

苦参碱抗肝癌药理作用及临床应用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱能防治二乙基亚硝胺诱发大鼠原发性肝癌和小鼠肝癌 H22 细胞移植瘤在小鼠体内的生长。体外实验发现苦参碱能浓度相关地抑制肝癌 H22 细胞、SMMC-7721 细胞、BEL-7402 细胞、BEL-7404 细胞、Hep3B 细胞、QGY 细胞、QGY/CDDP 细胞、97H 细胞、CRBH-7919 细胞、CRBH-7919/mdr1 细胞增殖、黏附、迁移、侵袭并诱导凋亡, 也能诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞、BEL-7402 细胞、BEL-7404 细胞、化学品诱发肝癌大鼠体内的低分化肝卵圆细胞分化, 也能提高荷瘤机体的免疫调节功能。临床上苦参碱注射液正在试用于肝癌的治疗和复发的预防。

关键词: 苦参碱; 抗肿瘤; 肝癌; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 01-0157-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.030

Research advances in pharmacological effects and clinical application of matrine against hepatoma

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Matrine has the effects in the prophylaxis and treatment of rat hepatoma induced by diethylnitrosamine, and growth of murine hepatocarcinoma cell H22 transplantation tumor in mice. Matrine inhibits proliferation, adhesion, migration, invasion, and induces apoptosis in association with dosage on hepatoma H22 cells, SMMC-7721 cells, BEL-7702 cells, BEL-7704 cells, Hep3B cells, QGY cells, QGY/CDDP cells, 97H cells, CRBH-7919 cells, CRBH-7919/mdr1 cells in vitro. Matrine induces differentiation in hepatoma SMMC-7721 cells, BEL-7702 cells, BEL-7404 cells, and poorly differentiated hepatic oval cells too. Matrine elevates immunoregulative function in tumor-bearing body too. In clinical application matrine is being tried to treat and prevent recurrence of hepatocarcinoma.

Key words: matrine; tumor; hepatoma; pharmacologic effect; clinical application

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^[1-20]。苦参碱抗肉瘤、肺癌、妇科肿瘤和造血系统肿瘤已被综述^[14-20]。苦参碱在临床上已被广泛应用于肝病,尤其是病毒性肝炎的治疗^[9-13]。

慢性肝炎如得不到控制,很有可能演变成肝癌,而苦参碱毒性远低于抗癌化疗药,又有良好的保肝作用,因此正在进行苦参碱治疗肝癌和预防复发的研究。本文综述苦参碱抗肝癌药理作用及临床应用的研究进展,为临床研究和开发苦参碱治疗

肝癌新适应症提供参考。由于苦参碱抗人肝癌 HepG2 细胞的文献资料甚多,笔者将另行撰文综述。

1 防治二乙基亚硝胺诱发的大鼠肝癌

罗明等^[21]报道给饮用含二乙基亚硝胺水溶液 90 d 建立起原发性肝癌大鼠,连续 30 d 每天 ip 苦参碱 25 mg/kg,结果发现苦参碱不能对抗模型大鼠的体质量下降、肝脏质量和肝/体质量比升高,但能减少肝脏表面癌结节数和组织切片显示的癌巢数,肝癌结节数由模型对照组的(24.9±7.2)个明显减少至(14.6±4.8)个,并能降低模型大鼠血清升高的谷氨酰转肽酶水平,但不明显降低升高的丙氨酸转氨酶和碱性磷酸酶水平。罗明等^[22]又探讨了苦参碱

收稿日期: 2019-11-12

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

的剂量与抗癌的关系,发现大剂量(30、15 mg/kg)ip 不明显降低肝癌结节数,而 ip 或 ig 苦参碱 3 mg/kg 组可使肝癌结节数由模型组的(25.3±6.7)个分别减少至(16.3±5.4)、(15.5±3.9)个,并能对抗模型大鼠的体质量下降、肝脏质量和肝/体质量比升高,对抗血清丙氨酸转氨酶和谷氨酰转肽酶水平升高,不影响碱性磷酸酶水平升高。

朱丹丹等^[23]报道在给大鼠 16 周,每周 2 次 ig 二乙基亚硝胺 35 mg/kg 的同时连续 20 周每天 ig 苦参碱 3 mg/kg 进行防治,结果苦参碱组的死亡率和成癌率分别为 40.0% 和 53.3%,明显低于模型组的 76.2% 和 90.5%;苦参碱组肝组织中生存素和细胞周期蛋白 B1 的阳性表达率分别为 53.3% 和 80.0%,明显低于模型组的 71.4% 和 100%。康志强等^[24]给二乙基亚硝胺造模成功的大鼠连续 2 周 ig 苦参碱 6 mg/kg,结果苦参碱组的肝癌结节数为(12.1±4.4),明显低于模型组的(23.2±5.8),抑瘤率为 38.36%,并使肝癌组织去整合素金属蛋白-10(ADAM10)的阳性表达率及其蛋白表达水平均显著下调并出现凋亡小体,推测苦参碱可能是通过下调 ADAM10、生存素和细胞周期蛋白 B1 的表达,对二乙基亚硝胺诱发的大鼠原发性肝癌产生防治作用。

2 防治小鼠肝癌 H22 细胞移植瘤

李航森等^[25]报道在给小鼠皮下接种小鼠肝癌 H22 细胞的次日,隔日 1 次连续 16 d, ip 苦参碱或苦参碱脂质体 50 mg/kg,结果苦参碱组的瘤质量抑瘤率为 56.6%,并升高荷瘤小鼠的胸腺和脾脏的质量以及由植物血凝素刺激的淋巴细胞转化率;苦参碱脂质体的上述作用强于非脂质体组,抑瘤率达到 66.5%。赵玉玺等^[26]比较了 10 mg/kg 苦参碱、苦参碱脂质体、透明质酸靶向修饰的苦参碱脂质体的抗 H22 细胞移植瘤的作用(皮下接种 H22 细胞次日 iv 上述同等剂量药物 14 d),结果透明质酸靶向修饰的苦参碱脂质体的抑瘤率最高,为 59.60%,高于苦参碱脂质体组的 41.15% 和苦参碱组的 30.42%。

马玲娣等^[27-30]在给 2 组小鼠皮下接种 H22 细胞的次日连续 15 d 每天 ip 苦参碱 50、100 mg/kg,结果 2 组苦参碱均能从给药 7 d 开始显著抑制瘤体生长,用药 15 d 的瘤质量抑瘤率分别为 62.5% 和 60.7%;使瘤体变小,形状规则,易剥离,腹水形成少;形态学检查肿瘤组织内可见大量变性坏死细胞,周围淋巴细胞炎性浸润,也可见肿瘤细胞凋亡和类圆形的凋亡小体;上调肿瘤组织的 Bax 蛋白表达、下调 Bcl-2 蛋白表达和 Bcl-2/Bax 比值;降低荷瘤小鼠的胸腺

和脾脏的质量,不能提高血清白介素(IL)-2 和 IL-12 的水平。苦参碱 50 mg/kg 组与 100 mg/kg 组比较,上述作用组间均无明显差异。体外实验发现苦参碱 100、200、500 mg/L 明显抑制荷瘤小鼠静止的外周血淋巴细胞增殖,但对刀豆蛋白 A 活化的荷瘤小鼠外周血淋巴细胞增殖有一定的促进作用:100 mg/L 浓度时增殖增加 1.42 倍、200 mg/L 时增加 1 倍,但 500 mg/L 时则抑制增殖 9%。体外培养实验还发现苦参碱 0.5、1、2 g/L 作用 72 h 浓度相关地抑制 H22 细胞增殖,抑制率分别为 15%、54%、86%;作用 48 h 的 H22 细胞凋亡率分别为 4.32%、11.7%、17.83%。马玲娣等^[29]又采用转染 TIM2 基因(T 细胞免疫球蛋白域和黏蛋白域蛋白分子-2 基因)的肝癌 H22 细胞进行实验,发现 TIM2 基因具有抗癌性质,对 H22 细胞生长的抑瘤率为 69.2%,并提高荷瘤小鼠的脾脏指数和 T 细胞 CD4⁺ 亚群和 CD4/CD8 的比值。而给皮下接种转染 TIM2 基因 H22 细胞次日的小鼠隔日 1 次 ip 苦参碱 100 mg/kg,共 7 次,可进一步增强抗癌作用,抑瘤率提高到 90.6%(此剂量苦参碱在荷 H₂₂ 细胞的小鼠中抑瘤率为 67.5%),但苦参碱对此 2 种荷瘤小鼠的脾脏指数、T 细胞 CD4⁺ 亚群和 CD4/CD8 比值均有一定的抑制作用。提示 100 mg/kg 苦参碱均有一定的免疫抑制作用。

李军等^[31]报道连续 10 d 给荷 H22 细胞小鼠 sc 苦参碱 25、50、100 mg/kg,结果无抑瘤作用,但都能抑制荷瘤小鼠的内皮系统的吞噬功能和溶血素产生、二硝基氯苯诱发的迟发型超敏反应和刀豆蛋白 A 刺激淋巴细胞增殖,以及降低白细胞计数和脾脏指数。说明苦参碱皮下注射对荷 H22 细胞小鼠不仅无抑瘤作用而且全面抑制荷瘤小鼠的免疫功能。可是屈飞等^[32]将 sc 改为 ip 苦参碱 25、50、100 mg/kg,3 组对 H22 细胞瘤质量的抑瘤率分别为 22%、35%、50%,使瘤体内血管内皮生长因子蛋白表达阳性率由对照组的 76% 分别降为 64%、52%、40%,剂量相关地降低肿瘤内的血管密度。

体外实验显示苦参碱 1、2、4 g/L 作用 68 h 对 H22 细胞增殖的抑制率分别为 23%、47%、80%。黄宏思等^[33]在接种 H22 细胞后的第 7 天开始连续 18 d 给荷瘤小鼠 ip 苦参碱,结果小剂量(2 mg/kg)组即可显著抑制瘤体生长,瘤质量抑瘤率为 27.6%。此剂量苦参碱与 2 mg/kg 顺铂联用,抑瘤率显著升高到 86.2%,明显高于单用 2 mg/kg 顺铂组的 34.1%。荷瘤小鼠的生存质量以单用苦参碱组最佳,联合用药组次之,单用顺铂组最差,提示苦参碱以小剂量为

宜,且对化疗药有增效减毒作用。

3 抗人肝癌SMMC-7721细胞

皇甫超申等^[34]报道苦参碱作用48 h抑制SMMC-7721细胞增殖的半数抑制浓度(IC₅₀)为1.1 g/L并诱导肿瘤细胞凋亡;苦参碱0.8、1.2 g/L作用48 h的SMMC-7721细胞的凋亡率分别为19.93%、27.47%,明显高于对照组的1.24%;使SMMC-7721细胞的活化型半胱天冬酶-3的阳性表达率由对照组的5.47%显著提高到21.30%和36.59%,使细胞周期滞留在G₀/G₁期,S期细胞数减少。吴航^[35]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制SMMC-7721细胞增殖,并诱导肿瘤细胞凋亡。苦参碱0.5、1、1.5 g/L作用48 h诱导SMMC-7721细胞的凋亡率分别为11.6%、16.1%、43.3%,均显著高于对照组的3.6%。认为苦参碱诱导凋亡与其下调抗凋亡因子(livin)和生存素的基因和蛋白表达有关。杨静波等^[36]报道苦参碱0.5、1、1.5、2.5、5、10 g/L浓度和时间相关地抑制SMMC-7721细胞增殖并诱导凋亡。10 g/L苦参碱作用4 d的癌细胞增殖抑制率为85.37%、凋亡率为69.85%。

赵军艳等^[37-39]报道苦参碱0.5、1、1.5、2.5、5、10 g/L浓度和时间相关地抑制SMMC-7721细胞增殖:作用48 h的抑制率分别为17.85%、32.8%、43.6%、53.0%、68.7%、78.6%;作用72 h的抑制率分别为26.7%、43.1%、56.4%、65.7%、77.2%、85.2%。苦参碱2.5 g/L作用48 h的凋亡率为52.1%,并抑制SMMC-7721细胞内的STAT3、STAT5、细胞外信号调节激酶(ERK)的基因和蛋白表达以及激活。JAK/STAT通路特异性信号转导阻滞剂AG490不影响STAT3、STAT5、ERK的基因和蛋白表达,但能显著抑制它们的磷酸化激活,也不显著增强苦参碱的上述抑制作用,提示苦参碱是通过阻滞JAK/STAT信号通路来抑制SMMC-7721细胞增殖的。蔡怀阳等^[40-41]报道苦参碱0.1、0.5、1、2、4 g/L浓度和时间相关地抑制SMMC-7721细胞增殖和下调STAT3、STAT5、磷酸化STAT3、磷酸化STAT5、C-JUN的基因和蛋白表达。丝裂原活化蛋白激酶的激酶(MEK)通路特异性抑制剂PD98050和U0126也能浓度和时间相关地抑制SMMC-7721细胞增殖,但不能显著增强苦参碱抑制增殖作用及对上述指标表达的下调作用,提示苦参碱是通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、JAK/STAT通路以及下游信号的传递,抑制肿瘤细胞增殖。

黄志平等^[42]报道苦参碱0.5、1、1.5、2、2.5 g/L浓

度和时间相关地抑制SMMC-7721细胞增殖并诱导凋亡,作用48 h的早期凋亡率分别为7.81%、16.61%、23.95%、33.85%、54.52%,明显高于对照组的2.03%,也浓度和时间相关地上调SMMC-7721细胞膜表面表达E-C钙黏蛋白、下调细胞间黏附分子-1(CD44)、细胞间黏附分子-1V6(CD44V6)、CD54的表达,提示苦参碱可阻止SMMC-7721细胞对邻近正常组织的浸润及远处转移。王珂欣等^[43]报道苦参碱浓度相关地抑制SMMC-7721细胞增殖,作用48 h的IC₅₀为1.3 g/L,且浓度和时间相关地降低SMMC-7721细胞的迁移能力,也浓度相关地下调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和上调半胱天冬酶-3的表达。该作者通过网络药理学推测苦参碱可能通过作用于乙酰肝素酶、半胱天冬酶-3、Myc抑癌基因蛋白、MMP-2、碳酸酐酶、再生基因-1A、羧酸酯酶-1和乙醛脱氢酶-2,以及侵袭和迁移相关通路发挥抗肝癌作用。万旭英等^[44]报道苦参碱100 mg/L作用48 h能显著抑制SMMC-7721细胞表达c-fos、c-myc基因。

张燕军等^[45]报道苦参碱15、30、60 mg/L浓度和时间相关地抑制SMMC-7721细胞增殖、甲胎蛋白分泌、谷氨酰转氨酶活力、酪氨酸- α -酮戊二酸转移酶活力。30 mg/L苦参碱作用第6天时使SMMC-7721细胞核变得规则、异染色质增多、常染色质减少、线粒体和糖原增生,显示出苦参碱诱导SMMC-7721细胞向正常细胞分化的作用。皇甫超申等^[46]报道了不同浓度苦参碱对SMMC-7721细胞不同时间诱导分化的细胞骨架变化:苦参碱0.6 g/L组各时间点对SMMC-7721细胞形态无明显影响;0.8~1.6 g/L作用48 h可见细胞贴壁能力明显下降,随着苦参碱浓度和作用时间的增加,脱落漂浮细胞越来越多,显示出苦参碱浓度和时间相关地抑制细胞增殖;0.8 g/L组使细胞成片生长且大部分呈上皮细胞样生长、核大、细胞浆未见空泡、甲基绿-派洛宁染色呈绿色,去除苦参碱后培养48 h,细胞可恢复似对照组癌细胞形态;1.2 g/L组细胞成片生长数量较0.8 g/L组少,也大部分呈分化状态,细胞体积变小,呈三角形、梭形、或多边形,核变小,核浆比减少,核仁1~2个,胞浆有空泡,甲基绿-派洛宁染色可见上述细胞呈红色,诱导分化作用最明显,去除苦参碱后培养72 h仍可见到诱导分化作用,且分化的细胞数有所增加;1.6 g/L组细胞数量明显减少,体积小,核大深染,散在生长,未见上述分化细胞,即主要表现为大量细胞死亡,去除苦参碱后培养72 h,细胞数量明显

增加,形态类似上皮样细胞,甲基绿-派洛宁染色呈绿色,即诱导分化作用不明显。而苦参碱在诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化过程中使细胞骨架经了解聚、聚合、又趋向正常肝细胞骨架的变化。王涌等^[47]报道苦参碱 0.5、0.8、1 g/L 浓度和时间相关地抑制 SMMC-7721 细胞增殖,1 g/L 苦参碱作用 7 d 的增殖抑制率为 75.3%,作用从第 3 天起细胞胞体增大呈铺展状态,胞核缩小变圆,切迹减少,核浆比例缩小,细胞由圆形或短梭形转变为长梭形或星形,细胞叠状生长减少,核分裂像少见,呈现出细胞分化状态;也能浓度相关地抑制 SMMC-7721 细胞与纤连蛋白黏附、运动和侵袭能力。说明苦参碱不仅抑制肝癌细胞增殖,也诱导其分化,并能从抑制细胞的黏附、运动、降解基底膜能力等多个环节全面抑制癌细胞的侵袭转移能力。

4 抗人肝癌 BEL 细胞

4.1 抗人肝癌 BEL-7402 细胞

金艳书等^[48]报道苦参碱作用 72 h 抑制 BEL-7402 细胞增殖的 IC_{50} 为 1 g/L,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期、S 期细胞数减少,在 G_0/G_1 期前可见凋亡峰(亚二倍体峰)。苦参碱 0.5、1 g/L 作用 48 h 的 BEL-7402 细胞凋亡率分别为 10.21% 和 18.01%,可见典型的 DNA 梯形条带。徐邦牢等^[49]报道苦参碱 0.2、0.4、0.8、1.6、3.2 g/L 作用 24 h 对 BEL-7402 细胞增殖的抑制率分别为 11.2%、15.5%、21.2%、29.5%、36.7%。孟祥林^[50]报道苦参碱抑制 BEL-7402 细胞增殖的 IC_{50} 为 1.186 g/L。BEL-7402 细胞是血管内皮生长因子及其受体高表达的肝癌细胞,苦参碱在 0.75、1、1.25 g/L 浓度相关地明显下调血管内皮生长因子的基因和蛋白表达,苦参碱有望抑制肝癌内的微血管新生。

皇甫超申等^[51]报道苦参碱作用 48 h 抑制 BEL-7402 细胞增殖的 IC_{50} 为 1.1 g/L。1.2 g/L 苦参碱作用 6、9、12 h, BEL-7402 细胞凋亡率分别为 37.29%、39.27%、44.88%,自噬阳性细胞百分率分别增加到 37.28%、61.12%、63.16%;超微结构显示癌细胞凋亡呈现自噬性细胞死亡特征。自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤能对抗苦参碱诱导 BEL-7402 细胞凋亡、自噬阳性细胞百分比增高、自噬溶酶体和凋亡小体增多。王小峰^[52]报道苦参碱 1.6 g/L 作用 48 h 对 BEL-7402 细胞增殖的抑制率为 40.12%,使细胞周期滞留在 G_1 期、S 期细胞数减少,并诱导自噬泡产生和上调自噬相关蛋白 LC3-II 表达,也提示苦参碱诱导凋亡与诱导自噬有关。

万旭英等^[44]报道苦参碱作用 16 h (3H -TdR 掺入法)测得抑制 BEL-7402 细胞增殖的 IC_{50} 为 87.8 mg/L,苦参碱在 100 mg/L 作用 48 h 抑制 BEL-7402 细胞表达 c-fos 基因和甲胎蛋白,而增强 c-myc 基因和白蛋白表达,提示苦参碱可能有诱导分化作用。

4.2 抗人肝癌 BEL-7404 细胞

刘丽敏等^[53]报道苦参碱作用 48 h 抑制 BEL-7404 细胞增殖的 IC_{50} 为 70.5 mg/L。毛俐等^[54]报道苦参碱 Au(III) 金属配合物对 BEL-7404 细胞增殖的 IC_{50} 为 35.0 μ mol/L。王涌等^[55]报道苦参碱 0~0.5 g/L 作用 72 h 不影响 BEL-7404 细胞形态;0.5~1 g/L 作用 48~72 h 明显抑制 BEL-7404 细胞增殖,细胞形态出现不同程度的向正常肝细胞方向分化:表现为胞体增大、呈铺展形态、胞核缩小变圆、切迹减少、核浆比例缩小、细胞由多边形或短梭形转变为长梭形或星形、细胞叠状生长减少、核分裂像少见;1 g/L 以上作用 24 h 后细胞出现不同程度的凋亡:表现为细胞变小变圆、间隙变宽、形态不规则、部分细胞浆出现空泡样变,作用 72 h 后大量细胞脱落漂浮并出现细胞碎片。5 g/L 作用 72 h 后几乎见不到完整细胞,仅见大量细胞碎片。使细胞周期滞留在 G_1 期, G_2 和 S 期细胞数减少。苦参碱 0.5、0.75、1 g/L 作用 72 h 能使 BEL-7404 细胞的集落形成能力分别下降 31.53%、50.31%、66.89%,与黏连蛋白的黏附能力由原来的 29.95% 提高到 37.71%、50.54%、58.53%,癌细胞运动穿膜能力分别下降 33.95%、41.56%、58.51%,侵袭穿膜能力分别下降 26.93%、53.01%、69.82%。表明苦参碱具有诱导 BEL-7404 细胞凋亡和分化以及阻滞癌细胞转移的能力。

5 抗其他肝癌细胞

万旭英等^[44]报道苦参碱 0~200 mg/L 浓度相关地抑制人肝癌 PLC/PRF/5 细胞分泌乙型肝炎表面抗原,提示苦参碱可能有诱导此肝癌细胞分化作用。

郭丹等^[56]报道苦参碱作用 72 h 抑制人肝癌 Hep3B 细胞增殖的 IC_{50} 为 312 mg/L。400 mg/L 苦参碱作用 48 h 的 Hep3B 细胞凋亡率为 21.73%,明显高于对照组的 4.39%,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期, S 期细胞数减少。苦参碱 50、400、800 mg/L 使 Hep3B 细胞内的 β -连环蛋白的转录活性分别下降 9.56%、29.55%、59.87%。

胥雄阳等^[57-58]报道苦参碱作用 72 h 对人肝癌 QGY 细胞及多药耐药的 QGY/CDDP 细胞的 IC_{50} 分别为 0.66 g/L 和 0.82 g/L。 IC_{50} 浓度 1/4 的苦参碱就能下调 QGY/CDDP 细胞的 P-糖蛋白和多药耐药相

关蛋白的表达,显著提高QGY/CDDP细胞内的顺铂(CDDP)浓度。苦参碱与顺铂联用可使顺铂对QGY/CDDP细胞的 IC_{50} 由原来的13.26 mg/L降至6.98 mg/L,耐药逆转指数达到1.9,也能将长春新碱和丝裂霉素的耐药逆转指数分别达到1.5和1.4,但不能提高5-氟尿嘧啶和氨甲蝶呤的耐药逆转指数。

张丽等^[59]报道苦参碱1~8 mmol/L浓度相关地抑制肝癌97H细胞增殖。战涛^[60]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制大鼠肝癌CRBH-7919细胞及其多药耐药的CRBH-7919/mdr1细胞的增殖, IC_{50} 分别为0.837 g/L和1.129 g/L,二者之间无明显的交叉耐药性。苦参碱0.25、0.5、1 g/L浓度相关地下调CRBH-7919/mdr1细胞的P-糖蛋白基因和蛋白表达,有望提高多药耐药肝癌细胞对化疗药的敏感性。苦参碱0.25、0.5、1 g/L作用48 h对CRBH-7919/mdr1细胞的凋亡率分别为9.13%、14.31%、25.06%,对CRBH-7919细胞的凋亡率分别为8.41%、11.72%、21.91%均明显高于对照组的2.36%,并使细胞周期滞留在S期, G_2/M 期细胞数减少,也能上调敏感的和耐药的CRBH-7919细胞表达促凋亡基因p53和Fas的基因和蛋白表达,下调抑凋亡的Bcl-2基因和蛋白表达。

6 促进肝干细胞分化

杨志云等^[61]采用大鼠每天喂饲含2-乙酰氨基苄饲料加2/3肝切除的肝卵圆细胞增殖模型,研究苦参碱对化学品诱发肝癌模型中卵圆细胞表型的影响。在每天喂饲含2-乙酰氨基苄饲料的同时连续5周每天ig苦参碱50、250 mg/kg,结果免疫组织化学法检查发现苦参碱高、低剂量组卵圆细胞的Thy-1(系T细胞表面的一种膜糖蛋白,造血干细胞标志物)表达指数分别为 3.83 ± 0.35 和 5.27 ± 1.32 均低于模型组的 8.15 ± 2.64 ;甲胎蛋白阳性细胞计数分别为 (7.33 ± 1.38) 和 (9.75 ± 2.41) 也低于模型组的 (15.36 ± 4.42) ;谷氨酰转氨酶阳性病灶数减少率分别为55.37%和33.35%、病灶面积减少率分别为49.25%和38.78%;形态学检查可见苦参碱组卵圆细胞体积较模型组大,含有更多的粗面内质网等细胞器;模型组以I型卵圆细胞为主,即以幼稚未分化细胞为主,而苦参碱组以III型卵圆细胞(即分化较为成熟)增生为主,说明苦参碱抑制卵圆细胞增殖并诱导卵圆细胞分化成熟。

张伟硕^[62]采用与杨志云等^[61]相同的实验方法,但将ig苦参碱剂量减小至8.4 mg/(kg·d),也能显著减少卵圆细胞增生和促进凋亡以及减少炎症细胞

浸润,使卵圆细胞甲胎蛋白和细胞角蛋白CK-19表达下调,但不影响自噬分子LC3表达。体外实验发现苦参碱0.8 g/L可诱导大鼠肝卵圆细胞WB-F344干细胞的白蛋白基因表达,提示苦参碱能促进肝卵圆细胞向成熟肝细胞分化。高金县等^[63]报道苦参碱0.001、0.01、0.05、0.2、0.5、1、1.5、2 g/L浓度和时间相关地抑制WB-F344干细胞增殖,0.05、0.2、1 g/L苦参碱作用72 h的生长抑制率分别为24.16%、40.25%、67.31%。0.01 g/L苦参碱即可使肝卵圆细胞核变大、细胞变圆、核浆比例减小、双核细胞增多,0.2 g/L苦参碱能使WB-F344干细胞的白蛋白表达上调,甲胎蛋白表达下调,并认为苦参碱是通过抑制Wnt-1信号蛋白表达,诱导肝干细胞向成熟肝细胞方向分化。

杨志云等^[64-66]报道给大鼠ig苦参碱50 mg/kg连续7 d,取其血清,对WB-F344干细胞进行体外实验,发现含苦参碱血清浓度稀释到5%、10%、20%时能浓度和时间相关地抑制WB-F344干细胞增殖,形态学上使细胞体积增大、核缩小、核浆比减小,细胞呈多边形;下调Jagged1基因和蛋白以及Hes1基因表达,上调白蛋白表达,并认为含苦参碱血清可通过下调Notch信号通路,诱导WB-F344细胞向肝细胞特征方向分化。由于含苦参碱血清能对抗肝癌前病变细胞上调甲胎蛋白、Notch1基因和蛋白表达,认为苦参碱可逆转肝癌前病变细胞向肝癌方向分化^[65]。给大鼠行2/3肝切除同时ig苦参碱25 mg/kg,可使肝切除大鼠卵圆细胞增生减少,可见卵圆细胞桥粒连接特征性结构,并使核因子- κ B(NF- κ B)蛋白和RBP-J κ 基因表达减少,认为苦参碱通过下调Notch-RBP-J κ -NF- κ B信号转导,减轻炎症反应,抑制卵圆细胞增生,并促进其向小肝细胞分化,参与肝再生的启动^[66]。

7 抗肝癌的临床应用

王颖等^[67]报道128例原发性肝癌患者连续30 d每天静滴吗特灵(主要含苦参碱)500 mg,结果部分缓解15例(11.72%),稳定67例,恶化46例;30 d治疗后1~6个月成活78例、6~12个月成活32例、1年以上成活19例,1年成活率14.84%;肝区疼痛缓解率为80.60%、食欲增加率为85.06%。张作军^[68]将吗特灵剂量增大至每天静滴1~1.5 g,连用30 d为1个疗程,疗程1~2个月,结果44例原发性肝癌患者部分缓解14例(31.82%)、稳定25例、恶化5例;癌性疼痛、腹胀、食欲不振、体质量减轻、黄疸、腹水的改善率分别为76.67%、79.16%、83.33%、93.33%、

75.00%、62.50%；血液免疫指标中自然杀伤细胞活性、CD3、CD4水平均有不同程度的升高。

王冠蕾等^[69]给92例乙型肝炎肝癌患者进行介入治疗(吡柔比星+超液化碘油)+常规保肝治疗,其中48例在此基础上再给与替恩卡韦片1 mg/d和苦参碱注射液100 mg/d治疗,2组均连续治疗6个月,结果2组近期疗效和毒副作用无明显差异,但联合用药组的远期疗效优于对照组:平均成活年数由对照组的(1.63±0.46)年延长到(1.87±0.23)年;2组均显著降低患者血清CD4、CD4/CD8、HBV-DNA水平和child-Pugh评分,升高CD3、CD8、CD56/CD3、CD16/CD3、IgG、IgM、IgA水平,联合用药组的这些作用均更优于对照组,说明苦参碱能提高肝癌患者的免疫功能和化疗药的疗效。陈黎等^[70]报道89例乙型肝炎肝癌患者均接受GP方案(吉西他滨+顺铂)化疗,其中47例在化疗前1周开始至每周化疗结束后1周每天静滴苦参碱150 mg,结果42例单纯化疗组HBV-DNA水平由治疗前的平均5.41Log₁₀拷贝/mL明显升高至6.37Log₁₀拷贝/mL、12例出现乙肝病毒再激活、20例出现肝炎活动;47例加用苦参碱组11例出现乙肝病毒再激活,虽然不明显降低再激活率,但仅10例出现肝炎活动,明显低于单纯化疗对照组,而且HBV-DNA水平不升反而下降,由治疗前的5.85 Log₁₀拷贝/mL显著降至4.49 Log₁₀拷贝/mL,说明苦参碱对化疗引起的肝癌患者肝损伤有保护和改善肝功能作用。

刘梅讯等^[71]报道将203例病毒性肝炎肝硬化亚临床期原发性肝癌分成4组:对照组50例仅给与肝病常规治疗;复方苦参注射液组49例静滴复方苦参注射液20 mL/d;IL-2组51例静滴IL-2剂量为2.5~5×10⁶U/d;复方苦参注射液联合IL-2组53例静滴上述2药的剂量,3个月为1个疗程,共2个疗程。治疗6个月观察到:对照组肿瘤异常蛋白基因阳性表达率由92.00%降为84.00%、甲胎蛋白基因表达率由82.00%降为76.00%、甲胎蛋白阳性表达率由70.00%降为68.00%,均无明显降低;随访3年这3个指标均未发生变化,原发性肝癌确诊率为24.49%;单用IL-2组依次为92.16%降为19.61%、82.35%降为15.69%、68.63%降为11.76%,随访3年这3个指标分别为33.3%、25.49%、29.41%,均有所上升,但显著低于对照组,原发性肝癌确诊率为13.73%也低于对照组;单用复方苦参注射液组依次由91.48%降为24.49%、81.63%降为20.41%、69.38%降为16.33%,3年随访分别为32.65%、24.49%、28.57%、

原发性肝癌确诊率为14.28%,疗效与IL-2组接近;联合用药组依次由92.45%降为5.67%、81.13%降为3.77%、67.92%降为3.77%,3年随访分别为5.67%、5.67%、3.77%,无明显变化,原发性肝癌确诊率为3.77%。可见用复方苦参碱注射液或IL-2对病毒性肝炎肝硬化亚临床期原发性肝癌进行预防性阻断治疗效果较好,2药联用效果更佳。

包乐群等^[72]报道20例原发性肝癌患者行肝癌切除术后肝功能恢复正常时进行肝动脉灌注羟基喜树碱10 mg和吗特灵注射液30 mL,连用10 d,休息20 d后再重复用药1次,化疗期间辅以保肝及升白支持治疗,随访1、3年的复发率分别为10%和45%。陈晶等^[73]给70例原发性肝癌根治后患者均口服还原型谷胱甘肽0.4 g/次,3次/d,其中35例再静滴苦参碱15 mL/d,2周为1疗程,2个疗程间隔1周,均治疗2个月,治疗后2组患者气短、乏力、面色淡白、头晕目眩、舌质淡及脉细弱、疼痛分级评分、甲胎蛋白、骨桥蛋白、类表皮生长因子域-7水平均显著下降,加用苦参碱组作用更为显著。加用苦参碱组还能升高T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺百分比,降低CD8⁺百分比,但对照组对这些免疫指标无明显改变。加用苦参碱组总有效率和显效率分别为91.43%和42.86%,明显高于对照组的71.43%和25.71%,提示苦参碱有防止肝癌复发和转移的作用。

8 结语

苦参碱能防治二乙基亚硝胺诱发大鼠原发性肝癌和小鼠肝癌H22移植瘤在小鼠体内的生长。体外实验发现苦参碱能浓度相关地抑制肝癌H22细胞、SMMC-7721细胞、BEL-7402细胞、BEL-7404细胞、Hep3B细胞、QGY细胞、QGY/CDDP细胞、97H细胞、CRBH-7919细胞、CRBH-7919/mdr1细胞增殖、黏附、迁移、侵袭并诱导凋亡,也能诱导肝癌SMMC-7721细胞、BEL-7402细胞、BEL-7404细胞、低分化的肝卵圆细胞分化,也能提高荷瘤机体的免疫调节功能。临床上苦参碱正在试用于肝癌的治疗和复发的预防。

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会转向免疫抑制为主^[6,74]。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肿瘤细胞凋亡、甚至坏死^[14-20]。

癌症是一类易复发和转移的慢性疾病,当前发病率较高,需要大量治疗药物。当手术或放疗(包括与苦参碱联用)取得临床近期疗效后,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] 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] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗真菌和抗寄生虫药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(4):553-556.
- [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作用及其临床研究进展[J].抗感染药学,2019,16(5):737-742,920.
- [19] 张明发,沈雅琴.苦参碱抗宫颈癌和子宫内膜癌的药理作用研究进展[J].抗感染药学,2019,16(6):925-930.
- [20] 张明发,沈雅琴.苦参碱抗乳腺癌和卵巢癌的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2019,42(10):2111-2118.
- [21] 罗明,贺平,吴孟超,等.苦参碱和氧化苦参碱对二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌作用的影响[J].中国药理学通报,2000,16(4):416-417.
- [22] 罗明,贺平,吴孟超,等.苦参碱对二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌的预防作用[J].肿瘤,2001,21(4):239-241.
- [23] 朱丹丹,姚树坤,李鸿,等.苦参碱对大鼠原发性肝癌防治作用及其机制的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(4):241-244.
- [24] 康志强,李平,段刚峰.半枝莲对大鼠原发性肝癌组织中ADAM10表达的影响[J].肿瘤,2013,33(10):879-883.
- [25] 李航森,刘小平,余萍,等.苦参碱脂质体增强抗肿瘤效应的动物实验研究[J].中医药学刊,2005,23(10):1804-1805.
- [26] 赵玉玺,张世鹏,张帆,等.透明质酸靶向修饰苦参碱脂质体对肝癌H22小鼠的抑制作用[J].中国药业,2018,27(16):5-7.
- [27] 马玲娣,文世宏,张彦,等.苦参碱对H₂₂荷瘤小鼠的抑瘤作用及对免疫功能的影响[J].中草药,2004,35(12):1374-1377.
- [28] 马玲娣,张彦,文世宏,等.苦参碱对荷瘤小鼠抑瘤作用的实验研究[J].中华肿瘤杂志,2005,27(6):339-341.
- [29] 马玲娣,张彦,文世宏,等.苦参碱对小鼠H₂₂细胞抗肿瘤作用的实验研究[J].重庆医科大学学报,2005,30(2):178-182.
- [30] 马玲娣,张彦,文世宏,等.苦参碱对TIM2转基因小鼠肝癌细胞的作用研究[J].中国中药杂志,2008,33(10):1175-1179.
- [31] 李军,司维柯,潘静,等.苦参碱与氧化苦参碱影响荷瘤小鼠肿瘤生长及其免疫调节作用的抑制[J].重庆医学,2011,40(27):2719-2721.
- [32] 屈飞,崔艳茹,徐镜.苦参碱对小鼠H22细胞抗肿瘤作用及其机制研究[J].肿瘤药学,2011,1(4):374-378.
- [33] 黄宏思,黄赞松,黄卫彤,等.苦参碱与顺铂合用对小鼠肝癌移植瘤的影响[J].时珍国医国药,2008,19(9):2102-2103.
- [34] 皇甫超申,马永超,刘斌,等.苦参碱对SMMC-7721细胞周期及凋亡的影响[J].河南大学学报:医学版,2007,26(3):17-19.

- [35] 吴航. 苦参碱对人肝癌细胞 SMMC-7721 的影响及分子机制 [D]. 杭州: 浙江大学, 2009.
- [36] 杨静波, 李宏杰. 苦参碱和氧化苦参碱对肝癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1067-1069.
- [37] 赵军艳, 姚树坤, 殷飞. 苦参碱对肝癌细胞增殖凋亡及 stat3、stat5 基因的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18: 225-228.
- [38] 殷飞, 赵军艳, 姚树坤. 苦参碱对肝癌 SMMC-7721 细胞 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 873-877.
- [39] 殷飞, 赵军艳, 姚树坤. 苦参碱对 SMMC-7721 细胞 MAPK、JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(2): 84-87.
- [40] 蔡怀阳, 殷飞, 张瑞敏, 等. 不同浓度苦参碱对肝癌细胞增殖及 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 21-24.
- [41] 蔡怀阳. 苦参碱、PD98059 及 U0126 对肝癌 MAPK、JAK-STAT 信号通路的调控作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [42] 黄志平, 邵立龙. 苦参碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞体外生长及细胞黏附分子表达的影响 [J]. 山东医药, 2006, 46(32): 24-25.
- [43] 王珂欣, 高丽, 周玉枝, 等. 基于网络药理学的苦参碱抗肝癌作用及机制研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(6): 888-896.
- [44] 万旭英, 罗明, 贺平, 等. 苦参碱和氧化苦参碱体外对人肝癌细胞的诱导分化作用 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(7): 977-979.
- [45] 张燕军, 夏天, 赵建斌. 苦参碱对 SMMC-7721 细胞系的诱导分化作用 [J]. 第四军医大学学报, 1998, 19(3): 340-343.
- [46] 皇甫超申, 耿旭, 谷敬丽, 等. 苦参碱诱导 SMMC-7721 细胞分化过程中细胞骨架的改变 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2006, 25(2): 12-14.
- [47] 王涌, 彭承宏, 张国平, 等. 苦参碱诱导 SMMC-7721 细胞分化过程中侵袭转移相关指标的实验研究 [J]. 中药材, 2003, 26(8): 566-569.
- [48] 金艳书, 吴学敏, 娄金丽. 苦参碱对人肝癌细胞增殖、细胞周期及细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(3): 107-109.
- [49] 徐邦牢, 李坚. 苦参碱对肝癌细胞增殖抑制作用研究 [J]. 临床医学工程, 2010, 17(12): 3-4.
- [50] 孟祥林. 筛选 VEGF 和 VEGFR 高表达的肝癌细胞株及苦参碱的初步干预作用 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2012.
- [51] 皇甫超申, 刘彬, 马永超, 等. 苦参碱诱导人肝癌细胞 BEL-7402 自吞噬性死亡 [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1347-1350.
- [52] 王小峰. 苦参碱对肝癌细胞 BEL-7402 凋亡和自噬相关基因表达的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 王涌, 吴育连, 刘颖斌, 等. 苦参碱体外诱导人肝癌细胞系 Bel-7404 分化及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(7): 955-958.
- [56] 郭丹, 陈娜娜, 周萍, 等. 苦参碱抑制肝癌 Hep3B 细胞生长及 β -catenin 的转录活性 [J]. 中药材, 2010, 33(5): 778-781.
- [57] 胥雄阳, 何松. 苦参碱逆转人肝癌细胞株 QGY/CDDP 多药耐药性的实验研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(4): 411-415.
- [58] 胥雄阳. 苦参碱对人肝癌耐药细胞耐药逆转的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学学报, 2008.
- [59] 张丽, 郑堰心, 赵文昌, 等. 苦豆子总碱及 8 种生物碱单体对消化道癌细胞抗癌活性比较 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1366-1369.
- [60] 战涛. 苦参碱对 CRBH-7919 及其多药耐药细胞 CRBH-7919/mdr1 的诱导凋亡作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [61] 杨志云, 姚树坤, 殷飞, 等. 苦参碱诱导大鼠肝卵圆细胞表型改变 [J]. 癌症, 2006, 25(12): 1502-1507.
- [62] 张伟硕. 苦参碱对大鼠肝卵圆细胞凋亡与分化影响的初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [63] 高金县, 殷飞, 姚树坤. 苦参碱诱导大鼠卵圆细胞株 WB-F344 细胞分化中 Wnt-1 信号通路的作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(26): 2935-2939.
- [64] 杨志云, 王丽, 候艺鑫, 等. 苦参碱含药血清对 WB-F344 细胞形态、增殖和 Jagged1 信号分子表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(7): 35-38.
- [65] 杨志云, 姚树坤, 殷飞. 苦参碱含药血清对大鼠肝干细胞的影响 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2(2): 26-29.
- [66] 杨志云, 王丽, 候艺鑫, 等. NF- κ B 和 RBP-J κ 在大鼠肝再生过程中的作用及苦参碱的调节机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(20): 2166-2170.
- [67] 王颖, 刘德新, 姚丽红. 吗特灵治疗原发性肝癌 128 例分析 [J]. 牡丹江医学院学报, 1997, 18(3): 31-32.
- [68] 张作军. 吗特灵注射液治疗原发性肝癌 44 例 [J]. 广西中医药, 1998, 21(5): 235-236.
- [69] 王冠蕾, 富大智. 苦参碱与恩替卡韦联合介入治疗乙肝肝癌的临床疗效分析 [J]. 贵州医药, 2018, 42(4): 420-422.

- [70] 李黎, 练组平, 陆运鑫, 等. 苦参碱对肝癌化疗乙肝病毒活动状态的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 216-218.
- [71] 刘梅讯, 谭利, 龙海燕, 等. 复方苦参碱注射液联合白细胞介素-2 预防性阻断亚临床原发性肝癌 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 39(3): 570-572.
- [72] 包乐群, 彭义梅, 袁宏银. 羟基喜树碱与吗特灵肝动脉灌注预防肝癌复发的临床观察 [J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(4): 303-305.
- [73] 陈晶, 周文秀, 宋波, 等. 苦参碱注射液对原发性肝癌根治后患者疗效及 Egf17、AFP、OPN 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3389-3392.
- [74] 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.