

槐定碱的抗肿瘤药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 体外实验发现槐定碱能浓度相关地抑制大肠癌 LS174t 细胞、SW620 细胞、SW480 细胞、HCT-116 细胞, 胃癌 BGC823 细胞、MGC-803 细胞、SGC7901 细胞、MKN45 细胞、MKN28 细胞, 胰腺癌 capan-1 细胞, 肝癌 97H 细胞、Bel 细胞、HepG2 细胞, 食管癌 EC109 细胞, 食管胃交界腺癌 OE-19 细胞、SK-GT2 细胞, 白血病 K562 细胞、HL60 细胞, 淋巴瘤 U937 细胞, 骨髓瘤 NS-1 细胞, 乳腺癌 MCF-7 细胞, 卵巢癌 PM-2 细胞、SKVO3 细胞, 宫颈癌 HeLa 细胞, 肺癌 A549 细胞、NCI 细胞, DMS153 细胞, 黑色素瘤 A375 细胞, 舌鳞癌 TCA8113 细胞, 神经胶质瘤 U87 细胞、U87MG 细胞, 前列腺癌 PC3 细胞增殖。整体实验发现槐定碱抑制 SW480 细胞、HCT-116 细胞, 白血病 L1210 细胞, 肺癌 Lewis 细胞, 肉瘤 S180 细胞、S₃₇ 细胞、W256 细胞、EAC 细胞移植瘤在小鼠或大鼠体内生长。临床上槐定碱已被试用于治疗恶性滋养细胞肿瘤、消化道肿瘤、恶性淋巴瘤, 有开发成抗肿瘤新药的潜力。

关键词: 槐定碱; 消化系统肿瘤; 妇科肿瘤; 肉瘤; 白血病; 肺癌; 神经胶质瘤

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 02-0452-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.031

Research advances on effects of sophoridine against tumors

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Sophoridine inhibits proliferation in association with dosage on large intestine carcinoma LS174t cells, SW620 cells, SW480 cells, HCT-116 cells, and gastric carcinoma BGC823 cells, MGC-803 cells, SGC7901 cells, MKN45 cells, MKN28 cells, and pancreatic cancer capan-1 cells, and hepatoma 97H cells, Bel cells, HepG2 cells, and carcinoma of esophagus EC109 cells, and esophagogastric junctional adenocarcinoma OE-19 cells, SK-GT2 cells, and leukemia K562 cells, HL-60 cells, and lymphoma U937 cells, and myeloma NS-1 cells, and mammary cancer MCF-7 cells, and ovarian carcinoma PM-2 cells, SKOV3 cells, and cervical carcinoma HeLa cells, and lung cancer A549 cells, NCI cells, DMS153 cells, and melanoma A375 cells, squamous carcinoma of tongue TCA8113 cells, neuroglioma U87 cells, U87MG cells, and prostatic carcinoma PC3 cells, in vitro. Sophoridine has the effect in inhibiting transplant growth of SW480 cells, HCT-116 cells, and leukemia L1210 cells, and lung cancer Lewis cells, sarcoma S180 cells, S₃₇ cells, W256 cells, EAC cells in mice or rats. In clinic, sophoridine has been tried to treat for malignant choriocarcinoma, digestive system tumors, and malignant lymphoma, so it has the potential to develop new anti-tumor drugs.

Key words: sophoridine; digestive system tumors; gynecologic tumors; sarcoma; leukemia; lung cancer; neuroglioma

槐定碱(sophoridine)系 5 β -苦参碱, 是苦参碱(α -苦参碱)的差向异构体, 存在于豆科槐属植物中, 主要提取自苦豆子 *Sophora alopecuroides* L., 而苦豆子是中国西北地区资源丰富的沙生植物。苦参碱具有广泛的生物活性, 包括抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤, 保护心、肝、肾、肺、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]。盐酸槐定碱注射液是以抗癌药的身份注册上市的, 1995 年、2002 年和 2004 年分别完成 I、II、III 期临床试验。临床证明槐定碱对多种恶性肿瘤尤其是消化道恶性肿瘤(胃癌、结肠癌、食道癌)有很好的疗效, 且不良反应发生率低。可是槐定碱抗肿瘤的研究报道较少, 本文综述槐定碱的抗肿瘤药理作用研究进展, 并与苦参碱的相关研究进行比较, 以期加

收稿日期: 2020-08-26

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

强槐定碱后续研究指明侧重的肿瘤系,以便将其开发为在临床上具有治疗特色的苦参碱类抗肿瘤新药。

1 抗消化系统肿瘤

1.1 抗大肠癌

梁磊等^[2-3]报道槐定碱和苦参碱可浓度和时间相关地抑制人结肠腺癌 SW620 细胞增殖并诱导凋亡。槐定碱浓度在 1 g/L 时作用 12、24、48 h 对 SW620 细胞的凋亡率分别为 14.7%、37.1%、56.0% (对照组为 5.0%), 而苦参碱 1.25 g/L 作用 12、24、48 h 对 SW620 细胞的凋亡率分别为 12.8%、33.5%、46.2% (对照组为 5.6%), 由此可见槐定碱作用强于苦参碱; 槐定碱作用 48 h 的增殖半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 2.8 mmol/L, 使 SW620 细胞形态发生细胞固缩、变圆、核染色质聚集或碎裂、胞质空泡化以及梯形条带等改变, 使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期和 S 期、 G_2/M 期细胞数减少。

梁磊^[4]还报道槐定碱浓度和时间相关地抑制人结肠癌 SW480 细胞增殖并诱导凋亡, 作用 48 h 的 IC_{50} 为 0.780 g/L, 使 SW480 细胞变小变圆、皱缩、细胞膜出泡、核变形成印戒状、核碎裂、胞质浓缩、DNA 降解出现梯形条带; 0.4 g/L 作用 48、72 h 的细胞凋亡率分别为 28.8%、44.5%; 0.8 g/L 作用 48、72 h 的凋亡率分别为 38.7%、67.5%, 使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期、S 期和 G_2/M 期细胞数减少、在 G_1 峰前出现亚二倍体凋亡峰, 并认为槐定碱是通过促进核因子- κB 抑制蛋白激酶 β (IKK β) 磷酸化, 使 p53-p65-I κB 解离, 激活核因子- κB (NF- κB) 并下调 Bcl-2 表达, 激活半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-7, 诱导凋亡。

梁磊^[4]又给皮下接种带增强绿色荧光蛋白的 SW480 (SW480-EGFP) 成瘤的裸鼠连续 4 周 ip 槐定碱 15、25 mg/kg, 对移植瘤生长的抑制率分别为 35.9%、62.4%, 瘤体积分别为 0.781、0.579 cm³, 明显低于对照组的 1.149 cm³; 瘤质量分别为 0.812、0.476 g, 明显低于对照组的 1.267 g。病理切片可见槐定碱组肿瘤细胞正常结构消失, 可见细胞松散、胞浆空泡、胞核变形、出现片状坏死区域、凋亡细胞增多。而王启瑞等^[5]也给接种 SW480 移植瘤裸鼠连续 4 周 ip 槐定碱 16.9 mg/kg, 也能抑制 SW480 细胞实体瘤在裸鼠体内生长, 抑瘤率为 34.07%, 并能抑制瘤组织中 p53 和血管内皮生长因子的表达。

邓皖利等^[6]报道给皮下接种人结肠癌 HCT-116 细胞移植瘤裸鼠 ip 槐定碱 7.5、15、30 mg/kg, 连续治

疗 12 d, 结果肿瘤质量生长抑制率分别为 18.40%、26.40%、36.00%; 肿瘤体积生长抑制率分别为 23.36%、27.10%、54.20%, 也剂量相关地促进瘤体内的细胞凋亡, 凋亡率分别为 19.42%、21.82%、24.24% (对照组为 1.84%), 使癌细胞周期中的 S 期细胞比例减少、受体酪氨酸激酶 (EphA1) 表达下调。李晶洁^[7]报道每胚滴加 30、60、120 μg 槐定碱均能抑制鸡胚尿囊膜 HCT-116 细胞移植瘤血管生成, 降低微血管密度和血管内皮生长因子表达。王杰锋等^[8]报道槐定碱抑制 HCT-116 细胞和转染 ZIC1 基因的 HCT-116 细胞增殖的 IC_{50} 分别为 7.25、5.83 mmol/L, 而苦参碱分别为 2.61、1.80 mmol/L, 提示 ZIC1 基因过表达能增强槐定碱和苦参碱抗 HCT-116 细胞作用。

王蕊等^[9]报道槐定碱 0~160 $\mu mol/L$ 浓度相关地抑制人结肠癌的增殖和形成集落能力, 并诱导凋亡, 使细胞周期滞留在 G_2/M 期, 上调细胞自噬相关蛋白轻链蛋白-3 (LC3) 表达, 促进癌细胞自噬。由于丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶-2 (MAPKAPK2) 过表达可对抗槐定碱的上述作用, 而用 siRNA 敲除 MAPKAPK2 表达能增强槐定碱的上述抗癌作用, 提示槐定碱的抗癌作用与 MAPKAPK2 表达有关。张丽等^[10]报道槐定碱抑制结肠癌 LS174t 细胞增殖的 IC_{50} 为 3.5 mmol/L。

1.2 抗胃癌

张丽等^[10]报道槐定碱抑制胃癌 BGC823 细胞增殖的 IC_{50} 为 2 mmol/L。周炳刚等^[11]报道槐定碱作用 72 h 抑制人胃癌 MGC-803 细胞增殖的 IC_{50} 为 1.27 g/L, 并诱导凋亡, 1.6 g/L 槐定碱作用 24、48 h 的细胞凋亡率分别为 32.4%、38.8%, 使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期和 S 期、 G_2/M 期细胞数减少, 在 G_1 峰前出现亚二倍体峰, 电镜下可见胞体缩小、胞核固缩、染色质凝聚成新月状、附在核膜周边、胞浆内质网扩张形成空泡、膜表面微绒毛消失。

韩靓等^[12]报道槐定碱 0.8、1.2、1.6、2.2、4.2、8 g/L 浓度相关地抑制人胃癌 SGC7901 细胞增殖, 作用 48 h 的 IC_{50} 为 2.2 g/L。邓皖利等^[13]报道顺铂作用 48 h 抑制 SGC7901 细胞和多药耐药 SGC7901/DDP 细胞增殖的 IC_{50} 分别为 2.81、10.24 mg/L, 而同时加入无细胞毒浓度 0.6 g/L 槐定碱可使顺铂对 SGC7901/DDP 细胞增殖的 IC_{50} 降为 6.45 mg/L、凋亡率提高 1 倍并明显下调耐药细胞内的 B7-H1 的蛋白表达, 因此槐定碱能逆转 SGC7901 细胞的多药耐药性。

邓皖利等^[13-14]报道槐定碱 0.312 5、0.625、1.25、

2.5、5 g/L 均能浓度相关地抑制低分化(MKN45)、中分化(SGC7901)、高分化(MKN28)人胃腺癌细胞增殖,其中中分化的SGC7901细胞对槐定碱最敏感,作用48 h对SGC7901细胞增殖的 IC_{50} 为1.5 g/L、对MKN28细胞增殖的 IC_{50} 为1.75 g/L、对MKN45细胞增殖的 IC_{50} 为2 g/L。陈旭东等^[15]报道槐定碱1、1.5、2、2.5、3、3.5 g/L浓度相关地抑制MKN45细胞增殖,其中2、3.5 g/L槐定碱作用48 h使MKN45细胞凋亡率分别达到32.5%、40.2%,并显著下调癌细胞内的高迁移率组盒蛋白-3(HMGB3)表达。

1.3 抗胰腺癌和肝癌及其他

任丽平等^[16-19]报道槐定碱浓度和时间相关的抑制人胰腺癌capan-1细胞增殖并诱导凋亡,作用24、48、72 h的增殖抑制的 IC_{50} 分别为5.93、3.82、2.83 g/L,可是再次实验测得作用24、48 h的 IC_{50} 分别为2.837、1.056 g/L,槐定碱0.625、2.5、5 g/L作用24 h的capan-1细胞凋亡率分别为15.01%、27.31%、31.22%(对照组为4.92%);1、1.5、2 g/L作用48 h的凋亡率分别为10.7%、15.9%、22.5%(对照组为1.9%);使细胞周期滞留在S期和 G_2 期、 G_0/G_1 期细胞数减少、细胞核致密浓集、部分颜色发白或细胞核碎裂、产生较多凋亡小体,并能浓度相关地下调bcl-2蛋白表达以及炎症因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6表达,上调bax和半胱天冬酶-3前体的蛋白表达以及半胱天冬酶-3的活性,并认为槐定碱是通过下调NF- κ B抑制蛋白 α (IkB- α)的蛋白表达,下调NF- κ Bp65蛋白表达及其上下游炎症因子表达,诱导capan-1细胞凋亡。槐定碱还能浓度相关地下调基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9的表达,因此槐定碱可能还有拮抗癌细胞侵袭的作用。

张丽等^[10]报道槐定碱抑制肝癌97H细胞增殖的 IC_{50} 为3 mmol/L。刘喻^[20]报道槐定碱和苦参碱在2.4 g/L浓度时作用48 h对肝癌Bel细胞增殖的抑制率分别为10.0%和7.5%。马岚^[21]报道槐定碱0.2、0.4、0.8、1.6、3.2 g/L浓度和时间相关地抑制肝癌HepG2细胞增殖并诱导凋亡,槐定碱0.8、1.6 g/L作用24 h使HepG2细胞的凋亡率分别达到17.4%、26.1%;使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,细胞染色质浓缩,聚集于核边缘成块状、环状或新月状,细胞体积缩小,核固缩深染,细胞膜出泡,凋亡小体形成等典型凋亡细胞形态学改变;槐定碱0.8、1.6 g/L作用48 h使HepG2细胞的半胱天冬酶-3表达率由对照组的2.39%分别上升到19.1%、45.6%,bcl-2表达率由

60.5%分别降至36.0%、22.7%,生存素表达率由51.6%分别降至35.1%、21.2%。

许亦明^[22]报道槐定碱抑制肝癌HepG2细胞增殖的 IC_{50} 为(4.670 $\pm$ 0.127) mmol/L。给皮下接种HepG2细胞成功的移植瘤模型小鼠ip槐定碱40 mg/kg,每周2次,持续给药25 d,结果不抑制HepG2细胞在小鼠体内生长。林泽^[23]报道槐定碱和苦参碱作用48 h抑制HepG2细胞增殖的 IC_{50} 分别为12.86、12.18 mmol/L,抑制食管癌EC109细胞增殖的 IC_{50} 分别为6.21、9.80 mmol/L。

陈晓杰等^[24]报道槐定碱浓度和时间相关地抑制食管胃交界腺癌OE-19和SK-GT2细胞增殖并诱导其凋亡:作用24、48、72 h对OE-19细胞的 IC_{50} 分别为1.42、1.31、0.65 g/L,对SK-GT2细胞的 IC_{50} 分别为1.61、1.52、1.14 g/L。槐定碱使这2种癌细胞周期滞留在 G_0/G_1 期并诱导癌细胞内活性氧生成和谷胱甘肽含量降低,认为槐定碱是通过抑制叉头盒蛋白M1(FoxM1)启动子转录活性,下调FoxM1的基因和蛋白表达诱导食管胃交界腺癌细胞凋亡。

张亮等^[25]报道29例胃肠道肿瘤肝转移患者进行槐定碱150 mg/m²、5-氟尿嘧啶600 mg/m²、甲酰四氢叶酸钙200 mg/m²、草酸铂135 mg/m²与超液化碘油制成的乳化液进行肿瘤供血动脉栓塞治疗,结果总有效率82.7%,其中结直肠癌肝转移有效率为75%(12/16)、十二指肠癌肝转移有效率为80%(4/5),胃癌肝转移有效率为100%(8/8)。李雪梅等^[26]报道单用槐定碱治疗26例消化道肿瘤,5例有效(19.23%);晚期肝癌34例未见客观疗效,部分病例可见症状改善、疼痛减轻。

2 抗造血系统肿瘤

王秀坤等^[27]报道苦参碱类生物碱浓度在1、10、100 mg/L均能抑制人急性早幼粒细胞白血病HL-60细胞和人红白血病K562细胞增殖,但仅苦参碱在100 mg/L时对HL-60细胞增殖的抑制率大于50%以上,槐果碱和槐定碱在100 mg/L时增殖抑制率在40%以上,而氧化苦参碱、氧化槐果碱和槐胺碱抑制HL-60细胞增殖均在40%以下。槐果碱和氧化槐果碱在1~100 mg/L时都不抑制K562细胞增殖,但槐定碱、苦参碱和槐胺碱浓度在100 mg/L时能抑制K562细胞增殖,抑制率均在40%以下。

林泽^[23]报道槐果碱和槐定碱对K562细胞48 h增殖的 IC_{50} 分别为2.79、4.95 mmol/L。路莎莎^[28]报道槐果碱和槐定碱对K562细胞24 h增殖的 IC_{50} 均大于3.2 mmol/L。林泽^[23]报道苦参碱作用HL-60细

胞48 h的 IC_{50} 为1.21 mmol/L,并使HL-60细胞发生自噬;槐果碱和槐定碱对HL-60细胞的 IC_{50} 分别为1.59、1.64 mmol/L。

李雪梅等^[29]报道给接种小鼠淋巴细胞性白血病L1210细胞小鼠连续10 d,ig槐定碱20 mg/kg,生命延长率为18%。林泽^[23]报道苦参碱、槐定碱、槐果碱作用人淋巴瘤U937细胞48 h时的 IC_{50} 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。李雪梅等报道^[26]单用槐定碱治疗37例恶性淋巴瘤,6例有效(16.21%)。

刘喻^[20]报道苦参碱、氧化苦参碱和槐定碱在2.4 g/L浓度时对骨髓瘤NS-1细胞生长的抑制率分别为83.8%、58.6%、84.9%,如果将这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。

3 抗肉瘤

李雪梅等^[29]报道给荷S180实体瘤小鼠ip槐定碱10、20 mg/kg连续11 d,对瘤质量增长的抑制率分别为30%和41%;对腹水型S180小鼠生命延长率分别为6%和38%;电镜可见S180肉瘤细胞表面微绒毛脱落、线粒体肿大、变性;还能降低正常小鼠脾组织和S180肉瘤组织的核酸DNA和RNA含量,不影响荷瘤小鼠T淋巴细胞的免疫功能。

李雪梅等^[29]报道给荷艾氏腹水型肉瘤小鼠ip槐定碱10 mg/kg连续5 d,或ig槐定碱20 mg/kg连续8 d,可使荷瘤小鼠的生命延长率分别为50%、31%($P<0.05$);ip槐定碱10 mg/kg或槐果碱60 mg/kg,连续8 d,可使腹水中艾氏肉瘤细胞浓度和总数明显降低,核有丝分裂下降,倍增时间由对照组的36 h分别延长至53、59 h。

严继贵等^[30]报道给骨髓腔注射W256肉瘤细胞所致的骨癌模型大鼠ip槐定碱25 mg/kg连续10 d,可显著改善肉瘤引起的骨髓损伤和疼痛,降低骨损伤放射学评分,组织病理学可见骨髓腔内肉瘤细胞数量减少,且多数已退变坏死、边缘部分的肉瘤细胞大多欠活跃、骨松质及骨皮质损伤情况明显减轻,肉瘤组织环氧酶-2、血管内皮生长因子表达下调。

4 抗妇科肿瘤

刘喻^[20]报道槐定碱和苦参碱2.4 g/L作用48 h

对乳腺癌MCF-7细胞增殖的抑制率分别为35.7%、30.8%。徐颖颖等^[31]报道槐定碱及槐定碱阳离子脂质体作用48 h对抑制MCF-7细胞增殖的 IC_{50} 分别为2.24、0.39 mmol/L。万喜^[32]报道槐定碱和苦参碱浓度和时间相关地抑制人乳腺癌MDA-MB-468细胞增殖, IC_{50} 分别为 (2.58 ± 0.34) 、 (2.34 ± 0.28) g/L。

王静妮^[33]报道槐定碱和苦参碱作用48 h抑制卵巢癌SKOV3细胞和淋巴结定向转移的卵巢癌PM-2细胞增殖的 IC_{50} ;槐定碱分别为0.464、0.885 g/L,苦参碱分别为2.770、0.625 g/L;两药使这2种癌细胞皱缩、核固缩、胞浆有大量空泡;也能抑制癌细胞表达血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-2;在1 g/L时对SKOV3、PM-2细胞的迁移运动的抑制率:槐定碱分别为10.1%、6.9%,而苦参碱分别为14.2%、-5.7%。

寇小平等^[34]报道60例上皮性卵巢癌患者都给于静滴顺铂进行治疗,其中30例再连续28 d静滴槐定碱5 mg/kg,2组均治疗3个疗程,结果加用槐定碱组的总有效率为76.67%,单用顺铂组为60.00%;加用槐定碱组患者卵巢癌组织中抑癌基因PTEN和脆性组氨酸三联(FHIT)表达的上调以及凋亡抑制基因生存素表达的下调均明显超过单用顺铂组,提示槐定碱联合顺铂可以有效降低卵巢癌的恶性程度,减慢肿瘤细胞的增殖发展,延缓病情进展。

李雪梅等^[29]报道给接种宫颈癌U14细胞小鼠ip槐定碱10、20 mg/kg连续10 d,或ig槐定碱20 mg/kg,瘤质量生长抑制率分别为40%、53%、60%,ig给药优于ip。

饶毅等^[35]采用毛细管电泳检测细胞凋亡的方法发现槐定碱质量浓度 ≥ 100 mg/L能诱导人宫颈癌HeLa细胞凋亡,且随着作用时间延长细胞凋亡比例升高,而苦参碱质量浓度达到200 mg/L时也不能引起HeLa细胞凋亡。马小萍^[36]报道槐定碱浓度和时间相关地抑制HeLa细胞增殖,作用24、48、72 h的 IC_{50} 分别为5.5、4.2、2.1 g/L;不同浓度的槐定碱与顺铂联用作用于HeLa细胞24 h,0.5 g/L槐定碱拮抗顺铂(10 mg/L)抑制癌细胞增殖的作用,1、1.5、2 g/L槐定碱则协同增强顺铂抑制癌细胞增殖;作用于HeLa细胞48、72 h,上述4个浓度槐定碱均协同增强顺铂抑制增殖的作用。与对照组相比较,4个浓度的槐定碱与10 mg/L顺铂联用作用24 h均能浓度相关地明显诱导HeLa细胞凋亡,浓度相关地使癌细胞周期滞留在S期、 G_0/G_1 期细胞数减少,浓度相关地下调Bcl-2和上调p53、Bax、半胱天冬酶-3的蛋白表达。与抑制增殖作用相同,0.5 g/L槐定碱拮抗顺铂

上述作用,其他3个浓度均协同增强顺铂的上述作用。

李雪梅等^[29]报道99例恶性滋养细胞肿瘤患者单用槐定碱治疗,有效率为70.7%,其中初治患者有效率为74.6%(56/75)、晚期高危耐药复治患者有效率为58.33%(14/24);III期肺转移患者有效率为65.38%;治疗3~6个疗程患者有效率为93.33%(28/30)。槐定碱与甲氨蝶呤及四氢叶酸联合治疗60例恶性滋养细胞肿瘤患者,有效率为75%,其中初治患者有效率为93.1%(27/29)、晚期高危耐药复治患者有效率为58%(18/31)、肺转移、阴道转移患者有效率为69.6%(16/23)。5例乳腺癌患者单用槐定碱治疗后1例有效。

5 抗神经胶质瘤

王文鑫等^[37]报道槐定碱0.1~10 g/L浓度相关地抑制人神经胶质瘤U87MG细胞增殖并诱导凋亡,使瘤细胞周期滞留在G₂/M期,使细胞内活性氧水平升高、谷胱甘肽水平下降;上调半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-8、p53、c-Jun氨基末端激酶、p38丝裂原活化蛋白激酶的基因表达,下调p27、细胞周期蛋白依赖激酶-2、生存素、抗凋亡因子(livin)、Bcl-2、E2启动子结合细胞因子-1的基因表达以及抑制泛素-蛋白酶体活性和FoxM1、NF- κ B、激活子蛋白-1的转录活性,提示槐定碱可能是通过提高细胞内活性氧水平,激活线粒体凋亡信号通路来发挥抗肿瘤活性。

赵树鹏等^[38]报道槐定碱5、10、25、50、100 μ mol/L浓度相关地抑制神经胶质瘤U87细胞增殖并诱导凋亡和坏死,作用48 h对U87细胞增殖的抑制率分别为11.23%、22.48%、43.21%、57.31%、77.98%,并使U87细胞的侵袭能力分别降至原来的87.43%、65.12%、50.63%、35.32%、23.46%。但上述浓度的槐定碱对正常的人脑星形胶质细胞HEB生长无抑制作用。槐定碱对U87细胞DNA拓扑异构酶I、表皮生长因子受体-酪氨酸激酶、氨肽酶-N、基质金属蛋白酶-2活性的IC₅₀分别为22.43、31.25、6.32、8.23 μ mol/L,并能下调NF- κ B表达和激活半胱天冬酶-3活性。纪远中等^[39]报道槐定碱选择性抑制DNA拓扑异构酶I活性,不抑制DNA拓扑异构酶II活性,许亦明等^[22]报道槐定碱是通过与DNA拓扑异构酶I的氨基酸残基发生氢键或疏水性结合抑制酶活性,产生抗肿瘤作用,提示槐定碱通过抑制DNA拓扑异构酶活性,抑制DNA裂解反应发挥抗肿瘤作用。

6 抗肺癌和其他癌细胞

林泽^[23]报道槐定碱和苦参碱作用48 h抑制非

小细胞肺癌A549细胞增殖的IC₅₀分别为10.31、7.14 mmol/L。徐颖颖等^[31]报道槐定碱和槐定碱阳离子脂质体作用48 h对肺癌A549细胞增殖的IC₅₀分别为2.13、1.90 mmol/L。李明潺等^[40]报道槐定碱作用72 h抑制A549细胞增殖的IC₅₀为37.2 mg/L,并诱导凋亡,使A549细胞周期滞留在G₂/M期,降低细胞体外侵袭和黏附能力,上调癌细胞内活性氧水平、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-8表达,下调生存素、Bcl-2、细胞周期蛋白依赖激酶-2、黏附分子CD44、基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9表达,下调蛋白激酶B磷酸化水平、NF- κ B转录活性和细胞内泛素化蛋白酶体活性。由于抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸可对抗槐定碱抑制A549细胞生长,推测槐定碱是通过上调癌细胞内活性氧水平的机制诱导癌细胞凋亡。

曹原^[41]报道槐定碱20 mg/L、顺铂6 μ mol/L或槐定碱20 mg/L与顺铂6 μ mol/L联用均能抑制肺癌NCI-H460细胞、NCI-H1299细胞、A549细胞、DMS153细胞生长,两药联用癌细胞抑制生长呈协同作用。Matrigel膜法侵袭实验和transwell室法迁移实验表明槐定碱120 mg/L、顺铂10 μ mol/L或两药联用均能抑制NCI-H460细胞、NCI-H1299细胞、NCI-H446细胞、DMS153细胞迁移和侵袭,两药联用产生协同抑制作用。槐定碱5、10 ng/L均能上调NCI-H460细胞、A549细胞的p53信号通路中的P53、p21、bcl-2结合组件3基因(Duma)、MDM2癌基因的分子表达,但在p53缺陷型NCI-H1299细胞中没有出现这种情况,即不诱导上述分子。进一步研究发现槐定碱能抑制MDM2介导的P53泛素化,提高P53的稳定性,使P53蛋白的半衰期由26 min延长到79 min,从而激活p53信号通路,产生抑制增殖作用;均能上调NCI-H460细胞和A549细胞的Hippo通路主要蛋白的表达,如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶中的LATS1/2、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶3/4、磷酸化允许-关联蛋白(p-YAP)的表达,下调YAP的表达以及结缔组织生长因子(cTGF)的蛋白水平,激活Hippo通路,使其下游的靶基因CYR61、CDX2、叉头盒蛋白(FoxM1)、c-myc、血管内皮生长因子的基因和蛋白表达下调,而在p53缺陷型NCI-H1299细胞中,槐定碱不激活Hippo通路,表明槐定碱可能还具有Hippo和p53非依赖性肺癌的抑制功能。给皮下接种NCI-H460细胞移植瘤成功的小鼠连续4周,每天ip槐定碱16.9 mg/kg或隔天ip顺铂4.8 mg/kg或两药联用均能抑制异种移植瘤质量的增长,两药联

用抑制瘤生长的作用更强,并能提高肿瘤中P53、MDM2、LATS1/2的蛋白水平,降低YAP、cTGF的蛋白水平。

李雪梅等^[29]报道给荷肺癌Lewis细胞小鼠连续9 d,ip 槐定碱10、20 mg/kg,瘤质量生长的抑制率分别为49%、53%,而ig 槐定碱20 mg/kg连续10 d抑瘤率为30%。

刘喻^[20]报道槐定碱和苦参碱在2.4 g/L时作用48 h对小细胞肺癌NCI细胞增殖的抑制率分别为84.9%和83.8%,对黑素瘤A375细胞增殖的抑制率分别为52.4%、57.8%。槐定碱和槐定碱阳离子脂质体作用48 h对抑制前列腺癌PC3细胞增殖的IC₅₀分别为2.38、1.59 mmol/L^[31]。李雪梅等^[26]报道槐定碱浓度和时间相关的抑制人舌鳞癌TCA8113细胞增殖,作用72 h的IC₅₀为540 mg/L。槐定碱抑制鼻咽癌CNE2细胞增殖的IC₅₀为(5.379±0.109)mmol/L。

7 结语

体外实验发现槐定碱能浓度相关地抑制大肠癌LS174t细胞、SW620细胞、SW480细胞、HCT-116细胞,胃癌BGC823细胞、MGC-803细胞、SGC7901细胞、MKN45细胞、MKN28细胞,胰腺癌capan-1细胞,肝癌97H细胞、Bel细胞、HepG2细胞,食管癌EC109细胞,食管胃交界腺癌OE-19细胞、SK-GT2细胞,白血病K562细胞、HL60细胞,淋巴瘤U937细胞,骨髓瘤NS-1细胞,乳腺癌MCF-7细胞,卵巢癌PM-2细胞、SKVO3细胞,宫颈癌HeLa细胞,肺癌A549细胞、NCI细胞,DMS153细胞,黑素瘤A375细胞,舌鳞癌TCA8113细胞,神经胶质瘤U87细胞、U87MG细胞,前列腺癌PC3细胞增殖。整体实验发现槐定碱抑制SW480细胞、HCT-116细胞,白血病L1210细胞,肺癌Lewis细胞,肉瘤S180细胞、S₃₇细胞、W256细胞、EAC细胞移植瘤在小鼠或大鼠体内生长。抑制DNA拓扑异构酶I活性是槐定碱抗肿瘤作用的靶点。临床上槐定碱已被试用于治疗恶性滋养细胞肿瘤、消化道肿瘤、恶性淋巴瘤。

槐定碱是苦参碱的差向异构体,槐定碱又是以抗肿瘤药注册上市的,可是对槐定碱抗肿瘤研究远远落后于苦参碱^[1],尤其是抗肿瘤的作用机制研究不够深入,生产槐定碱的企业必须重视起来,因为苦参碱和氧化苦参碱很有可能成为可以长期使用的防治扩散和转移的广谱抗肿瘤药,槐定碱作为苦参碱类抗肿瘤药物要能在临床立足,必需加强基础研究,尤其是妇科肿瘤方面的研究,使其成为有特色的苦参碱类抗肿瘤药。苦参碱是一种免疫调节

剂,也是肿瘤细胞凋亡和分化的诱导剂。槐定碱虽然也是免疫调节剂^[42-43],但对荷瘤机体的免疫功能的影响研究甚少,有待加强。槐定碱是否像苦参碱那样有促进肿瘤细胞分化的作用,也有待研究证实。

槐定碱像苦参碱、氧化苦参碱和槐果碱那样也具有抗病毒、镇痛、抗炎和免疫调节作用,除了开发为抗肿瘤药物,也可以用于抗病毒新药研发。其临床疗效可以与苦参碱进行比较,以便从差向异构体中选择最佳的前体化合物。笔者前期总结过槐定碱药动学资料^[44],还有人探讨了苯氧基磷酸氮芥取代的槐定碱衍生物的合成以及对槐定碱脂质体剂型的制备^[45-46],这些报道可为槐定碱新药研发的先导化合物筛选、剂型选择以及合理应用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌药理作用研究进展[J].药物评价研究,2020,43(6):1189-1196.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances in pharmacologic effects of matrine and oxymatrine against large intestine carcinoma [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(6): 1189-1196.
- [2] 梁磊,王晓燕,张绪慧,等.苦豆子生物碱抗结肠癌细胞株SW620的作用筛选[J].中药材,2008,31(6):866-869.
Liang L, Wang X Y, Zhang X H, et al. Screening on alkaloid of *Sophora alopecuroides* against adenocarcinoma of colon cell line SW620 *in vitro* [J]. J Chin Med Mater, 2008, 31(6): 866-869.
- [3] 梁磊,张绪慧,王晓燕,等.槐定碱对人结肠腺癌细胞株SW620增殖和凋亡的影响[J].中国药理学通报,2008,24(6):782-787.
Liang L, Zhang X H, Wang X Y, et al. Effect of sophoridine on proliferation and apoptosis of human colon adenocarcinoma cells(SW620) [J]. Chin Pharmacol Bull, 2008, 24(6): 782-787.
- [4] 梁磊.槐定碱抗结肠癌的作用及机制研究[D].广州:南方医科大学,2008.
Liang L. Inhibitory effects of sophoridine on colorectal carcinoma and its mechanism [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2008.
- [5] 王启瑞,黎春华,刘亚伟,等.槐定碱对裸鼠移植性实体瘤SW480生长及p53、VEGF表达作用的研究[J].南方医科大学学报,2010,30(7):1593-1596.
Wang Q R, Li C H, Liu Y W, et al. Effects of sophoridine on the growth and expressions of p53 and vascular

- endothelial growth factor of transplanted solid tumor SW480 in nude mice [J]. J Southern Med Univ, 2010, 30 (7): 1593-1596.
- [6] 邓皖利, 吕书勤, 陆明, 等. 苦豆子提取物对裸鼠肠癌移植瘤抑制作用以及对受体酪氨酸激酶(EphA1)表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 320-322.
Den W L, LÜ S Q, Lu M, et al. Effects of sophoridine on the inhibition of transplanted intestinal cancer and expression of EphA1 [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014, 25(2): 320-322.
- [7] 李晶洁. 苦豆子提取物抗人结肠癌 HCT116 细胞株鸡胚尿囊膜移植瘤血管生成的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
Li J J. Sophora alopecuroides extract on human colon cancer cell line HCT116 strains of chick embryo chorioallantoic membrane experimental study on tumor angiogenesis [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2012.
- [8] 王杰锋, 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.
Wang J F, Xiao J T, Ding H Z, et al. The effect of ZIC1 over-expression on the proliferation of HCT-116 cells in colorectal cancer and the sensitivity of matrine alkaloids [J]. J Med Oncol, 2019, 27(3): 386-389.
- [9] 王蕊, 刘宏伟, 邵莹莹, 等. 槐定碱通过靶向 MAPKAPK2 抑制人结直肠癌的发展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 722.
Wang R, Liu H W, Shao Y Y, et al. Sophoridine inhibits the development of human colorectal cancer via target MAPKAPK2 [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2019, 33 (9): 722.
- [10] 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.
Zhang L, Zheng Y X, Den H Z, et al. Anticancer activity for alkaloid of *Sophora alopecuroides* and eight kinds of alkaloid monomer on the digestive tract cancer cell [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014, 25(6): 1366-1369.
- [11] 周炳刚, 苏刚, 马德强, 等. 槐定碱诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的实验研究 [J]. 肿瘤, 2003, 23(3): 197-199.
Zhou B G, Su G, Ma D Q, et al. Apoptosis of gastric carcinoma MGC-803 cells induced by sophoridine [J]. Tumor, 2003, 23(3): 197-199.
- [12] 韩靓, 邓皖利, 吕书勤, 等. 槐定碱抑制人胃癌细胞株 SGC7901 增殖的实验研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(2): 8-10.
Han J, Den W L, LÜ S Q, et al. Sophoridine inhibited proliferation of gastric cancer cells SGC7901 [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2012, 14(2): 8-10.
- [13] 邓皖利, 吕书勤, 陆明, 等. 槐定碱调控 B7-H1 基因逆转人胃癌细胞多药耐药的研究 [J]. 新中医, 2013, 45 (1): 140-144.
Den W L, LÜ S Q, Lu M, et al. Reversal effect of sophoridine on B7-H1-mediated multidrug resistance in human gastric cancer cells [J]. J New Chin Med, 2013, 45 (1): 140-144.
- [14] 邓皖利, 吕书勤, 陆明, 等. 槐定碱对胃癌细胞生长抑制作用的体外研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(23): 161-162.
Den W L, LÜ S Q, Lu M, et al. Study on inhibitory effects of sophoridine on growth of gastric cancer cells *in vitro* [J]. Chin Med Mod Dis Ed Chin, 2012, 10(23): 161-162.
- [15] 陈旭东, 华新宇, 王晓兰, 等. 槐定碱抑制人胃癌 MKN45 细胞的增殖并促进其凋亡 [J]. 生理学报, 2018, 70(4): 391-396.
Chen X D, Hua X Y, Wang X L, et al. Sophoridine inhibits the proliferation of human gastric cancer MKN45 cells and promotes apoptosis [J]. Acta Physiol Sin, 2018, 70(4): 391-396.
- [16] 任丽平, 李先佳, 金少举. 槐定碱对人胰腺癌细胞株 capan-1 增殖及侵袭能力、MMP-2 和 MMP-9 水平的影响 [J]. 社区医学杂志, 2017, 15(1): 26-28.
Ren L P, Li X J, Jing S J. Effect of sophoridine on the proliferation, invasiveness, and expression of MMP-2 and MMP-9 of human pancreatic cancer cell line capan-1 cells [J]. J Community Med, 2017, 15(1): 26-28.
- [17] 任丽平, 李先佳, 金少举. 槐定碱通过 Caspase-3 介导的人胰腺癌细胞株 capan-1 凋亡机制研究 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2017, 35(1): 1-3.
Ren L P, Li X J, Jing S J. Effect of sophoridine on apoptosis of human pancreatic cancer cell line capan-1 cells by caspase-3 signaling pathway [J]. J Henan Univ Sci Technol: Med Sci, 2017, 35(1): 1-3.
- [18] 任丽平, 李先佳, 金少举. 基于 caspase-3/bcl-2/bax 信号通路的槐定碱诱导胰腺癌细胞株 capan-1 凋亡机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 325-328.
Ren L P, Li X J, Jing S J. Influence of sophoridine on proliferation and caspase-3/bcl-2/bax signaling pathway of human pancreatic cancer cell line capan-1 cells [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2017, 34(3): 325-328.
- [19] 任丽平, 李先佳, 金少举. 槐定碱对人胰腺癌细胞株 capan-1 增殖及 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1576-1579.
Ren L P, Li X J, Jing S J. Effect of sophoridine on proliferation and signaling transduction of NF- κ B in

- human pancreatic cancer capan-1 cells [J]. Chin J Hospital Pharm, 2017, 37(16): 1576-1579.
- [20] 刘 喻. 三种苦参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.
- Liu Y. Inhibitive effect and mechanism of different mixture proportions of three kind of alkaloid on tumor cells [D]. Changchun: Jilin University, 2007.
- [21] 马 岚. 槐定碱对人肝癌HepG-2细胞诱导凋亡作用及其基因调控机制的实验研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2006.
- Ma L. Apoptosis of human hepatoma cell HepG-2 induced by sophoridine and its mechanism of regulatory genes [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2006.
- [22] 许亦明. 槐定碱及苦参碱衍生物的靶向设计、合成及抗肿瘤活性研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2019.
- Xu Y M. Targeted design structure optimization and activity evaluation of sophoridine and matrine derivatives [D]. Nanning: Guangxi University, 2019.
- [23] 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.
- Lin Z. Anti-tumor effects of alkaloids from TCM *Sophora* plants [D]. Shantou: Shantou University, 2011.
- [24] 陈晓杰, 高社干, 齐义军, 等. 槐定碱下调FoxM1在食管胃交界腺癌中的增殖、凋亡研究 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(20): 1842-1847.
- Chen X J, Gao S G, Qi Y J, et al. Sophoridine inhibits proliferation and induces apoptosis through downregulation of FoxM1 in human adenocarcinoma from esophagogastric junction [J]. Chin Pharm J, 2017, 52(20): 1842-1847.
- [25] 张 亮, 范卫君, 范新华, 等. 盐酸槐定碱注射液联合超液化碘油在胃肠道肿瘤肝转移化疗栓塞中的初步应用研究 [J]. 中国介入放射学, 2008, 2(3): 247-248.
- Zhang L, Fan W J, Fan X H, et al. The initial application of sophridine combined with lipiodol in TACE for liver metastases caused by gastroenteric tumor [J]. Chin J Interv Rad, 2008, 2(3): 247-248.
- [26] 李雪梅, 吴运光, 潘达鑫, 等. 新型抗肿瘤药槐定碱 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(8): 654-657.
- Li X M, Wu Y G, Pan D X, et al. Sophoridine is a new antitumor medicine with new molecular structure [J]. Chin J New Drugs, 2006, 15(8): 654-657.
- [27] 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.
- Wang X K, Li J S, Wei L X, et al. The effects of inhibiting tumor *in vitro* of alkaloids from the seed of *Sophora viciifolia* [J]. J Beijing Univ TCM, 1996, 19(2): 59-60.
- [28] 路莎莎. 苦参碱抗慢性粒细胞白血病作用及其分子机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- Lu S S. Matrine induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells via β -catenin/c-myc signaling pathway [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2014.
- [29] 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.
- Li X M, Wu Y G, Chen S L, et al. Antitumor effects of sophoridine [J]. Acta Pharmacol Sin, 1987, 8(2): 153-158.
- [30] 严继贵, 杨宇清, 王雅洁, 等. 槐定碱抗骨癌痛作用及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4134-4137.
- Yan J G, Yang Y Q, Wang Y J, et al. Study on effect of sophoridine against bone cancer pain and its mechanism [J]. China J Chin Mater Med, 2013 38(23): 4134-4137.
- [31] 徐颖颖, 蔡鑫君, 倪坚军, 等. 槐定碱阳离子脂质体的制备及体外抗肿瘤活性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(4): 439-442.
- Xu Y Y, Cai X J, Ni J J, et al. Study on preparation and *in vitro* antitumor activity of sophoridine cationic liposomes [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2015, 32(4): 439-442.
- [32] 万 喜. 苦豆子中生物碱类拓扑异构酶I抑制剂的筛选及分离 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- Wan Y. Screening and isolation of alkaloid topoisomerase I inhibitors from *Sophora alopecuroides* L [D]. Nanchang: Jiangxi University TCM, 2019.
- [33] 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.
- Wang Q N. Isolation alkaloids from *Sophora flavescens* Ait and study on their anti-tumor activities [D]. Nanning: Guangxi medical University, 2006.
- [34] 寇小平, 邵 莹, 占 斌, 等. 槐定碱联合顺铂对卵巢巢中FHIT, Survivin及PTEN表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(24): 4763-4766, 4 778.
- Kou X P, Shao Y, Zhan B, et al. Effect of sophoridine combined with cisplatin on the expression of FHIT, survivin and PTEN in ovarian cancer [J]. Progr Mod Biomed, 2016, 16(24): 4763-4766, 4778.
- [35] 饶 毅, 魏惠珍, 王义明, 等. 中药提取物对Hela细胞凋亡的毛细管电泳检测 [J]. 江西中医学院学报, 2003, 15(2): 40-42.
- Rao Y, Wei H Z, Wang Y M, et al. Capillary electrophoretic determination of apoptosis of HeLa cell induced by extract of TCM [J]. J Jiangxi Univ TCM, 2003, 15(2): 40-42.
- [36] 马小萍. 槐定碱联合顺铂对宫颈癌Hela细胞增殖抑制作用的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- Ma X P. Effects of sophoridine combined with cisplatin on proliferation inhibition of cervical adenocarcinoma Hela cells [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2014.

- [37] 王文鑫, 陈少伟, 廖圣芳, 等. 槐定碱抑制人胶质瘤U87MG细胞株增殖及其作用机制研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(3): 207-211.
Wang W X, Chen S W, Liao S F, et al. Sophoridine inhibits proliferation of human glioma U87MG cell line and its mechanism [J]. Chin J Neurosurg Dis Res, 2017, 16(3): 207-211.
- [38] 赵树鹏, 靳彩铃, 高国军, 等. 槐定碱对神经胶质瘤U87细胞增殖、侵袭及相关信号通路的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(3): 360-365.
Zhao S P, Jin C L, Gao G J, et al. Effect of sophoridine on proliferation, invasion and relative signaling pathway of neuroglioma U87 cell [J]. Chin J Cancer Biother, 2016, 23(3): 360-365.
- [39] 纪运中, 刘桂敏, 胡人杰, 等. 盐酸槐定碱注射液对DNA拓扑异构酶活性抑制作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(6): 986-987.
Ji Y Z, Liu G M, Hu R J, et al. Inhibitory effects of sophoridine hydrochlorium on DNA topoisomerase [J]. Lishizhen Med Mater Medica Res, 2006, 17(6): 986-987.
- [40] 李明潺, 王玉丽, 董林易. 槐定碱对肺癌A549细胞体外增殖和侵袭抑制作用及机制的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(13): 1111-1116.
Li MC, Wang Y L, Dong L Y. Effect and mechanism of allomatraine in proliferation and invasion *in vitro* inhibition of human lung cancer A549 cell line [J]. Chin Pharm J, 2015, 50(13): 1111-1116.
- [41] 曹原. 槐定碱通过激活p53和Hippo信号通路抑制肺癌细胞生长并增强顺铂敏感性 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
Cao Y. Sophoridine inhibits lung cancer cell growth and enhances cisplatin sensitivity through activating p53 and Hippo pathway [D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.
- [42] 张明发, 沈雅琴. 槐定碱、氧化槐定碱和13 α -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.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on anti-inflammatory and immunosuppressant effects of sophoridine, oxysophoridine and 13 α -hydroxymatraine [J]. Anti Infect Pharm, 2018, 15(6): 921-925.
- [43] 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.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on immunostimulation of matrine-type alkaloids [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(3): 579-585.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 槐定碱、氧化槐定碱和拉马宁碱的药理学研究进展 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(6): 777-781.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacokinetics of sophoridine, oxysophoridine and lehmannine [J]. Anti Infect Pharm, 2020, 17(6): 777-781.
- [45] 代霖霖, 李冬冬, 支爽, 等. 苯氧基磷酸酐氮芥取代的槐定碱衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 1-4.
Dai L L, Li D D, Zhi S, et al. Synthesis of phenoxy-phosphoramidate mustard substituted sophoridinic derivatives and their antitumor activities [J]. Drugs Clin, 2018, 33(1): 1-4.
- [46] 胡鹏翼, 吴清, 郑琴, 等. 槐定碱热敏脂质体的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2014, 45(3): 349-354.
Hu P Y, Wu Q, Zheng Q, et al. Preparation of sophoridine thermosensitive liposomes [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(3): 349-354.

[责任编辑 李红珠]