呈剂量相关。照射后第20天的瘤质量抑瘤率分别为34.06%、37.12%、51.53%、60.26%; 3个剂量苦参碱组的瘤组织细胞调亡率分别为7.12%、34.66%、48.02%; 20 mg/kg苦参碱联合放疗组上调瘤组织细胞色素C、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-9的蛋白表达和下调Bcl-2蛋白表达的作用显著强于单纯放疗组, 认为苦参碱是通过线粒体调亡途径对放疗产生增敏作用。吴建语等^[22]报道37例中晚期乳腺癌患者均进行IAP化疗方案, 其中18例每天加用静滴苦参碱注射液20 mL, 连用20 d为1疗程, 共治疗2~6个疗程, 近期有效率为55.6%, 而单纯化疗组为47.4%。以下分别叙述苦参碱在体外的抗乳腺癌作用。

1.2 抗离体人乳腺癌MCF-7细胞

孙莉等^[23]报道苦参碱对人乳腺癌MCF-7细胞

增殖的半数抑制浓度(IC₅₀)为15.8 mmol/L, 可惜没有标明苦参碱对MCF-7的作用时间。欧秀元^[24]报道苦参碱作用72 h, 对MCF-7细胞的IC₅₀为4.83 mmol/L。刘文歌等^[25]报道苦参碱作用48 h的IC₅₀为2.00 g/L, 与欧秀元的报道比较接近。刘丽敏等^[26]报道苦参碱作用48 h的IC₅₀为68.00 mg/L, 而苦参碱Au(III)金属配合物的IC₅₀为93 μ mol/L^[27]。

慧慧^[28]报道苦参碱0.5、1、2、4 g/L呈浓度和时间相关地抑制MCF-7细胞增殖: 作用24 h增殖抑制率分别为5.75%、23.72%、33.68%、41.52%; 作用48 h分别为8.22%、29.45%、48.83%、68.65%; 作用72 h分别为13.38%、39.71%、70.90%、73.29%。2 g/L苦参碱作用24、48 h的调亡率分别为28.38%和49.12%, 远高于对照组的5.01%, 并使细胞增殖滞留在G₀/G₁期, S期细胞数减少, 并认为苦参碱抑制MCF-7细胞增殖和诱导调亡与苦参碱上调Bax和下调Bcl-2蛋白表达有关。

李海军等^[29-32]报道苦参碱0.25、0.5、1、2 g/L呈浓度和时间相关地抑制MCF-7细胞增殖并诱导调亡: 作用24 h的抑制率分别为6.61%、9.76%、19.50%、35.58%; 作用48 h分别为7.97%、9.61%、32.56%、51.56%; 作用72 h分别为11.98%、17.14%、54.46%、68.31%。作用24 h的调亡率分别为4.17%、6.60%、15.32%、19.63%(对照组自发早期调亡率为1.10%), 使MCF-7细胞突起短缩、胞浆减少、逐渐变圆、胞浆内可见大小不等的空泡、核固缩碎裂, 随着药物浓度的提高改变更为明显。苦参碱也浓度相关地上调Bax、Fas和下调Bcl-2、血管内皮生长因子的表达, 降低线粒体跨膜电位和端粒酶活性。谷牧人等^[33]重复上述实验获得了相同的实验结果。

欧秀元^[24]对苦参碱抗MCF-7细胞的作用机制进行了深入的研究: 苦参碱4、8、12 mmol/L作用48 h, MCF-7细胞调亡率分别为5.6%、20.1%、42.7%, 使细胞周期滞留在G₁期, S期和G₂/M期细胞数减少, 浓度和时间相关地上调细胞周期抑制蛋白p21、p27的表达, 下调p53和细胞周期蛋白-D1的表达。使MCF-7细胞内的活性氧升高37.0%、50.2%、59.7%, 并使线粒体跨膜电位分别下降27.0%、29.9%、32.9%, 也浓度相关地激活半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-9和聚ADP核糖聚合酶-1(PARP-1)并下调p53表达。苦参碱浓度和时间相关地诱导自噬相关蛋白轻链3-II(LC3-II)在MCF-7细胞内积累。苦参碱能抑制MCF-7细胞的溶酶体蛋白酶中的组织蛋白酶D(cathepsin D)的激活, 即苦参碱可通过抑制组

织蛋白酶的激活,阻滞自噬降解过程的完成。由于自噬早期抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-MA)能阻滞苦参碱诱导LC3-II积累,因此苦参碱是自噬早期诱导剂,也是自噬晚期抑制剂。苦参碱在作用较短时间内引起MCF-7细胞自噬,此时细胞基本没有发生凋亡,随着作用时间的延长,凋亡相关蛋白半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-3被切割激活、凋亡标志蛋白PARP-1也被切割激活并发生细胞凋亡。苦参碱作用从第3小时起MCF-7的细胞核周围出现透明膜泡,并随着作用时间延长膜泡不断增大,作用24 h时去掉苦参碱,膜泡很快消失,说明膜泡化是可逆的。蛋白合成抑制剂放线菌酮能阻滞苦参碱诱导MCF-7细胞产生膜泡,说明苦参碱需要诱导新的蛋白质合成才能产生膜泡化现象。敲低泛素样修饰激酶ATG7,可显著抑制苦参碱诱导MCF-7细胞积累LC3-II,并可抑制自噬,但不能抑制空泡化。3-MA也不能阻滞苦参碱诱导膜泡化,因此苦参碱诱导膜泡化与自噬无关。苦参碱作用后MCF-7细胞内中性红着色面积增大、着色程度明显升高,以及苦参碱诱导细胞酸性膜泡(包括溶酶体)的体积和通透性增大。巴弗洛霉素-A1是特异性空泡型质子泵抑制剂,能对抗苦参碱诱导膜泡化和促进中性红对细胞的染色。欧秀元认为苦参碱系碱性药物,能够进入细胞内的溶酶体中,导致溶酶体内pH升高,随着苦参碱浓度在溶酶体内的积累,通过渗透吸水引起空泡膨胀而更大,而巴弗洛霉素-A1通过抑制溶酶体上的质子泵,抑制酸化产生而对抗苦参碱诱导膜泡化的作用。苦参碱诱导MCF-7细胞表达内质网应激标志蛋白葡萄糖调节蛋白-78和c/EBP同源蛋白的蛋白表达,并引起内质网应激感受器双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)和抑制物阻抗性酯酶(IRE1)磷酸化,下调活性转录因子-6(ATF-6)的表达,并激活下游的真核启动因子-2 α (eIF2 α)。内质网应激抑制剂4-苯基丁酸能对抗苦参碱诱导的膜泡化现象和内质网应激反应——葡萄糖调节蛋白-78和c/EBP同源蛋白的表达,但也能增强苦参碱对MCF-7细胞增殖的抑制作用。因此苦参碱是自噬早期诱导剂,更是自噬晚期抑制剂,有利于其抗肿瘤作用的发挥。但苦参碱对自噬的作用与其诱导膜泡化无关。其膜泡化作用是由苦参碱诱导内质网应激所引起,并导致凋亡。苦参碱还可通过诱导线粒体凋亡途径引起癌细胞凋亡。

赵文歌等^[25]报道苦参碱500 mg/L与阿霉素0.5 mg/L联合作用48 h对MCF-7细胞在抑制生长和诱

导凋亡方面起协同作用:联用组的MCF-7细胞克隆形成率仅为13.68%,明显低于单用500 mg/L苦参碱组的21.44%、单用0.5 mg/L阿霉素组的18.51%、对照组的38.72%;对bax蛋白表达率为60.85%,明显高于单用苦参碱组的3.82%、单用阿霉素组的49.71%、对照组的1.30%,因此2药联用的协同作用与他们协同上调bax蛋白表达有关。魏昌晟^[34]报道苦参碱50 mg/L作用24 h对MCF-7细胞增殖的抑制率为4.78%,但与吡柔比星15、25 μ mol/L联用的抑制率分别为34.00%和47.67%,明显高于单用吡柔比星的26.33%和32.33%;与顺铂2.5、5 μ mol/L联用的抑制率分别为29.83%和39.67%,也明显高于单用顺铂时的23.33%和31.50%,苦参碱显示出提高MCF-7细胞对化疗药敏感性的作用。

宁夏医科大学的周炳刚团队^[34-37]报道苦参碱对多药耐药的人乳腺癌MCF-7/ADR细胞作用72 h的IC₅₀为0.92 g/L,镜下可见胞体缩小、胞核固缩、染色质凝集成新月牙状、附着在核膜周边、胞浆内质网扩张形成空泡、胞膜完整表面微绒毛消失,细胞核内的DNA含量降低;电泳结果可见梯形DNA条带;细胞周期滞留在S期和G₀/G₁期、G₂/M期细胞数减少;0.6 g/L苦参碱作用24、48 h的MCF-7/ADR细胞的凋亡率分别为32.5%和34.6%。苦参碱0.05、0.15、0.3、0.6、1.2 g/L作用24 h对MCF-7/ADR细胞增殖的抑制率分别为5.08%、7.10%、8.63%、11.82%、22.35%。苦参碱0.3、0.6、1.2 g/L浓度相关地下调多药耐药相关蛋白-1、P-糖蛋白、磷酸化蛋白激酶B以及上调PTEN的蛋白表达,下调多药耐药相关蛋白-1、多药耐药蛋白-1、蛋白激酶B以及上调PTEN的基因表达,也能浓度相关地下调磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路下游因子Bcl-2、p65以及上调Bax、PARP、糖原合酶激酶-3的基因和蛋白表达,但对半胱天冬酶-3的基因和蛋白表达无明显影响。提示苦参碱是通过PI3K/AKT通路中的PTEN表达的上调和磷酸化蛋白激酶B的下调影响下游相关因子,发挥逆转MCF-7/ADR细胞多药耐药的作用。

李海燕等^[38]报道苦参碱对耐多柔比星(即阿霉素)的MCF-7/DOX细胞增殖抑制的IC₅₀为2.02 g/L,对敏感的MCF-7细胞的IC₅₀为1.38 g/L,没有明显的交叉耐药性。苦参碱0.2、0.5、1 g/L可使MCF-7/DOX细胞内罗丹明-123含量分别提高20.1%、32.3%、48.9%。0.5 g/L苦参碱与20 μ mol/L多柔比星联用可使MCF-7/DOX细胞成活率由单用多柔比

星时的71.9%降至38.7%，并抑制P-糖蛋白表达，2药联用产生协同抗癌作用。粉防己碱也具有苦参碱的上述作用，2药联用也可产生协同作用。

1.3 抗离体人乳腺癌 Bcap-37 细胞

王秀坤等^[39]报道苦参碱0.1 g/L作用72 h对人乳腺癌 Bcap 细胞增殖的抑制率小于40%。郑如珍等^[40-41]报道苦参碱0.078、0.165、0.312、0.625、1.25、2.5、5 g/L浓度和时间相关地抑制 Bcap-37 细胞增殖、浓度相关地诱导细胞凋亡，其中以诱导48 h时的凋亡率最高，并上调半胱天冬酶-3、Bax 蛋白表达、下调 Bcl-2 蛋白表达。0.08 g/L 苦参碱不显著抑制 Bcap-37 细胞增殖，也不显著影响 p53、Bax 的蛋白表达，但与三苯氧胺2.6 mg/L联用于 Bcap-37 细胞24、48、72 h时显著提高三苯氧胺诱导 Bcap-37 细胞的凋亡率：联用组的凋亡率分别为17.73%、23.89%、20.91%，明显高于单用2.6 mg/L 三苯氧胺组的11.22%、14.84%、13.10%，单用0.08 g/L 苦参碱组的4.78%、6.90%、5.53%；上调 p53、Bax 和下调 Bcl-2 蛋白表达的作用也明显强于2种单用药物组，显示出低浓度苦参碱能增强三苯氧胺的抗肿瘤作用。肖旭等^[42]报道2 g/L 苦参碱作用48 h显著抑制 Bcap-37 细胞增殖，使细胞凋亡率由对照组的5.48%显著上升到18.25%，并下调细胞周期蛋白 D1、c-Myc、生存素的蛋白表达和上调 p53 的蛋白表达，而 p53 抑制剂 pifithrin- α 能对抗苦参碱的上述所有作用。说明苦参碱是通过上调 p53 表达产生抗癌作用。

任莉莉等^[43-44]报道苦参碱0.5、1、1.5、2、2.5、3 g/L 浓度和时间相关地抑制 Bcap-37 细胞增殖和诱导细胞凋亡，使 Bcap-37 细胞浆内出现大量囊性小泡并发生自噬，裂解的聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)和自噬相关蛋白 LC3b-II 的蛋白表达均被上调。2 g/L 苦参碱作用24 h的凋亡率为19.58%，1 g/L 苦参碱作用24 h的增殖抑制率为49.00%；自噬抑制剂氯喹10 μ mol/L 不抑制 Bcap-37 细胞增殖，但增强苦参碱的增殖抑制作用，使1 g/L 苦参碱的抑制率明显上升到68.00%。苦参碱浓度相关地抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(mTOR)、核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K)的磷酸化，并降低真核起始因子-4E(eIF4E)的蛋白表达。氯喹不影响苦参碱的上述作用，自噬抑制剂巴弗洛霉素 A1 也不影响苦参碱下调 Bcap-37 细胞表达 eIF4E，但自噬诱导剂雷帕霉素能增强苦参碱下调 eIF4E 蛋白表达的作用，说明苦参碱是通过抑制 mTOR 活性阻滞 PI3K/AKT 信号通路，诱导 Bcap-37 细胞发生自噬，由于自

噬抑制剂增强苦参碱的增殖抑制和促进细胞凋亡作用，癌细胞发生自噬现象是一种细胞的自我保护。

1.4 抗其他离体乳腺癌细胞

石文达等^[45]报道苦参碱0.1、0.2、0.4 mmol/L 浓度相关地抑制乳腺癌 4T1 细胞增殖并诱导凋亡：作用48 h的凋亡率分别为8.97%、13.3%、17.32%，并浓度相关地抑制癌细胞的膜联蛋白 A3 的基因和蛋白表达。

肖旭等^[46]报道苦参碱0.5、1、2、3 g/L 对乳腺癌 SK-BR-3 细胞作用48 h的增殖抑制率分别为24.9%、33.8%、48.9%、59.9%；凋亡率分别为19.0%、27.2%、38.2%、46.6%（对照组为5.3%），并浓度相关地上调 PTEN 蛋白表达和下调微小 RNA-21 的表达。如果给 SK-BR-3 细胞转染上微小 RNA-21，则能对抗苦参碱的上述所有作用，因此苦参碱是通过抑制微小 RNA-21 的表达，上调 PTEN 蛋白表达，产生抗 SK-BR-3 细胞作用。

于民等^[47]报道苦参碱抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和转染转录调控因子 ZIC1 的 MDA-MB-231 细胞增殖 IC₅₀（作用48 h）均为0.2 g/L，并可抑制 MDA-MB-231 细胞黏附和迁移以及促进凋亡。0.2 g/L 苦参碱使 MDA-MB-231 细胞的黏附率降为49.1%、凋亡率升高到26.3%（对照组为8.0%）。转染 ZIC1 后苦参碱进一步降低 MDA-MB-231 细胞的黏附率（降为33.23%）、凋亡率提高到34.8%，也进一步抑制癌细胞迁移，因此 ZIC1 能增强苦参碱抗乳腺癌作用。

卢金霞^[48]报道苦参碱浓度高于75 mg/L 时抑制奶牛乳腺上皮细胞增殖，但在25、50 mg/L 时即可促进其增殖又可提高乳腺上皮细胞的抗氧化能力（提高细胞内谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶水平，降低丙二醛水平），50 mg/L 为最适浓度，而此浓度苦参碱对金黄色葡萄球菌黏附奶牛乳腺上皮细胞具有显著的抑制作用。笔者以为苦参碱对乳腺上皮细胞的保护作用也许能防止癌细胞等有害细胞黏附和侵犯乳腺上皮细胞。

2 抗卵巢癌

2.1 抗卵巢癌 NuTu19 细胞

王兴玲等^[49-50]给腹腔接种卵巢癌 NuTu19 细胞造模成功的大鼠，21 只每周1次进行腹腔热化疗（顺铂）并同时 ip 胸腺五肽，另外20只在此治疗基础上再 ip 苦参碱3 mg/kg，治疗3周，结果加用苦参碱组荷瘤大鼠体质量和腹围均低于对照组，肠粘连严重

程度较对照组轻,腹水量由对照组的 (38.23 ± 4.14) mL降为 (34.34 ± 5.18) mL,肿瘤质量由对照组的 (4.34 ± 0.56) g降为 (3.78 ± 0.45) g;加用苦参碱组大鼠血清肌酸激酶、门冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶及CA125水平均低于对照组;血清IgG、IgM、IgA、CD3、CD4、CD4/CD8、自然杀伤细胞、IL-2、IL-4水平较对照组明显升高,而CD8、IL-6、IL-12水平较对照组明显下降,即苦参碱能改善化疗药对荷瘤大鼠体液和细胞免疫功能的抑制,增强化疗药对肿瘤生长的抑制作用。

2.2 抗人卵巢癌SKOV3细胞

刘冬菊^[51]报道给皮下荷KSOV3细胞的裸鼠每天ip苦参碱100 mg/kg或每周2次ip顺铂3 mg/kg或上述2药相同剂量联合用药,均治疗3周,3组均能抑制肿瘤体积增大和肿瘤质量增长;肿瘤质量的抑制率:苦参碱为57.56%、顺铂为50.93%、联合用药为70.52%,即苦参碱不仅自身有抗卵巢癌作用,也能增强化疗药顺铂的抗癌作用。

王静妮^[52]报道苦参碱作用48 h对SKVO3细胞增殖抑制的 IC_{50} 为2.77 g/L,使SKVO3细胞皱缩、核固缩、核边聚、胞浆出现空泡,能抑制SKVO3细胞内血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-2的表达,苦参碱浓度在1 g/L时对SKVO3细胞的迁移抑制率为14.2%。郭启帅等^[53]报道苦参碱作用24、48、72 h对SKVO3细胞增殖抑制的 IC_{50} 分别为3.38 g/L、1.57 g/L、1.13 g/L;苦参碱0.8、1.6 g/L作用48 h对SKVO3细胞的凋亡率分别为11.44%、17.68%,明显高于对照组的4.85%,并明显下调生存素的基因和蛋白表达,上调半胱天冬酶-3的蛋白表达。

2.3 抗人卵巢癌A21-2细胞

李国慧等^[54-56]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制A21-2细胞增殖,作用48、72 h的 IC_{50} 分别为1.02 g/L和0.75 g/L;使A21-2细胞体积变小、细胞表面微绒毛消失、胞浆内空泡增多、膜皱缩、核染色质固缩边聚,呈细胞凋亡形态。苦参碱0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.2 g/L作用72 h,A21-2细胞凋亡率分别为13.54%、17.93%、26.35%、35.17%、44.13%、49.30%,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期、S期细胞数减少,并出现亚二倍体凋亡峰,也浓度相关地上调半胱天冬酶-3和Smac的表达,下调X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)表达,并认为苦参碱是通过抑制XIAP和促进Smac和半胱天冬酶-3的表达诱导A21-2细胞凋亡。

2.4 抗人卵巢癌OV2008细胞

李瑞萍等^[57]报道苦参碱浓度和时间相关地抑

制OV2008细胞增殖:苦参碱0.125、0.25、0.5、1、2、4 g/L作用24 h的增殖抑制率分别为3.75%、11.55%、26.53%、33.76%、50.02%、66.72%;作用48 h抑制率分别为8.08%、16.24%、38.48%、47.62%、60.91%、72.61%;作用72 h分别为9.91%、24.47%、43.77%、59.21%、73.58%、80.53%。苦参碱0.5、1、2 g/L作用48 h的OV2008细胞凋亡率分别为31.57%、46.47%、64.93%,并使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,S期细胞数减少,上调Fas和下调Bcl-2蛋白表达。梁海凤^[58]报道苦参碱0.125、0.25、0.5、1、2、4 g/L浓度和时间相关地抑制OV2008细胞增殖,也浓度相关地上调OV2008细胞的p53和微小RNA-34a表达,并下调微小RNA-43a下游的Bcl-2、CD44和c-Myc的基因和蛋白表达,认为苦参碱是通过上调p53/微小RNA-43a通路诱导细胞凋亡。

2.5 抗其他卵巢癌细胞

申志华等^[59]报道苦参碱0.5、1、1.5、2 g/L浓度相关地抑制人高转移卵巢癌HO-8910-PM细胞增殖:作用48 h的增殖抑制率分别为10.34%、44.14%、64.12%、68.19%;形态学检查可见细胞骨架收缩、染色变淡、稀疏、变细、排列方式改变,并上调细胞骨架连接蛋白Ezrin的表达;抑制HO-8910-PM细胞体外侵袭人工基底膜和运动能力。提示苦参碱抑制HO-8910-PM细胞增殖和侵袭运动能力与细胞骨架Ezrin蛋白表达的改变有关。

陈聪德等^[60]报道苦参碱0.25、0.5、1 g/L浓度和时间相关地抑制人卵巢恶性畸胎瘤PA-1细胞增殖并诱导细胞凋亡,凋亡率分别为15.66%、35.90%、42.69%,使PA-1细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,S期细胞数减少,也浓度相关地下调Bcl-2和上调Bax的基因表达。

王静妮^[52]报道苦参碱作用48 h抑制卵巢癌PM-2细胞增殖的 IC_{50} 为625 mg/L,使PM-2细胞皱缩、核固缩、核边聚、胞浆内出现空泡,能抑制PM-2细胞内血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-2表达,但苦参碱浓度在1 g/L时并不抑制PM-2细胞的迁移运动。

汪光蓉等^[61]报道苦参碱0.25、0.5、1、2 g/L浓度和时间相关的抑制卵巢癌3AO细胞增殖:作用24 h的增殖抑制率分别为6.91%、13.65%、35.24%、63.45%;作用48 h的抑制率分别为12.36%、22.42%、51.29%、76.23%;作用72 h分别为19.23%、31.43%、60.25%、84.24%。2 g/L苦参碱作用72 h使3AO细胞凋亡率上升到82.32%,使大多数癌细胞发生

死亡。

张继荣^[62]报道苦参碱 10、40、160 $\mu\text{mol/L}$ 作用 24 h 可使顺铂抑制人卵巢癌 OVCAR3 细胞增殖的 IC_{50} 由原来的 31.65 $\mu\text{mol/L}$ 分别降为 29.75、25.61、17.29,核因子(NF)- κB 、凋亡抑制蛋白 Livin、生存素的表达也呈苦参碱浓度相关地下调。因此苦参碱是通过下调 NF- κB 、Livin 和生存素的表达提高卵巢癌对化疗药顺铂的敏感性。

3 结语

苦参碱能呈剂量相关地抑制乳腺癌 MCF-7 细胞、Bcap-37 细胞、MA737 细胞、Walker256 细胞、TM40D 细胞、4T1 细胞、SK-BR-3 细胞、MDA-MB-231 细胞,以及卵巢癌 NuTu19 细胞、SKOV3 细胞、A21-2 细胞、OV2008 细胞、HO-8910PM 细胞、PA-1 细胞、PM-2 细胞、3AO 细胞、OVCAR3 细胞生长并诱导凋亡。苦参碱是这些癌细胞的自噬早期诱导剂,更是自噬晚期抑制剂。苦参碱是通过诱导线粒体凋亡和内质网应激的 2 个途径引起癌细胞凋亡的。苦参碱能提高癌细胞对放、化疗的敏感性,因此与放、化疗联用可增强抗癌作用。苦参碱增强机体的免疫调节功能也是其抗癌作用机制的一部分,并能对抗放化疗抑制免疫的毒副作用发生。

苦参碱是一种免疫调节剂,在低剂量时以促进免疫为主,随着剂量的提高促进免疫作用达到最高点后转向免疫抑制为主^[6,63]。苦参碱也是肿瘤细胞凋亡和分化的诱导剂,在低剂量以诱导分化为主,随着剂量的提高,诱导分化的作用逐渐提高并开始诱导细胞凋亡,随着剂量的进一步提高,苦参碱主要表现为诱导细胞凋亡、甚至细胞坏死^[14-18]。乳腺癌和卵巢癌是一类易复发和转移的慢性疾病。当手术或放化疗(包括与苦参碱联用)取得临床近期疗效后应当着重考虑如何清除残留在体内的少量癌细胞,原来的放化疗手段不仅不能彻底消灭癌细胞,对患者反而会招致严重的毒副作用,降低患者的免疫功能,甚至出现严重的并发症。从某种意义上来说癌细胞是一种未受控制的组织干细胞,因此控制癌细胞的野蛮生长、增殖,甚至使其“改邪归正”分化成正常组织细胞,才能保证不复发、不转移。苦参碱的毒副作用远小于目前使用的化疗药,笔者建议可以参考临床上苦参碱治疗肝病^[11-13]的经验,为肿瘤患者探讨长期应用苦参碱的个性化剂量,以提高肿瘤患者的免疫调节功能,诱导残留在体内的癌细胞向正常细胞方向分化,以防止肿瘤复发或转移。

参考文献

- [1] 邹翔,王广泽,曲中原,等. miRNA 调控乳腺癌多耐药机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1900-1905.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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. 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 张明发,沈雅琴. 苦参碱抗慢性肝损伤的药理研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(12): 2025-2029.
- [11] 张明发,沈雅琴. 苦参碱治疗病毒性肝炎临床评价的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(1): 5-9.
- [12] 张明发,沈雅琴. 苦参碱对病毒性肝炎治疗药物协同作用疗效的评价进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(2): 185-189.
- [13] 张明发,沈雅琴. 苦参碱对肝纤维化患者临床疗效的再评价 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(3): 371-375.
- [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. 苦参碱类生物碱抗红白血病 K562 细胞药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 223-229.
- [16] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗淋巴细胞白血病、淋巴瘤和骨髓瘤作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(4): 799-804.
- [17] 张明发,沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗粒细胞和单核细胞性白血病作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(4): 559-563.
- [18] 张明发,沈雅琴. 苦参碱抗肺癌的药理和临床研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(5): 737-742, 920.
- [19] 毛慧生,刘洪渠,李川,等. 苦参碱对肿瘤细胞恶性表型及免疫功能的调控作用 [J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23(11): 799-803.
- [20] 张瑞奎,汪超. 苦参碱对大鼠乳腺癌细胞荷瘤生长及其炎症因子与免疫功能的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(4): 375-378.

- [21] 白银亮, 李兴杰, 梁 莉, 等. 苦参碱注射液对TM40D人乳腺癌荷瘤小鼠放射治疗的增敏作用及机制 [J]. 中成药, 2016, 38(7): 1608-1610.
- [22] 吴建语, 栗世勇. 苦参碱联合化疗治疗中晚期恶性肿瘤的临床观察 [J]. 肿瘤研究与临床, 2003, 15(4): 264-265.
- [23] 孙 莉, 钱生勇, 冒小平, 等. 苦参衍生物的生物转化制备及其抗肿瘤活性研究 [J]. 药学与临床研究, 2017, 25(1): 24-26.
- [24] 欧秀元. 苦参碱引起内质网应激的机制及相关药效的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [25] 赵文歌, 孙 月, 庄 静, 等. 金正均Q值法评价苦参碱联合阿霉素对人乳腺癌细胞的协同作用 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 33-36.
- [26] 刘丽敏, 刘华钢, 毛 俐, 等. 苦参碱和氧化苦参碱体外对肿瘤细胞增殖的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11): 35-36.
- [27] 毛 俐, 王广杰, 张 鑫, 等. 氧化苦参碱及苦参碱Au(III)金属配合物对肿瘤细胞增殖的影响及分子机制初探 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 639-646.
- [28] 睦 慧. 苦参碱对乳腺癌细胞杀伤作用的体外实验研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(19): 41-43.
- [29] 李海军, 赵晓霞, 白美玲, 等. 苦参碱对人乳腺癌细胞MCF-7增殖、凋亡的影响 [J]. 江苏医药, 2011, 37(4): 396-398, 368.
- [30] 王淑强, 郭 颖, 李海军, 等. 苦参碱诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡及其对Bax表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16): 3489-3491.
- [31] 李海军, 赵晓霞, 白美玲, 等. 苦参碱对乳腺癌MCF-7细胞凋亡及线粒体跨膜电位的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 2041-2043.
- [32] 李海军, 王俊明, 白美玲, 等. 苦参碱对MCF-7细胞Fas、VEGF及端粒酶活性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1247-1251.
- [33] 谷牧人, 李骏白, 殷咏梅, 等. 苦参碱对人乳腺癌MCF-7细胞的促凋亡作用及其对线粒体跨膜电位的影响分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(2): 39-41.
- [34] 魏昌晟. 苦参碱与化疗药物的协同作用及逆转乳腺癌耐药株MCF-7/ADR多药耐药与PI3K/AKT通道的关系 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
- [35] 周炳刚, 孙靖中, 苏 刚, 等. 苦参碱诱导人乳腺癌细胞MCF-7/ADR的凋亡研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20(6): 515-516.
- [36] 魏昌晟, 沈义军, 周炳刚, 等. 苦参碱逆转乳腺癌耐药株MCF-7/ADR多药耐药与PI3K/AKT通道的关系 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(22): 2254-2258.
- [37] 周炳刚, 魏昌晟, 张 颂, 等. 苦参碱逆转人乳腺癌MCF-7/ADR细胞株耐药性及对PI3K/AKT信号通路下游因子的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(1): 9-13.
- [38] 刘海燕, 陈 阳, 何琪杨. 苦参碱与粉防己碱逆转MCF-7细胞耐药性的作用与机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 275-278.
- [39] 王秀坤, 李家实, 魏璐雪, 等. 白刺花生物碱的体外抑瘤作用 [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(2): 59-60.
- [40] 郑如珍, 张静宜, 邵喜英, 等. 苦参碱对人乳腺癌Bcap-37细胞增殖的影响及其作用机制探讨 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(12): 945-947.
- [41] 郑如珍, 张静宜, 邵喜英, 等. 苦参碱促进三苯氧胺诱导乳腺癌Bcap-37细胞凋亡的机制研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(11): 840-843.
- [42] 肖 旭, 敖 曼, 石文达, 等. 苦参碱对乳腺癌Bcap-37细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中成药, 2018, 40(12): 2750-2754.
- [43] 任莉莉, 蓝 天, 王晓稼. 苦参碱诱导人乳腺癌Bcap-37细胞自噬及凋亡作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2756-2759.
- [44] 任莉莉, 王霖玲, 王晓稼. 苦参碱诱导人乳腺癌Bcap-37细胞发生自噬与自噬相关蛋白mTOR相关性研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(9): 783-786.
- [45] 石文达, 李代晓, 肖 旭, 等. 苦参碱通过调控膜联蛋白A3表达抑制乳腺癌4T1细胞增殖 [J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(11): 967-969.
- [46] 肖 旭, 敖 曼, 石文达, 等. 苦参碱对乳腺癌SK-BR-3细胞增殖、凋亡的影响及机制 [J]. 山东医药, 2018, 58(22): 24-27.
- [47] 于 民, 曹 方, 朱 荣, 等. ZIC1联合苦参碱对人乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、迁移及凋亡的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(10): 1528-1533.
- [48] 卢金霞. 苦参碱干预金黄色葡萄球菌对奶牛乳腺上皮细胞黏附作用的研究 [D]. 银川: 宁夏大学, 2017.
- [49] 王兴玲, 于明新. 苦参碱联合胸腺五肽对卵巢癌腹腔热化疗后大鼠一般状态的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(29): 3196-3198.
- [50] 王兴玲, 于明新. 苦参碱联合胸腺五肽对卵巢癌腹腔热化疗大鼠免疫功能的影响 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(1): 4-8.
- [51] 刘冬菊. 苦参碱及顺铂对人卵巢癌裸鼠移植瘤的生长抑制作用 [J]. 新中医, 2011, 43(4): 116-117.
- [52] 王静妮. 苦参中生物碱成分的提取及抗肿瘤活性研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2006.
- [53] 郭启帅, 黄 曦, 李少林. 苦参碱诱导卵巢癌SKOV3细胞凋亡的机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(8): 1104-1107.
- [54] 李国慧, 颌玉欣, 郭晓华. 苦参碱抑制人卵巢癌细胞株A21-2增殖与诱导凋亡的实验研究 [J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(3): 367-369, 400.
- [55] 李国慧. 苦参碱促进肿瘤细胞凋亡及其机制的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [56] 李国慧, 闫 红, 黄 晶, 等. 苦参碱调节Caspase-3、

- Smac 及 XIAP 蛋白表达对肿瘤细胞凋亡的诱导作用 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(7): 800-802, 806.
- [57] 李瑞萍, 吴雪梅, 吕银凤, 等. 苦参碱对人卵巢癌细胞增殖的影响及其机制 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2010, 31(5): 621-624.
- [58] 梁海凤. 苦参碱通过调控 p53/miR-34a 通路对卵巢癌细胞的增殖抑制作用 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(2): 74-76.
- [59] 申志华, 揭伟, 陈锦, 等. 苦参碱对人卵巢癌细胞株 HO-8910PM 增殖及侵袭运动能力的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 386-390.
- [60] 陈聪德, 李响, 张浩川, 等. 苦参碱抑制人卵巢恶性畸胎瘤细胞株 PA-1 体外增殖的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(7): 723-725.
- [61] 汪光蓉, 张国元, 蒋红凡, 等. 苦参碱体外诱导卵巢癌 3AO 细胞凋亡的研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(3): 20-22.
- [62] 张继荣. 苦参碱对上皮性卵巢癌细胞株顺铂敏感性的影响及其机制研究 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(22): 26-28.
- [63] 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.