

苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱和氧化苦参碱能防治氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠诱发小鼠原发性结直肠癌和CT26细胞或SW480-EGFP细胞移植瘤在大鼠或小鼠体内生长。体外实验发现苦参碱和氧化苦参碱能浓度相关地抑制大肠癌SW480细胞、SW480-EGFP细胞、SW480/M5细胞、SW620细胞、SW1116细胞、LoVo细胞、HT-29细胞、Colon26细胞、HCT116细胞、HCT-8细胞、HCL细胞和LS174t细胞增殖, 并诱导凋亡。苦参碱能增强奥沙利铂抗SW480细胞、SW620细胞和SW1116细胞的作用。氧化苦参碱能增强5-氟尿嘧啶抗LoVo细胞的作用。

关键词: 苦参碱; 氧化苦参碱; 抗肿瘤; 大肠癌

中图分类号: R285.6, R286.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)06-1189-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.038

Research advances in pharmacologic effects of matrine and oxymatrine against large intestine carcinoma

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd, Shanghai 201204, China

Abstract: Matrine and oxymatrine have the effects in the prophylaxis and treatment of mice primary colorectal carcinoma induced by azoxymethane/dextran sulfate sodium and growth of transplantation tumor of large intestine carcinoma CT26 cells or SW480-EGFP cells in rats or mice. Matrine and oxymatrine inhibit proliferation and induce apoptosis in association with dosage on large intestine carcinoma SW480 cells, SW480-EGFP cells, SW480/M5 cells, SW620 cells, SW1116 cells, LoVo cells, HT-29 cells, Colon26 cells, HCT116 cells, HCT-8 cells, HCL cells, LS174t cells in vitro. Matrine can promote the effects of oxaliplatin against SW480 cells, SW620 cells, and SW1116 cells. Oxymatrine can promote the effect of fluorouracil against LoVo cells.

Key words: matrine; oxymatrine; anti-tumor; large intestine carcinoma

苦参碱(matrine)和氧化苦参碱(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。苦参碱和氧化苦参碱作为一类广谱抗肿瘤药物而被广泛研究,笔者已经综述了苦参碱和氧化苦参碱抗肉瘤、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、抗皮肤癌的研究进展^[1-14]。本文综述苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌药理作用研究进展,为临床研究和开发苦参碱和氧化苦参碱治疗大肠癌新适应症提供参考。

1 防治原发性和移植性大肠癌

张庆等^[15]给氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠模拟炎症相关的结直肠癌造模第2周的小鼠开始每天ig苦参碱30 mg/kg或氧化苦参碱30 mg/kg,造模12周实验结束时2药均明显降低结直肠质量,由模型对照组的平均0.96 g分别降为0.58 g(苦参碱组)和0.45 g(氧化苦参碱组),氧化苦参碱还明显抑制结直肠缩短;2药明显减少结直肠中最大肿瘤体积和肿瘤区域面积比值,由对照组的平均86 mm³和63.89%,苦参碱组分别降为43 mm³和36.42%,氧化苦参碱组分别降为22 mm³和23.38%;对照组、苦参碱和氧化苦参碱组瘤发生率均为100%,但其中高级上皮内瘤变率分别为100%、57.1%和42.9%,低级

收稿日期: 2020-04-22

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

上皮内瘤变率分别为28.8%、100%和100%;2者均能降低模型小鼠结直肠组织的增殖细胞核抗原(PCNA)、环氧化酶-2、诱导型一氧化氮合酶、核因子- κ B(NF- κ B)、p53、DNA双链断裂的分子标志物H2AX的表达,显示出2者均能减缓结直肠癌的发展进程,降低肿瘤的严重程度,同时还能减轻溃疡性结肠炎。

唐源等^[16]给皮下接种结肠癌CT26细胞大鼠,每天im氧化苦参碱63 mg/kg,治疗2周,使模型对照组的肿瘤体积由平均5.22 cm³明显缩小至0.63 cm³;使CT26癌细胞结构不清晰、无明显细胞核、并呈片状坏死,NF- κ Bp65、促炎因子白介素-2(IL-2)表达下调,抑炎因子白介素-10(IL-10)表达上调,也表明氧化苦参碱通过抗炎参与抗大肠癌作用。

王晓燕等^[17]给皮下接种人结肠癌SW480-EGFP细胞(系增强绿色荧光蛋白基因突变的SW480细胞)1周的裸鼠连续4周每天ip苦参碱30、80 mg/kg,结果瘤体积抑瘤率分别为11.90%和59.52%,其中80 mg/kg组用药2周就开始显著抑制瘤生长;电镜检查可见苦参碱使SW480-EGFP细胞大量坏死,在肿瘤细胞核周可见凋亡小体,线粒体和内质网肿胀、空泡样变。

2 抗人结肠癌SW480细胞

王晓燕等^[18-19]报道苦参碱0.5、1、1.5、2 g/L浓度和时间相关地抑制SW480-EGFP细胞、SW480细胞增殖,作用24 h的细胞增殖半数抑制浓度(IC₅₀)分别为0.82 g/L和0.81 g/L,作用48 h对SW480细胞增殖的IC₅₀为0.516 g/L,苦参碱浓度1.5、2 g/L作用48 h可将SW480细胞全部杀死;形态学检查可见典型的细胞凋亡特征、细胞皱缩、体积减小、胞浆凝聚、空泡化明显,形成印戒细胞;电镜下可见凋亡细胞核染色质凝聚、边集、部分细胞核膜消失、细胞浆出现空泡、细胞表面微绒毛消失;使细胞周期滞留在G₀/G₁期,S期细胞数减少,并出现凋亡峰和DNA梯形条带。0.5 g/L苦参碱作用24、48 h的SW480细胞凋亡率分别为3.77%和22.74%,明显高于对照组的1.26%自发凋亡率;苦参碱时间相关地抑制Bcl-2、环氧化酶-2的基因和蛋白表达,上调半胱天冬酶-3、NF- κ B的基因和蛋白表达,不明显影响p53、NF- κ B抑制因子- α (I κ B α)和NF- κ B激酶抑制因子- β (IKK β)的基因表达,但明显下调未磷酸化的IKK β 和IKK α 的蛋白表达,上调磷酸化IKK β 、未磷酸化和磷酸化的I κ B α 的蛋白表达,即苦参碱是通过激活NF- κ B通路,诱导SW480细胞凋亡。

唐学敏等^[20]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制SW480细胞增殖并诱导凋亡,作用48 h的IC₅₀为0.7 g/L,也能上调SW480细胞的半胱天冬酶的基因表达,下调Bcl-2的基因表达。缪冬映^[21]报道苦参碱0.25、0.5、1、1.5 g/L浓度和时间相关地抑制SW480细胞增殖并诱导凋亡,作用48 h的细胞凋亡率分别为9.85%、15.61%、19.69%、26.58%明显高于对照组的4.26%,提高SW480细胞的Bax含量、降低Bcl-2和磷酸化蛋白激酶B(Akt)含量。杨鹏等^[22]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制SW480细胞增殖并诱导凋亡,作用24、48、72 h的IC₅₀分别为1.72、1.08、0.67 g/L,认为苦参碱通过降低磷酸化Akt含量,即阻滞Akt信号通路抑制Bcl-2表达和上调Bax表达,诱导SW480细胞凋亡。

邹瞭南等^[23]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制K-ras基因突变型大肠癌SW480细胞增殖并诱导凋亡,作用24、48、72 h的IC₅₀分别为0.66、0.59、0.45 g/L,也能浓度相关地抑制癌细胞移行,并认为苦参碱是通过下调癌细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路下游的丝裂原活化细胞外信号调节激酶(MEK1/2)的蛋白表达,抑制SW480细胞增殖和移行。李金州等^[24]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制SW480细胞和高度恶性的SW480/M5细胞增殖,作用24、48、72 h对SW480细胞的IC₅₀分别为1.919、0.833、0.318 g/L;对SW480/M5细胞的IC₅₀分别为2.417、0.947、0.581 g/L,且浓度相关地抑制这2种癌细胞的克隆形成和迁移侵袭能力以及Akt、糖原合酶激酶-3 β (GSK3 β)蛋白磷酸化,诱导 β -连环蛋白(β -catenin)的磷酸化降解,提示苦参碱是通过阻滞Akt/GSK3 β / β -catenin的信号通路,实现上述抗肿瘤作用的。

王伟等^[25]报道苦参碱作用24 h抑制奥沙利铂耐药的SW480/Oxa细胞增殖的IC₅₀为30 μ mol/L。10 μ mol/L苦参碱能显著增强2 μ mol/L奥沙利铂抑制SW480/Oxa细胞的增殖并诱导凋亡;能显著下调奥沙利铂联用过氧化物酶增殖物激活受体- γ 组的或奥沙利铂联用c-Jun氨基末端激酶(JNK)阻断剂SP600125组的SW480/Oxa细胞的磷酸化JNK蛋白和P-糖蛋白的基因和蛋白表达以及编码调控P-糖蛋白的多药耐药相关蛋白-1的基因表达,提示苦参碱可能是通过阻滞JNK/应激活化蛋白激酶(SAPK)信号通路,下调P-糖蛋白表达,降低SW480/Oxa细胞的耐药性,提高SW480/Oxa细胞对奥沙利铂的敏感性。

张新星等^[26]报道氧化苦参碱0.5、1、2 g/L浓度相关地抑制SW480细胞增殖,增殖抑制率分别为12.3%、37.5%、53.5%,并诱导凋亡,这与其具有浓度相关地下调抗凋亡蛋白Bcl-2表达、上调促凋亡蛋白Bax表达,同时激活凋亡效应分子半胱天冬酶-3有关。

3 抗人结肠腺癌SW620细胞

王晓燕等^[19,27]报道苦参碱0.25、0.5、1、1.5、2 g/L可浓度和时间相关地抑制SW620细胞增殖并诱导凋亡,作用24 h的 IC_{50} 为1.01 g/L,作用48 h的 IC_{50} 为0.934 g/L,1.5 g/L作用72 h时SW620细胞凋亡率为32.08%,达到最高,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期、S期细胞数减少;形态学检查可见典型的凋亡形态、细胞皱缩、体积减小、胞浆凝聚、空泡化明显、凋亡小体形成以及印戒细胞。李楠静等^[28]报道苦参碱上述浓度也可浓度和时间相关地抑制SW620细胞增殖并诱导凋亡,作用48 h的凋亡率分别为4.12%、9.44%、15.87%、24.33%、32.15%;浓度相关地下调RhoA基因表达。马建秀等^[29]报道苦参碱浓度和时间相关地抑制SW620细胞增殖并诱导凋亡,作用24、48、72 h的 IC_{50} 分别为2.58、1.71、0.83 g/L,能使细胞周期滞留在 G_2/M 期、 G_0/G_1 期和S期细胞数减少,苦参碱还能浓度和时间相关地使奥沙利铂对SW620细胞增殖的 IC_{50} 值显著降低、p53蛋白表达显著增强,即苦参碱与奥沙利铂联用具有协同作用,可提高奥沙利铂化疗的敏感性。

梁磊等^[30]报道苦参碱和氧化苦参碱均浓度相关地抑制SW620细胞增殖,1 g/L作用48 h时增殖抑制率分别为32.5%和18.8%,苦参碱在1.25 g/L作用12、24、48 h的SW620细胞凋亡率分别为12.8%、33.5%、46.2%,明显高于对照组的5.0%。张敏等^[31]也报道苦参碱0.5~2.5 mg/L、氧化苦参碱1~5 mg/L浓度和时间相关地抑制SW620细胞增殖。张绪慧等^[32]报道氧化苦参碱1~32 μ mol/L浓度和时间相关地抑制SW620细胞增殖,作用24 h的 IC_{50} 为4.02 μ mol/L,使细胞周期滞留在 G_1 期、S期和 G_2 期细胞数减少,浓度相关地上调SW620细胞的p16基因和蛋白表达、下调细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白依赖激酶-4(CDK4)的基因和蛋白表达。向永佳^[33]报道了与张绪慧等人相类似的实验结果。

4 抗人结肠癌SW1116细胞

杨道科等^[34]报道氧化苦参碱50、100 μ mol/L作用72 h诱导SW1116细胞的早期凋亡率分别为9.71%和12.10%,明显高于对照组的1.43%,诱导的

总凋亡率分别为6.23%和8.56%,也明显高于对照组的0.91%;使细胞周期滞留在 G_1 期、S期和 G_2/M 期细胞数减少。邹健等^[35]报道氧化苦参碱0.5、1、2、4、6 g/L浓度和时间相关地抑制SW1116细胞增殖,使SW1116细胞漂浮、破碎、死亡、存活细胞增殖呈停滞状态;使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期、S期细胞数减少;浓度相关地抑制SW1116细胞端粒酶活性、端粒酶逆转录酶的基因表达、上调p53和mad1基因表达,但不影响c-myc的基因表达,提示氧化苦参碱可能通过上调p53和mad1的基因表达,抑制其下游的端粒酶逆转录酶的转录,降低端粒酶活性,发挥抗肿瘤作用。陆丽华等^[36-37]报道氧化苦参碱2、3、4 g/L浓度和时间相关地使SW1116细胞周期滞留在 G_1/G_0 期,作用24 h的 G_1/G_0 期细胞百分比分别为67.5%、69.5%、71.0%,对照组为58.6%;氧化苦参碱作用48 h分别为68.5%、71.9%、78.9%,对照组为58.8%,也能上调细胞周期负调控因子p21、p27、p53的基因和蛋白表达,下调细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白E1、CDK4、核转录因子E2F1和S期激酶相关蛋白SKP2的基因和蛋白表达以及CDK2的基因表达,但不影响CDK2的蛋白表达,说明氧化苦参碱是通过影响细胞周期相关通路抑制SW1116细胞增殖。

周喜汉等^[38-40]报道苦参碱0.5、1、1.5、2 g/L浓度和时间相关地抑制SW1116细胞增殖并诱导凋亡,作用24、48、72、96 h的 IC_{50} 分别为1.74、1.13、0.89、0.65 g/L,并浓度相关地上调Bax、Fas、端粒酶逆转录酶的基因表达,下调Fas配体基因表达,抑制端粒酶活性,诱导SW1116细胞凋亡。与奥沙利铂联用,苦参碱的上述作用呈协同性的增强,因此苦参碱与化疗药联用抗肿瘤作用可能会增强。

5 抗人大肠癌LoVo细胞

王晓燕^[19]报道苦参碱作用24 h对人大肠癌LoVo细胞增殖的 IC_{50} 为2.62 g/L。詹刚等^[41]报道苦参碱0.1、0.5、2.5 g/L浓度和时间相关地抑制LoVo细胞增殖并诱导凋亡,使癌细胞皱缩、脱壁、漂浮、破碎和增强Bad的蛋白表达。王雷等^[42]报道苦参碱0.05~1.6 g/L浓度和时间相关地抑制LoVo细胞增殖并诱导凋亡,上调促凋亡蛋白Bax表达和下调抗凋亡蛋白Bcl-2表达。李广博等^[43]报道苦参碱0.25~2.5 g/L浓度和时间相关地抑制LoVo细胞和转染磷酸酶和张力蛋白同源基因(PTEN)的小干扰RNA(即敲减PTEN表达)的LoVo细胞增殖,苦参碱抑制不转染LoVo细胞增殖作用强于转染的LoVo细

胞,细胞划痕法实验显示转染的LoVo细胞的迁移距离明显短于不转染的LoVo细胞,而穿膜细胞数(Tanswell法)明显多于不转染的LoVo细胞,苦参碱能明显延长转染的和不转染的LoVo细胞的迁移距离和明显减少细胞穿膜数量,也能明显上调不转染的LoVo细胞的PTEN、Bax、Akt的蛋白表达,下调Bcl-2的蛋白表达,提示苦参碱是通过上调PTEN的基因表达和PI3K/Akt信号通路,抑制LoVo细胞增殖、迁移、侵袭及诱导凋亡。

刘星^[44]报道氧化苦参碱1、2、8、10、16 $\mu\text{mol/L}$ 作用于LoVo细胞,浓度在1~8 $\mu\text{mol/L}$ 时可浓度和时间相关地抑制LoVo细胞增殖,8 $\mu\text{mol/L}$ 作用96 h时增殖抑制率达到最高,为85.67%,10、16 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制率开始下降;使细胞周期滞留在S期和 G_2/M 期,并可见亚 G_1 峰;形态学检查可见细胞贴壁能力下降、细胞脱落成漂浮生长状态、细胞变梭形或圆形、胞浆内空泡增多、凋亡细胞、凋亡小体、核固缩、碎裂、染色体边聚。

韩凌等^[45-46]报道氧化苦参碱0.2~5 g/L浓度相关地抑制LoVo细胞增殖并诱导凋亡,使细胞周期滞留在S期、 G_0/G_1 期细胞数减少,下调癌细胞的p53基因表达、Bcl-2基因和蛋白表达以及微管蛋白-1A基因表达,上调咬合蛋白基因表达;也能对抗脂多糖诱导LoVo细胞过度增殖。但是,彭燕等^[47-49]报道氧化苦参碱使LoVo细胞周期滞留在 G_2/M 期,下调LoVo细胞p53、Bcl-2、c-myc、CDK4、蛋白酶调解因子-9,上调咬合蛋白表达。1 g/L氧化苦参碱或100 mg/L肿瘤坏死因子- α (TNF- α)都不明显影响LoVo细胞分泌炎性细胞因子,但二者合用能促进LoVo细胞分泌白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)和下调高敏C反应蛋白的表达。

谭峻英等^[50]采用MMT法测得氧化苦参碱抑制LoVo细胞增殖的 IC_{50} 为2.49 g/L、10%抑制浓度(IC_{10})为0.81 g/L。5-氟尿嘧啶的 IC_{50} 为1.23 mg/L、 IC_{10} 为0.04 mg/L。将不同浓度的5-氟尿嘧啶与 IC_{10} (0.81 g/L)浓度的氧化苦参碱联用,测得5-氟尿嘧啶的 IC_{50} 为0.46 mg/L,较单用时增效2.67倍。而不同浓度的氧化苦参碱与 IC_{50} 浓度的5-氟尿嘧啶联用测得氧化苦参碱的 IC_{50} 为1.24 g/L,较单用时增效2.01倍。两药的合并指数为0.87,小于0.95,说明两药合用产生协同的抗肿瘤作用。两药合用的细胞凋亡率较单用5-氟尿嘧啶时增加2.08倍、较单用氧化苦参碱时增加1.82倍,都说明氧化苦参碱增强5-氟尿嘧啶抗癌作用优于5-氟尿嘧啶增强氧化苦参

碱抗癌作用。

6 抗人结肠癌HT-29细胞

刘丽敏等^[51]报道苦参碱和氧化苦参碱作用48 h抑制HT-29细胞增殖的 IC_{50} 分别为28.11 mg/L和17.89 mg/L。毛俐等^[52]报道苦参碱和氧化苦参碱的Au(III)金属配合物对HT-29细胞的 IC_{50} 分别为67、46 $\mu\text{mol/L}$ 。潘迪等^[53]报道氧化苦参碱2、4、8 mmol/L作用24 h,浓度相关地抑制胰岛素诱导HT-29细胞增殖和迁移,使HT-29细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,并上调细胞周期负调节蛋白p27和黏附蛋白(E-cadherin)的表达,下调细胞周期蛋白D1、CDK4和波形蛋白的表达。贺玉卿^[54]报道氧化苦参碱0.5、1、2、4 g/L浓度相关地上调HT-29细胞的Krüppel样因子-4(KLF4)表达、下调PCNA的蛋白表达。用沉默表达KLF4的小干扰RNA转染HT-29细胞后,由于敲减了KLF4表达,氧化苦参碱抑制HT-29细胞增殖的作用被显著对抗,说明氧化苦参碱是通过促进肿瘤细胞的KLF4基因表达抑制HT-29细胞的增殖。

彭彦辉等^[55]报道苦参碱3、6、8、10 $\mu\text{g/L}$ 作用24 h对HT-29细胞增殖的抑制率分别为33.7%、59.0%、66.7%、69.0%, IC_{50} 为4.9 $\mu\text{g/L}$ 。5 $\mu\text{g/L}$ 苦参碱作用24、48、72 h的细胞凋亡率分别为15.31%、17.99%、26.58%,并能时间相关地抑制端粒酶活性。可是,常城等^[56-59]报道苦参碱2~32 g/L浓度和时间相关地抑制HT-29细胞增殖;4、8、16 g/L浓度相关地使HT-29细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,S期和 G_2/M 期细胞数减少,电泳可见典型的DNA梯形条带,电镜可见凋亡细胞出现,作用24 h的细胞凋亡率分别为14.84%、37.80%、54.10%,均明显高于对照组的4.36%,也能浓度相关地上调Bax和下调Bcl-2的蛋白表达,并激活半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-3的活性。由于苦参碱能浓度相关地升高HT-29细胞内游离钙离子浓度和降低线粒体膜电位,认为苦参碱是通过线粒体凋亡途径,促进肿瘤细胞凋亡。

黄建等^[60]报道苦参碱0.5~2 g/L作用3、6、9、12、24 h,在6 h和9 h的2个时段可浓度相关地下调HT-29细胞的环氧化酶-2的基因表达,当浓度达到2 g/L时环氧化酶-2基因几乎不表达,而在9~24 h时环氧化酶-2的基因表达有所上升,苦参碱不影响环氧化酶-1基因表达;各个浓度的苦参碱在3~9 h时段内抑制前列腺素 E_2 合成,而在9~24 h时段前列腺素 E_2 的合成水平曲线走行不一致,0.5、1 g/L苦参碱组前列腺素 E_2 水平呈上升趋势,而0.75、1.5、2

g/L组的前列腺素E₂水平呈先继续下降后又上升的趋势,各浓度苦参碱组前列腺素E₂水平变化的时效曲线与环氧合酶-2基因表达的时效曲线走向趋势基本相似,但与环氧合酶-2蛋白表达的时效曲线比较并不一致,这有可能与蛋白合成迟于基因的转录翻译有关,说明苦参碱抑制前列腺素E₂合成是起始于环氧合酶-2基因表达的抑制。

7 抗小鼠结直肠癌 Colon26 细胞

崔激等^[61-63]报道氧化苦参碱浓度大于0.6 g/L时浓度相关地抑制小鼠结直肠癌 Colon26 细胞增殖,0.3 g/L 氧化苦参碱对 Colon26 细胞无直接细胞毒性,但能逆转 Colon26 细胞的免疫抑制作用:与 Colon26 细胞培养的上清液比较,在0.3 g/L 氧化苦参碱与 Colon26 细胞第1次48 h的培养上清液中免疫抑制物质转化生长因子-β1 和 IL-10 含量下降,前列腺素E₂ 含量升高,但不影响血管内皮生长因子、IL-4、IL-6 的含量,能降低刀豆蛋白A 对小鼠脾细胞的转化抑制率和脾细胞表面的 IL-2Rα、CD3⁺ 和 CD3⁺ 的表达,不影响刀豆蛋白A 诱导脾细胞表面的 CD4⁺CD8⁺、CD4⁺CD8⁺ 的表达和脾细胞中自然杀伤细胞的杀伤力;然而氧化苦参碱与 Colon26 细胞的第2次48 h的培养上清液中转化生长因子-β1 和 IL-10 含量仍然下降,前列腺素E₂ 和血管内皮生长因子含量升高,仍然不影响 IL-4、IL-6 的含量,但对刀豆蛋白A 诱导脾细胞的上述作用消退,即氧化苦参碱抑制 Colon26 细胞分泌转化生长因子-β1、IL-10 的作用可持续96 h 以上,对抗 Colon26 细胞对脾细胞的免疫抑制作用持续48 h,说明氧化苦参碱主要是通过下调肿瘤细胞分泌转化生长因子和 IL-10,对抗肿瘤细胞的免疫抑制作用,间接产生抗肿瘤作用。

8 抗其他大肠癌细胞

欧秀元^[64]报道苦参碱抑制人结直肠癌 p53^{+/+}HCT116 细胞增殖的 IC₅₀ 为3.25 mmol/L。刘丽敏等^[51]报道苦参碱和氧化苦参碱对 HCT116 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为158.62 mg/L 和11.61 mg/L。毛俐等^[52]报道苦参碱和氧化苦参碱的 Au(III) 金属配合物对 HCT116 细胞的 IC₅₀ 分别为183、36 μmol/L。王杰锋等^[65]报道苦参碱和氧化苦参碱对低表达 ZIC1 基因的 HCT116 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为(2.61±0.31)、(2.32±0.27) mmol/L,高于转染 ZIC1 基因 HCT116 细胞的(1.80±0.26) mmol/L (P=0.026) 和(1.74±0.29) mmol/L (P=0.064),说明 ZIC1 基因过表达可提高 HCT116 细胞对苦参碱和氧化苦参碱的

敏感性。

黄素培^[66]报道氧化苦参碱0.25~4 g/L 浓度相关地抑制人回盲肠癌 HCT-8 细胞增殖,作用72 h 的 IC₅₀ 为1.012 g/L。

苏建伟等^[67]采用耐长春新碱的 HCT-8/VCR 细胞进行实验,发现苦参碱0.5、1、2、4、8 g/L 浓度和时间相关地抑制 HCT-8/VCR 细胞增殖并诱导凋亡,作用24 h 的增殖抑制率分别为4、21%、15.86%、43.01%、62.65%、89.84%;作用48 h 时抑制率分别为16.51%、26.1%、77.36%、89.63%、96.58%。作用24 h 可见到带有细胞器的泡状结构,即自噬泡,随着苦参碱浓度的提高,肿瘤细胞中的自噬相关蛋白 p62、beclin-1、LC3 蛋白表达上调,提示苦参碱可通过提高耐药结肠癌细胞的自噬水平,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖。

王秀坤等^[68]报道苦参碱浓度为100 mg/L 时抑制人结肠癌 HCL 细胞增殖抑制率在40% 以下,而氧化苦参碱浓度在1、10、100 mg/L 时抑制 HCL 细胞增殖均在40% 以下。张丽等^[69]报道苦参碱和氧化苦参碱抑制结肠癌 LS174t 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为4、8 mmol/L。

9 结语

9.1 苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌的机制

苦参碱和氧化苦参碱能防治氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠诱发小鼠原发性结直肠癌和 CT26 细胞或 SW480-EGFP 细胞移植瘤在大鼠或小鼠体内生长。体外实验发现苦参碱和氧化苦参碱能浓度相关地抑制大肠癌 SW480 细胞、SW480-EGFP 细胞、SW480/M5 细胞、SW620 细胞、SW1116 细胞、LoVo 细胞、HT-29 细胞、Colon26 细胞、HCT116 细胞、HCT-8 细胞、HCL 细胞和 LS174t 细胞增殖,并诱导细胞凋亡。苦参碱能增强奥沙利铂抗 SW480 细胞、SW620 细胞和 SW1116 细胞的作用。氧化苦参碱能增强5-氟尿嘧啶抗 LoVo 细胞的作用。

苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌的机制错综复杂,归纳总结如下:上调 Krüppel 样因子-4(KLF4) 从而下调 PCNA、NF-κB 和多种细胞炎性因子(如环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶、白介素以及前列腺素E₂ 表达),抑制癌细胞增殖;抑制 AKT 磷酸化,阻滞 AKT/GSK3β/β-catenin 信号通路诱导癌细胞凋亡;阻滞 PI3K/AKT 通路,上调 PTEN 表达,从而上调细胞周期负性调控因子 p21、p27、p53 表达,下调细胞周期相关蛋白表达,抑制细胞增殖;上调磷酸化 IKKβ 和 IκBα,激活 NF-κB 以及阻滞 MAPK/MEK_{1/2}

信号通路抑制癌细胞增殖;抑制端粒酶逆转录酶的转录和降低端粒酶活性并促进自噬,抑制癌细胞增殖;阻滞JNK/SAPK信号通路,下调P-糖蛋白表达,降低癌细胞对化疗药的耐受性。由于细胞增殖与凋亡之间的关系是网络联系并相互影响的,因此上述抗癌机制很难分辨出哪一条是最重要的,必须用实验找到药物作用的原始靶点,才有可能理顺这些机制的主次关系。

氧化苦参碱能抑制Colon26细胞分泌免疫抑制物质,即阻滞肿瘤细胞逃避免疫。苦参碱和氧化苦参碱还能增强机体的免疫调节功能,提高机体的抗肿瘤能力。苦参碱和氧化苦参碱是一类免疫调节剂,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^[70-72]。对很多种类肿瘤来说,苦参碱和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^[1-14]。可是未见到它们诱导大肠癌分化的文献报道,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。可惜临床上仅有苦参碱和氧化苦参碱与化疗药联用短暂治疗急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、肝癌、肺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、乳腺癌的试用报道^[3,5,7-8,10-11],其实苦参碱和氧化苦参碱的毒副作用远小于抗癌的化疗药,笔者建议当手术或放化疗(包括与苦参碱或氧化苦参碱联用)取得临床近期疗效后,可以参考临床上苦参碱和氧化苦参碱长期治疗肝病的经验^[73-78],为肿瘤患者探讨长期应用苦参碱或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。

9.2 苦参碱类生物碱抗冠状病毒的深度研发

进入21世纪以来,冠状病毒多次肆虐人类,这次新型冠状病毒更甚,造成全球大流行。为了防止进一步蔓延和下一次流行,应当立即行动起来,研发防治病毒性肺炎的新药。笔者建议可从苦参碱类生物碱中进行研发,依据有以下3各方面:

(1)苦参碱类生物碱本身具有较广的抗病毒谱^[79-80],因此可以对可引起肺炎的病毒如冠状病毒、流感病毒等进行体内外实验筛选。

(2)苦参碱类生物碱对重要脏器如肺、心、肝、肾和脑具有保护和抗纤维化以及平喘作用^[81-89],苦

参碱类生物碱还有解热、镇痛、抗炎和免疫调节作用^[70-72,90-91]。其中苦参碱和氧化苦参碱作为治疗病毒性肝炎药物,临床应用已经有30多年的历史^[73-78],而槐果碱临床治疗病毒性心肌炎也有30年了^[80],因此在当前应急情况下临床医生可凭借治疗病毒性肝炎、病毒性心肌炎的经验试用于新冠病毒性肺炎的防治。

(3)对苦参碱和氧化苦参碱治疗病毒性肝炎做一个回顾性的流行病学调查,考察病毒性肝炎患者应用苦参碱或氧化苦参碱时病毒性感冒和病毒性肺炎的发生率等是否低于不应用苦参碱或氧化苦参碱的病毒性肝炎患者或者未进行治疗的病毒性肝炎患者。

以上3项工作可以同时进行,期待苦参碱类生物碱在防控新型冠状病毒疫情中发挥作用。

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.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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 张明发,沈雅琴.苦参碱抗肝癌药理作用及临床应用的研究进展[J].药物评价研究,2020,43(1):157-165.
- [12] 张明发,沈雅琴.苦参碱抗人肝癌HepG2细胞的药理作用及机制研究进展[J].药物评价研究,2020,43(2):349-355.
- [13] 张明发,沈雅琴.苦参碱对皮肤疾病药理作用及其临床

- 应用近况[J]. 抗感染药学, 2019, 16(12): 2040-2045.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱对皮肤疾病的药理与临床应用研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 790-796.
- [15] 张庆, 茹国庆, 刘艳, 等. 苦参碱与氧化苦参碱对炎症相关结直肠癌的化学预防作用研究[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1548-1553.
- [16] 唐源, 刘满英, 陈慧丽, 等. 氧化苦参碱对结肠癌大鼠IL-2、IL-10和NF- κ Bp65表达的影响[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(3): 342-346.
- [17] 王晓燕, 梁磊, 谢林英, 等. 苦参碱的体内抑瘤作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 831-832.
- [18] 王晓燕, 李伟忠, 梁磊, 等. 苦参碱抑制人大肠癌SW480细胞环氧化酶-2的表达[J]. 广东医学, 2009, 30(11): 1631-1634.
- [19] 王晓燕. 苦参碱抗大肠癌作用及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2008.
- [20] 唐学敏, 焦河玲, 朱艳. 苦参碱体外诱导人结肠癌SW480细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(10): 1097-1099.
- [21] 缪冬映. 苦参碱对结肠癌SW480细胞凋亡的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(4): 517-520.
- [22] 杨鹏, 张松, 郭舜, 等. 苦参碱抑制Akt信号通路诱导结肠癌SW480细胞凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 109-113.
- [23] 邹瞭南, 莫德龙, 陈国滨, 等. 苦参碱对K-ras基因突变型结肠癌细胞株增殖的抑制作用及机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(5): 703-709.
- [24] 李金州, 陈娜娜, 戴美琴, 等. 苦参碱抑制结肠癌细胞生长和迁移侵袭的作用研究[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2161-2165.
- [25] 王伟, 郑兵, 任锐, 等. 苦参碱调控结肠癌奥沙利铂耐药性及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(30): 20-25.
- [26] 张新星, 张璐, 顾清, 等. 氧化苦参碱诱导人结肠癌SW480细胞凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3618-3620.
- [27] 王晓燕, 梁磊, 邓虹珠, 等. 苦参碱体外诱导人结肠癌SW620细胞凋亡的实验研究[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(3): 432-435.
- [28] 李楠静, 张又. 苦参碱对人结肠癌SW620细胞增殖及RhoA基因表达的影响[J]. 四川医学, 2015, 36(4): 481-484.
- [29] 马建秀, 唐小玲, 马艳庆, 等. 苦参碱联合奥沙利铂对人结肠癌SW620细胞增殖、凋亡及p53蛋白表达的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2018, 15(1): 49-54, 70.
- [30] 梁磊, 王晓燕, 张绪慧, 等. 苦豆子生物碱抗结肠腺癌细胞株SW620的作用筛选[J]. 中药材, 2008, 31(6): 866-869.
- [31] 张敏, 叶春, 曹录秀, 等. 6个中药单体对结肠腺癌细胞SW620体外增殖活性的影响[J]. 成都医学院学报, 2013, 8(4): 427-429.
- [32] 张绪慧, 邓虹珠, 梁磊, 等. 氧化苦参碱对人结肠癌SW620细胞p16/cyclinD1/CDK4通路的影响[J]. 中草药, 2014, 45(15): 2201-2205.
- [33] 向永佳. 氧化苦参碱诱导人结肠癌SW620细胞周期阻滞的作用机制研究[J]. 中国药业, 2015, 24(1): 17-18.
- [34] 杨道科, 王英俊, 朱洪海. 氧化苦参碱诱导结肠癌细胞株SW1116凋亡的实验研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5(27): 26-27.
- [35] 邹健, 冉志华, 许琦, 等. 氧化苦参碱对人结肠癌细胞株SW1116杀伤作用的实验研究[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(4): 207-211.
- [36] 陆丽华, 童锦禄, 冉志华, 等. 氧化苦参碱对人结肠癌细胞株SW1116细胞周期通路相关调控因子的影响[J]. 胃肠病学, 2008, 13(7): 398-402.
- [37] 陆丽华, 冉志华. 氧化苦参碱对人结肠癌细胞p21、p27、cyclin E1及CDK2表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(12): 1353-1357.
- [38] 周喜汉, 韦星, 黄赞松, 等. 苦参碱诱导人结肠癌SW1116细胞凋亡及机制探讨[J]. 山东医药, 2008, 48(43): 19-20.
- [39] 周喜汉, 韦星, 黄赞松, 等. 苦参碱对结肠癌SW1116细胞增殖及端粒酶活性的影响[J]. 中药材, 2009, 32(6): 923-925.
- [40] 周喜汉, 韦星, 黄赞松, 等. 苦参碱联合奥沙利铂对人结肠癌细胞SW1116作用的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(23): 3472-3475.
- [41] 詹刚, 冯来运. 苦参碱对大肠癌细胞凋亡发生及Bad蛋白表达的影响[J]. 重庆医学, 2009, 38(8): 925-927, 1019.
- [42] 王雷, 刘明. 苦参碱对大肠癌细胞凋亡及Bax、Bcl-2表达的影响[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3): 237-240.
- [43] 李广博, 成秉林, 张淑君. PTEN对苦参碱抑制LoVo细胞的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(8): 750-753.
- [44] 刘星. 苦参素诱导人结肠癌LoVo细胞凋亡及其机制的研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2004, 25(4): 7-10.
- [45] 韩凌, 彭燕, 孙静, 等. 氧化苦参碱对结肠癌LoVo细胞增殖及凋亡的作用研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(8): 1455-1459.
- [46] 韩凌, 彭燕, 孙静, 等. 氧化苦参碱对LoVo细胞Bcl-2、OULN、TUBA1AmRNA表达的影响[J]. 重庆医学, 2012, 41(18): 1805-1807, 1897.
- [47] 彭燕, 韩凌, 孙静, 等. 氧化苦参碱对结肠癌LoVo细胞c-myc, PSMD9, CDK4 mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 220-224.
- [48] 彭燕, 韩凌, 孙静, 等. 氧化苦参碱及TNF- α 对结肠癌LOVO细胞分泌炎症细胞因子的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(9): 36-37.
- [49] 彭燕. 氧化苦参碱抑制结肠癌LOVO细胞增殖及相关机理的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [50] 谭峻英, 何青春. 氧化苦参碱联合氟尿嘧啶对结肠癌LoVo细胞的影响[J]. 中国药师, 2009, 12(2): 153-155.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 潘 迪, 张 雯, 张 荣, 等. 氧化苦参碱抑制胰岛素诱导人结肠癌 HT-29 细胞的增殖和迁移作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 36-42.
- [54] 贺玉卿. KLF4 在氧化苦参碱抑制结肠癌细胞增殖中的作用及机制研究 [D]. 承德: 承德医学院, 2016.
- [55] 彭彦辉, 郝玉宾, 史迎钦, 等. 苦参碱对肠癌 HT-29 细胞株增殖的抑制作用及其机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(11): 1353-1354.
- [56] 常 城, 朱燕莉, 方春华, 等. 苦参碱对 HT29 细胞凋亡影响的实验研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(31): 360-361.
- [57] 常 城, 胡晓岚. 苦参碱对 HT29 人结肠癌细胞凋亡及 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(8): 1463-1465.
- [58] 常 城, 张 海, 王 珍, 等. 苦参碱对体外诱导人结肠癌 HT29 细胞凋亡作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(12): 628-631.
- [59] 常 城, 饶德利, 邱晓明, 等. 苦参碱对人结肠癌 HT29 细胞生长抑制作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 62-65.
- [60] 黄 建, 张鸣杰, 邱福铭. 苦参碱抑制大肠癌 HT29 细胞环氧化酶-2 表达的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3): 240-243.
- [61] 崔 激, 王润田, 佟 慧, 等. 青蒿琥酯、苦参素对 Colon26 肿瘤细胞免疫抑制的影响 [J]. 现代免疫学, 2006, 26(2): 152-156.
- [62] 李保红, 崔 激, 王润田, 等. 抗癌中药调变结直肠癌细胞免疫抑制分子分泌的比较研究 [J]. 河北医药, 2011, 33(17): 2565-2568.
- [63] 崔 激, 王润田, 佟 慧, 等. 氧化苦参碱下调小鼠 Colon26 肿瘤细胞免疫抑制作用的体外实验 [J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(21): 1969-1972.
- [64] 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.
- [65] 王杰峰, 肖金坛, 丁厚中, 等. ZIC1 过表达对结直肠癌 HCT-116 细胞增殖及对苦参碱类生物碱药物敏感性的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(3): 386-389.
- [66] 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.
- [67] 苏建伟, 蒋 旗, 黄桂柳, 等. 苦参碱对结肠癌耐药细胞化疗药物敏感性及自噬水平的影响 [J]. 右江医学, 2016, 44(6): 610-613.
- [68] 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.
- [69] 张 丽, 邓虹珠, 彭 娟, 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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): 737-743.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] 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): 1292-1298.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对呼吸系统疾病的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(7): 1105-1109.
- [82] 张明发, 沈雅琴. 槐果碱的呼吸和消化系的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(5): 609-614.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱抗急性肝损伤的药理研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(11): 1841-1844.
- [86] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱抗慢性肝损伤的药理作用及其机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1466-1473.
- [87] 张明发, 沈雅琴. 槐果碱的心血管药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(2): 156-159.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.