

氧化苦参碱抗上消化系统肿瘤作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱能抑制人胃癌 MGC-803 细胞移植瘤或人胰腺癌 BxPC-3 细胞移植瘤在裸鼠体内生长。体外实验发现氧化苦参碱能浓度相关地抑制人胃癌 SGC-7901 细胞、MGC803 细胞、BGC823 细胞、MKN-45 细胞, 人胰腺癌 SW1990 细胞, 人食管癌 Eca-109 细胞增殖并诱导凋亡。体外实验发现氧化苦参碱能增强化疗药抗人胃癌 SGC-7901 细胞作用。临床上已试用于食管癌的治疗。

关键词: 氧化苦参碱; 胃癌; 胰腺癌; 食管癌; 抗肿瘤

中图分类号: R285.5, R287.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 05-0964-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.031

Advances research on antitumor effects of oxymatrine in supper digestive system

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Oxymatrine inhibits the growth of transplantation tumor of human gastric carcinoma MGC-803 cells, or human pancreatic cancer BxPC-3 cells in nude mice. Oxymatrine inhibits proliferation and induces apoptosis in association with dosage on human gastric carcinoma SGC-7901 cells, MGC803 cells, BGC823 cells, MKN-45 cells, and human pancreatic cancer SW1990 cells, and human carcinoma of esophagus Eca109 cells, in vitro. Oxymatrine can promote the effects of chemotherapeutics against gastric carcinoma SGC-7901 cells in vitro. In clinic oxymatrine has been tried on the treatment of carcinoma of esophagus.

Key words: oxymatrine; gastric carcinoma; pancreatic cancer; carcinoma of esophagus; antitumor

氧化苦参碱(oxymatrine)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。氧化苦参碱作为一种广谱抗肿瘤药物而被广泛研究,笔者已经综述了氧化苦参碱抗肉瘤、抗造血系统肿瘤、抗肺癌、抗肝癌、抗宫颈癌、抗子宫内膜癌、抗卵巢癌、抗乳腺癌、抗皮肤癌和抗大肠癌的研究进展^[1-9],由于抗肝癌作用已经被总结,本文综述氧化苦参碱抗其他上消化系统肿瘤(包括人胃癌 SGC-7901、MGC-803、BGC-823、MKN-45 细胞,人胰腺癌细胞,人食管癌细胞)药理作用研究进展,为临床研究和开发氧化苦参碱治疗消化系统肿瘤新适应症提供参考。

1 抗人胃癌 SGC-7901 细胞

黄素培^[10]报道氧化苦参碱作用 72 h 对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的半数抑制浓度(IC₅₀)为 1.034 g/L。王怡楠^[11]报道氧化苦参碱作用 48 h 对 SGC-7901 细胞增殖的 IC₅₀ 为 1.398 g/L。马琳等^[12]报道氧化苦参碱作用 5 d 对人脐静脉内皮 ECV304 细胞增殖抑制的 IC₅₀ 为 1.555 g/L,对 SGC-7901 细胞的 IC₅₀ 为 0.660 g/L,使 SGC-7901 细胞质浓缩、细胞染色加深、核变大等形态学改变,细胞出现中、晚期凋亡,提示氧化苦参碱对肿瘤细胞增殖的抑制作用强于对正常细胞。

童明霞等^[13]报道氧化苦参碱 0.5、1、1.5、2 g/L 浓度和时间相关地抑制 SGC-7901 细胞增殖:作用 24 h 时增殖抑制率分别为 15.7%、20.3%、23.0%、35.5%;作用 48 h 分别为 23.0%、44.7%、45.4%、64.1%;作用

收稿日期: 2020-03-22

第一作者: 张明发(1946—),男,研究员。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

72 h 分别为 34.9%、58.9%、66.0%、82.4%。王亚萍等^[14]报道氧化苦参碱 0.5、1、2、4、8 g/L 可以浓度和时间相关地抑制 SGC-7901 细胞增殖:作用 24 h 增殖抑制率分别为 5.0%、9.0%、18.4%、33.3%、46.7%;作用 48 h 分别为 10.0%、13.0%、26.4%、40.5%、56.2%;作用 72 h 分别为 12.5%、20.8%、33.4%、51.9%、70.2%。使 SGC-7901 细胞滞留在 G₀/G₁ 期、S 期细胞数减少,细胞生长缓慢,胞体变圆变小、胞核固缩,并能下调 Bcl-2 蛋白表达。刘益均等^[15]报道上述浓度氧化苦参碱浓度和时间相关的抑制 SGC-7901 细胞增殖,并同时伴随细胞内血管内皮生长因子的基因和蛋白表达下调。作用 24 h 的增殖抑制率分别为 9.13%、18.46%、33.40%、47.93%、67.84%;作用 48 h 分别为 10.70%、25.55%、38.18%、57.03%、74.44%;作用 72 h 分别为 11.84%、27.53%、42.88%、69.64%、89.19%。提示氧化苦参碱不仅能抑制 SGC-7901 细胞增殖,也能抑制肿瘤细胞的血管生成,降低肿瘤侵袭和转移的能力。

可是刘阳等^[16]报道氧化苦参碱在很低浓度 1、2、4 mg/L 时也能浓度和时间相关地抑制 SGC-7901 细胞增殖并诱导凋亡,也能下调血管内皮生长因子的基因和蛋白表达。作用 24 h 的增殖抑制率分别为 16.44%、32.38%、49.89%;作用 48 h 分别为 24.35%、38.33%、56.13%;作用 72 h 分别为 26.95%、43.89%、60.34%。作用 24 h 的 SGC-7901 细胞凋亡率分别为 6.24%、20.22%、40.22%;作用 48 h 的凋亡率分别为 8.22%、24.11%、44.22%;作用 72 h 分别为 9.22%、27.12%、46.89%。10 mg/L 浓度的 5-氟尿嘧啶与上述浓度的氧化苦参碱联用,氧化苦参碱的上述所有作用均被 5-氟尿嘧啶增强。胡蓓芬^[17]报道氧化苦参碱 5、10、20 μmol/L 作用 48 h 能浓度相关地抑制 SGC-7901 细胞的人粒细胞集落刺激因子-1 (HGC-1) 的基因和蛋白表达、p65 蛋白向核内转移,而核因子(NF)-κB 特异性抑制剂二硫代氨基甲酸吡咯烷能进一步促进氧化苦参碱下调 HGC-1 基因表达,提示氧化苦参碱可通过抑制 NF-κB 移位(活化),下调 HGC-1 基因表达,产生抗肿瘤作用。

顾政一等^[18]报道氧化苦参碱 120、240、360、480 mg/L 浓度相关地抑制 SGC-7901 细胞和多药耐药的 SGC-7901/VCR 细胞增殖,氧化苦参碱在非毒性浓度 120 mg/L 时能提高 SGC-7901/VCR 对阿霉素的敏感性,使阿霉素抑制 SGC-7901/VCR 细胞增殖的 IC₅₀ 由原来的 4.79 mg/L 降为 3.68 mg/L,逆转倍数为 1.30,逆转作用不够明显。王俊霞等^[19]报道氧化苦

参碱对 SGC-7901/VCR 细胞增殖的 IC₅₀ 为 2.56 g/L、10% 抑制浓度(IC₁₀)为 0.71 g/L,IC₁₀ 浓度的氧化苦参碱能显著提高长春新碱的敏感性,使长春新碱对 SGC-7901/VCR 增殖的 IC₅₀ 由原来的 13.71 mg/L 降为 4.04 mg/L,耐药逆转倍数达到 3.39 倍,但氧化苦参碱仅使 SGC-7901/VCR 细胞内罗丹明 123 浓度提高至 1.68 倍,推测氧化苦参碱还具有其他逆转肿瘤细胞耐药的机制。

2 抗人胃癌 MGC-803 细胞

刘丽敏等^[20]报道氧化苦参碱作用 48 h 对人胃癌 MGC-803 细胞增殖抑制的 IC₅₀ 为 15.06 mg/L。毛俐等^[21]报道氧化苦参碱 6.25、12.5、25 μmol/L 作用 48 h 对 MGC-803 细胞的凋亡率分别为 18.3%、34.8%、53.0%,而同样浓度的氧化苦参碱 Au(III) 金属配合物的凋亡率分别为 25.4%、57.1%、81.4%,抗 MGC-803 细胞的作用显著增强。氧化苦参碱 Au(III) 金属配合物抑制 MGC-803 细胞增殖的 IC₅₀ 为 7.8 μmol/L。

孙宁、刘粉霞等^[22-25]报道给皮下接种 MGC-803 细胞造模成功的裸鼠连续 16 d 每天 ip 氧化苦参碱 64、128、256 mg/kg,随着剂量和用药天数的增加,抑制瘤体生长的作用逐渐增强:氧化苦参碱 256 mg/kg 组用药第 5、9、13、17 天对瘤体生长的抑制率分别为 19.8%、30.4%、48.57%、74.29%,平均抑瘤率为 43.2%,64、128 mg/kg 组平均抑瘤率分别为 10.25% 和 36.50%,而荷瘤裸鼠的体质量无明显改变;电镜检查移植瘤可见:氧化苦参碱 64 mg/kg 组癌细胞空泡变、细胞器变性,128 mg/kg 组和 256 mg/kg 组癌细胞坏死严重、出现染色质降解、细胞空泡变、裸核、细胞膜破坏、胞质外溢;HE 染色可见 3 个剂量组裸鼠移植瘤均发生不同程度的坏死,以大剂量组最为明显;TUNEL 染色并计算移植瘤的凋亡指数,小、中、大剂量组分别为 8.6±0.9、18.3±3.7、12.1±2.4,中剂量组最佳;流式细胞仪检测发现 3 个剂量组氧化苦参碱上调移植瘤细胞的 Bax 表达、下调 Bcl-2 表达,也以中剂量组最佳。提示氧化苦参碱是通过下调移植瘤 MGC-803 细胞的 Bcl-2 和上调 Bax 的表达,诱导 MGC-803 细胞凋亡,产生抗肿瘤作用。

3 抗人胃癌 BGC-823、MKN-45 细胞

王秀坤等^[26]报道氧化苦参碱在 100 mg/L 浓度时对人胃癌 MGC-803 细胞、BGC-823 细胞的增殖抑制率均在 40% 以下。张丽等^[27]报道氧化苦参碱 1.5~8 mmol/L 浓度相关地抑制 BGC-823 细胞增殖。杨伟等^[28]报道氧化苦参碱 1、2、4 g/L 浓度和时

间相关的抑制 BGC-823 细胞增殖,并下调环氧化酶-2 的基因和蛋白表达。房伟等^[29]报道氧化苦参碱 10、30、60、90 $\mu\text{mol/L}$ 浓度和时间相关地抑制 BGC-823 细胞增殖,作用 48 h 对 BGC-823 细胞增殖抑制的 IC_{50} 为 $(59.5 \pm 0.5) \mu\text{mol/L}$,也浓度相关地促进 BGC-823 细胞凋亡,使细胞周期滞留在 G_2/M 期, G_0/G_1 期细胞数减少,并上调内质网应激标志分子 7.8×10^4 葡萄糖调节蛋白 (GRP78/Bip) 和内质网应激介导凋亡分子半胱天冬酶-12 的基因和蛋白表达,而内质网应激抑制剂 salubrinal 能对抗氧化苦参碱的上述所有作用。提示氧化苦参碱可能是通过促进半胱天冬酶-12 依赖性内质网应激的凋亡通路抑制 BGC-823 细胞增殖。

王兵等^[30]报道氧化苦参碱 0.625、1.25、2.5、5、10 g/L 作用 60 h 对人低分化胃癌 MKN-45 细胞增殖的抑制率分别为 6.4%、5.3%、7.4%、29.8%、93.6%;对牛主动脉内皮细胞增殖的抑制率分别为 -13.6%、-4.6%、4.6%、27.3%、36.4%;氧化苦参碱需在 5、10 g/L 时才能显著抑制主动脉内皮细胞和 MKN-45 细胞增殖,而低浓度的氧化苦参碱反而有促进主动脉内皮细胞生长的作用。将上述浓度氧化苦参碱作用 48 h 后的 MKN-45 细胞洗涤后再培养 24 h,其条件培养液能浓度相关地抑制主动脉内皮细胞增殖,抑制率分别为 0、8.7%、21.7%、30.4%、39.1%;如果将不同浓度的氧化苦参碱与 MKN-45 细胞条件培养液混合作用于主动脉内皮细胞,也能浓度相关地抑制增殖,抑制率分别为 7.9%、15.9%、23.8%、50.8%、79.4%,认为氧化苦参碱是通过抑制肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子等生长因子以及能下调与血管有关的生长因子受体表达的机制,对抗肿瘤细胞诱导血管再生。李晓红等^[31]报道氧化苦参碱 1、2、4 g/L 浓度相关地减缓细胞划痕法的愈合和减少 Transwell 小室法的穿膜细胞数,即能抑制 MKN-45 细胞的迁移能力,并抑制 MKN-45 细胞的白介素 (IL)-8 的蛋白表达。陆振东等^[32]报道氧化苦参碱 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地下调 MKN-45 细胞的基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9 的蛋白表达,并能显著抑制这 2 种基质金属蛋白酶的活性。以上研究显示氧化苦参碱可通过抑制基质金属蛋白酶的合成及活性,抑制血管内皮生长因子等生长因子和 IL-8 的表达,抑制人胃癌转移。

4 抗人胰腺癌细胞

冀润利等^[33-34]报道氧化苦参碱 1、2、4 g/L 浓度相关地抑制人胰腺癌 SW1990 细胞增殖,并显著减

少侵袭过 Matrigel 胶的细胞数分别为 325 ± 64 、 206 ± 85 、 124 ± 47 ,明显低于对照组的 498 ± 78 ;也显著减少穿过滤膜的细胞数分别为 385 ± 59 、 287 ± 80 、 186 ± 61 ,明显低于对照组的 586 ± 86 ;氧化苦参碱也浓度相关地下调 SW1990 细胞的血管内皮生长因子的基因和蛋白表达以及基质金属蛋白酶-2 的基因表达,提示氧化苦参碱可能是通过下调 SW1990 细胞的血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-2 的表达,抑制胰腺癌细胞侵袭转移能力。

朱嫚华等^[35]报道转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 能促进人胰腺导管癌 PANC-1 细胞表达 Smad3、Gili 和 α -平滑肌肌动蛋白,而 TGF- $\beta 1$ 不能促进转染 Gili 干扰质粒的 PANC-1 细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白、I 型胶原蛋白。10 mg/L 氧化苦参碱能对抗 TGF- $\beta 1$ 上调 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白、I 型胶原蛋白的表达。因此氧化苦参碱可通过阻滞 TGF- $\beta 1$ /Smad3/Gili 通路抑制 PANC-1 细胞合成和分泌纤维连接蛋白和 I 型胶原蛋白,有防止纤维化作用。氧化苦参碱本身能轻度提高 PANC-1 细胞表达 Smad3、Gili 和 α -平滑肌肌动蛋白。刘百庆等^[36]报道氧化苦参碱 1 g/L 浓度能对抗 TGF- $\beta 1$ 增加 PANC-1 细胞的小室穿膜细胞数,也能对抗 TGF- $\beta 1$ 下调 PANC-1 细胞的上皮标志物上皮型钙黏附蛋白 (E-cadherin) 和上调间质标志物波形蛋白,上皮-间质转化相关转录因子 Snail 1、Twist 1 及 Gli2 的表达。氧化苦参碱本身对 PANC-1 细胞的上述蛋白表达无明显影响,因此氧化苦参碱能对抗 TGF- $\beta 1$ 诱导 PANC-1 细胞发生上皮-间质之间的转化,其机制可能与抑制 hedgehog 信号通路中的终末核心转录因子 Gli2 表达有关。

侯俊明等^[37]采用人胰腺癌 BxPC-3 细胞移植成功的裸鼠进行实验,发现模型对照组的移植瘤细胞凋亡指数为 2.80 ± 0.63 ;而瘤内注射 50 μL 氧化苦参碱 (0.1 g/L) 的 BxPC-3 细胞凋亡指数为 3.07 ± 1.86 ,抗癌作用不明显,瘤内电穿孔的凋亡指数明显提高为 5.24 ± 1.02 ,如果在瘤内注射氧化苦参碱后 3 min 再进行电穿孔,BxPC-3 细胞凋亡指数进一步提高至 8.65 ± 1.34 。说明瘤内注射氧化苦参碱能增强电穿孔的抗胰腺癌作用。

5 抗人食管癌细胞

朱艳琴等^[38]报道氧化苦参碱 0.5、1、2 g/L 浓度和时间相关地抑制人食管癌 Eca-109 细胞增殖,2 g/L 氧化苦参碱作用 48 h 的增殖抑制率为 90.36%,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,S 期细胞数减少。胡建莉

等^[39-40]报道氧化苦参碱 1.77、3.55、5.32 mmol/L, 作用 1~6 d, 浓度和时间相关地抑制 Eca-109 细胞增殖, 作用 48 h 的 Eca-109 细胞凋亡率分别为 7.2%、9.7%、11.4%(对照组为 5.2%), 细胞核 DNA 呈梯形降解。氧化苦参碱作用 12 h 浓度相关地下调磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2、细胞周期蛋白 D1、Bcl-2 及生存素的表达, 上调 p21waf/cip 1、Bax、半胱天冬酶-3 表达并激活半胱天冬酶-3 活性, 提示氧化苦参碱通过阻滞细胞外信号调节激酶通路诱导 Eca-109 细胞凋亡。

赵四敏等^[41]报道 80 例晚期食管癌患者均进行 ECF 方案(表柔比星、顺铂、5-氟尿嘧啶)化疗, 其中 40 例连续 10 d 加用静滴氧化苦参碱 20 mL, 3 周为 1 个疗程, 2 个周期后加用氧化苦参碱组的有效率和疾病控制率分别为 57.5% 和 85.0%, 均稍高于单纯化疗组的 45.0% 和 77.5%, 但加用氧化苦参碱组的消化道反应、肝肾毒性及骨髓抑制的不良反应明显低于单纯化疗组, 患者的生活质量明显提高。

6 结语

氧化苦参碱能抑制人胃癌 MGC-803 细胞移植瘤或人胰腺癌 BxPC-3 细胞移植瘤在裸鼠体内生长。体外实验发现氧化苦参碱能浓度相关地抑制人胃癌 SGC-7901 细胞、MGC803 细胞、BGC823 细胞、MKN-45 细胞, 人胰腺癌 SW1990 细胞, 人食管癌 Eca-109 细胞增殖并诱导凋亡。体外实验发现氧化苦参碱能增强化疗药抗人胃癌 SGC-7901 细胞作用。临床上已将氧化苦参碱试用于食管癌的治疗, 研究结果值得期待。

氧化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^[42-43]。对不少种类肿瘤来说, 氧化苦参碱是肿瘤细胞凋亡和分化的诱导剂, 在低剂量时以诱导分化为主, 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, 主要表现为诱导肿瘤细胞凋亡、甚至坏死^[1-9]。可是未见到氧化苦参碱诱导上消化系肿瘤分化的文献报道, 希望今后加强这方面的研究。

癌症是一类易复发和转移的慢性疾病。当手术或放化疗除去大多数癌细胞并获得临床近期疗效后应当着重考虑如何对付残留在体内的少量癌细胞, 原来一套的放化疗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

上说, 癌细胞是一种未受控制的组织干细胞, 因此控制住癌细胞的野蛮生长、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。研究显示氧化苦参碱的毒副作用远小于抗癌的化疗药, 因此建议当手术或放化疗(包括与氧化苦参碱联用)取得临床近期疗效后, 可以参考临床上氧化苦参碱治疗肝病的经验^[9, 44-45], 为肿瘤患者探讨长期应用氧化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. 苦参碱类生物碱抗肉瘤药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 2117-2122.
- [2] 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.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 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 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(4): 799-804.
- [4] 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的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(4): 559-563.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱抑制妇科肿瘤细胞增殖的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(10): 1657-1662.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱对呼吸系统患者临床治疗的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(9): 1473-1477, 1491.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱抗肝癌作用及机制的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(11): 1841-1846.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱对皮肤疾病的药理作用与临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 790-796.
- [9] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床评价研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2484-2491.
- [10] 黄素培. 康艾注射液和苦参素注射液对不同肿瘤细胞增殖的抑制作用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(8): 712-715.
- [11] 王怡楠. 苦参碱、氧化苦参碱联合对肝癌细胞 HepG2 的体外活性研究及能量代谢 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2015.
- [12] 马琳, 王淑静, 孙微微, 等. 氧化苦参碱对 SGC7901 与 ECV304 的体外活性比较研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 773-776, 855.
- [13] 童明霞, 何文凤, 周丽峰, 等. 氧化苦参碱对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(12): 1225-1226.

- [14] 王亚萍,陈 锴,刘永仙,等.氧化苦参碱诱导人胃癌细胞凋亡及其机制[J].山西医药杂志,2016,45(14):1622-1624.
- [15] 刘益均,郑 军,肖文波,等.氧化苦参碱对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖及血管内皮生长因子表达的影响[J].中国癌症杂志,2010,20(1):22-26.
- [16] 刘 阳,刘 念,刘 文.氧化苦参碱联合 5-FU 对人胃癌 SGC-7901 细胞生长的协同抑制作用及其机制研究[J].中国免疫学杂志,2016,32(12):1781-1784,1789.
- [17] 胡蓓芬.氧化苦参碱对人胃癌 SGC-7901 细胞 HGC-1 表达的影响及调控机制研究[D].衡阳:南华大学,2012.
- [18] 顾政一,张 裴,孙玉华,等.5 种生物碱胃癌多药耐药逆转剂的筛选及机制研究[J].中草药,2012,43(6):1151-1156.
- [19] 王俊霞,王 超,吕品田.苦参碱和氧化苦参碱对胃癌细胞株 SGC7901/VCR 耐药性的作用[J].河北医药,2012,34(23):3537-3539.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 孙 宁,徐玉芳,刘粉霞.氧化苦参碱对人胃癌 MGC-803 细胞裸鼠皮下移植瘤形态学影响的作用[J].中医学报,2010,25(6):1041-1043.
- [23] 刘粉霞,徐玉芳,孙 宁.氧化苦参碱诱导人胃癌细胞凋亡的实验研究[J].中国医药导报,2011,8(31):27-28,32.
- [24] 孙 宁,霍 磊,刘粉霞.氧化苦参碱对人胃癌 MGC-803 细胞裸鼠皮下移植瘤抑制作用的实验研究[J].河南中医,2010,30(10):967-969.
- [25] 刘粉霞,朱艳琴,徐玉芳.氧化苦参碱抑制人胃癌裸鼠移植瘤生长的机制[J].中医学报,2011,26(9):1031-1033.
- [26] 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.
- [27] 张 丽,郑堰心,邓虹珠,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.
- [28] 杨 伟,摆 茹.氧化苦参碱对人胃癌细胞 BGC-823 生长活性和环氧合酶-2 表达的影响[J].宁夏医学杂志,2012,34(11):1076-1078.
- [29] 房 伟,马进勋,马云涛,等.氧化苦参碱诱导胃癌 BGC-823 细胞发生 caspase-12 依赖性内质网应激凋亡的机制研究[J].中国普外基础与临床杂志,2019,26(4):399-404.
- [30] 王 兵,王国俊,徐 钧.氧化苦参碱对肿瘤诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J].实用肿瘤杂志,2000,15(5):297-300.
- [31] 李晓红,张铁民.氧化苦参碱抑制 MKN-45 细胞迁移及其机制的研究[J].实用医学杂志,2013,29(1):28-30.
- [32] 陆振东,张 戈.苦参素对胃癌细胞株 MKN-45 产生金属基质蛋白酶的抑制作用[J].药学实践杂志,2006,24(3):147-149.
- [33] 冀润利,夏时海,李 飞,等.氧化苦参碱对 SW1990 细胞 MMP-2 表达的抑制作用及对细胞侵袭力的影响[J].世界华人消化杂志,2011,19(1):19-24.
- [34] 冀润利,夏时海,李 飞,等.氧化苦参碱对人胰腺癌细胞血管内皮生长因子表达的影响[J].世界华人消化杂志,2010,18(32):3402-3406.
- [35] 朱嫚华,许 威,张 青,等.氧化苦参碱对 TGF- β 1 诱导的 PANC-1 细胞 Smad3/Gli3 通路相关因子表达的影响[J].中草药,2017,48(24):5200-5205.
- [36] 刘百庆,许 威,夏时海,等.氧化苦参碱对胰腺癌细胞上皮间质转化及 Gli2 表达影响[J].遵义医学院学报,2018,41(6):704-709,715.
- [37] 侯俊明,张 勇,贾 勇,等.电穿孔结合苦参素注射液对胰腺癌裸鼠 BxPC-3 细胞凋亡的影响[J].陕西中医学院学报,2009,32(4):75-77.
- [38] 朱艳琴,周慧茹.苦参素对人食管癌 Eca-109 体外细胞增殖活性影响研究[J].中国误诊学杂志,2008,8(8):1769-1771.
- [39] 胡建莉,伍 钢,肖 兰.氧化苦参碱对人食管癌细胞株 Eca109 增殖及凋亡的影响[J].中国医院药学杂志,2007,27(12):1662-1665.
- [40] 靳 毅,胡建莉,刘 伟,等.氧化苦参碱诱导人食管癌细胞株 Eca109 凋亡的实验观察[J].中国医院药学杂志,2009,29(11):891-894.
- [41] 赵四敏,王 萍.ECF 联用氧化苦参碱对晚期食管癌的疗效观察[J].科技创新导报,2013(6):1-2.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床评价研究进展[J].药物评价研究,2019,42(9):1871-1880.
- [45] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱对乙型肝炎患者临床治疗药物的增效作用评价[J].抗感染药学,2019,16(8):1291-1298.