

石斛属中药生物碱抗肿瘤药理作用及机制研究进展

杨奕¹, 周琳², 柳航², 李潇³, 葛卫红^{1, 2, 3*}

1. 中国药科大学南京鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

3. 徐州医科大学鼓楼临床学院, 江苏 徐州 221004

摘要: 石斛属 *Dendrobium* Sw. 中药生物碱类成分结构新颖, 药理作用丰富多样, 特别是在抗肿瘤方面的表现尤为突出, 多种石斛属中药生物碱已被证实对肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌等有显著的抗肿瘤活性, 显示出新药开发潜力。但目前对其抗肿瘤药理作用及机制的系统分析仍然不足, 使得在理解和应用石斛属生物碱的过程中存在一定的盲点和局限性。梳理并深入探讨石斛属中药生物碱成分对不同癌症的药理作用, 对其常规的抗肿瘤作用机制如诱导肿瘤细胞凋亡、增强机体免疫功能、抑制肿瘤细胞的迁移、细胞周期调控进行解析, 并揭示其可能的作用靶点, 为在抗肿瘤研究领域的深入探索和开发利用提供有力的参考和依据。

关键词: 石斛属; 石斛碱; 抗肿瘤; 倍半萜; 细胞凋亡; 细胞周期; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶; B淋巴细胞瘤-2基因家族
中图分类号: R285; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 06-1386-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.023

Progress on anti-tumor pharmacological effects and mechanism of alkaloids in traditional Chinese medicine of *Dendrobium* Sw.

YANG Yi¹, ZHOU Lin², LIU Hang², LI Xiao³, GE Weihong^{1, 2, 3}

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, China Pharmaceutical University, Nanjing 210008, China

2. Department of Medication, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

3. Affiliated Drum Tower Hospital Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Abstract: Alkaloids in traditional Chinese medicine of *Dendrobium* Sw. are novel in structure and have diverse pharmacological effects, especially in the field of anti-cancer. Many alkaloids from traditional Chinese medicine of *Dendrobium* Sw. have been shown to have significant anti-cancer activities against lung cancer, gastric cancer, liver cancer, breast cancer, colon cancer, and cervical cancer, indicating great potential for the development of new drugs. However, there is still insufficient systematic analysis of their anti-cancer pharmacological effects and mechanisms, which leads to blind spots and limitations in understanding and applying Alkaloids in traditional Chinese medicine of *Dendrobium* Sw. This review aims to clarify the pharmacological effects of alkaloids in traditional Chinese medicine of *Dendrobium* Sw. on different types of cancer, including inducing tumor cell apoptosis, enhancing immune function, inhibiting tumor cell migration, and regulating the cell cycle. It also explores possible target molecules, providing valuable references and evidence for further exploration and development of alkaloids in traditional Chinese medicine of *Dendrobium* Sw. in the field of anti-cancer research.

Key words: *Dendrobine* Sw.; dendrobine; antitumor; sesquiterpene; apoptosis; cell cycle; caspases; Bcl-2

现代药理学研究发现, 石斛中的生物碱是抗肿瘤活性的主要成分^[1], 能够提高人体免疫力, 常用于肺癌、宫颈癌、乳腺癌等肿瘤的辅助治疗。迄今为止, 石斛属 *Dendrobium* Sw. 植物中已发现 52 个生物

碱类化合物^[1]。其中, 金钗石斛生物碱含量最高, 种类最多; 另外, 玫瑰石斛中提取出了 8 个吡啶类生物碱和 4 个倍半萜类生物碱^[2-3], 其余 17 种石斛如报春石斛、铁皮石斛、束花石斛、棒节石斛等也陆续发现

收稿日期: 2024-01-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82104316); 2022 年度南京市中医药科技专项(ZYYB202203)

第一作者: 杨奕(1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 13773762900@163.com

*通信作者: 葛卫红(1962—), 女, 主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 6221230@sina.com

新的生物碱类化合物^[4]。从结构上看,石斛属生物碱成分分为倍半萜类、吡啶类、酰胺类、吡咯烷类和咪唑类5大类^[5]。石斛属生物碱抗肿瘤活性显著且作用机制多样,可以通过提高机体免疫功能、控制肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移、抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡、抗肿瘤辅助作用等途径发挥抗肿瘤作用^[6]。从结构类型看,倍半萜类生物碱的抗肿瘤活性是目前的研究热点;从机制上分析,诱导肿瘤细胞凋亡作用机制涉及细胞色素C(Cyt-c)、B淋巴细胞瘤-2基因家族(Bcl-2、Bax、Bcl-XL)、Bcl-2同源拮抗因子(Bak)、Caspase-3, 7, 9、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)、长链非编码RNA(KCNQ1OT1)等多个信号通路。本文就近年来国内外有关石斛属中药生物碱成分对不同肿瘤的活性和机制研究进行综述并分析,旨在为抗肿瘤研究领域更好地开发利用药用石斛资源提供依据。

1 抗肿瘤药理作用

肿瘤是目前死亡率较高的疾病,在多种因素的作用下,局部组织细胞在基因水平上失去正常的生长调节,从而导致细胞增殖异常,从而形成肿瘤^[7]。目前药物治疗仍是肿瘤治疗的主要手段,在抗癌药物的研发中,目前使用的抗癌药物有超过50%直接或间接来源于天然产物及其衍生物^[8],主要通过不同的机制对肿瘤细胞产生作用,包括抑制肿瘤细胞的增殖、诱导癌细胞凋亡以及抑制肿瘤干细胞的生长等。其中,石斛属中药生物碱成分针对多种肿瘤细胞,如肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌和结肠癌等展现出了显著的抗癌效果。这些生物碱能够针对肿瘤细胞的不同生长环节进行干预,从而有效治疗肿瘤。

1.1 肺癌

石斛属中药生物碱在肺癌治疗方面具有显著潜力。Kim等^[9]在体外细胞水平使用5 mg·kg⁻¹的石斛碱处理经 γ 射线照射的人非小细胞肺癌细胞(A549)48、72 h,MTT比色法测定结果表明,与未用石斛碱处理的对照组比较,石斛碱降低A549细胞的迁移和侵袭。Kim等^[9]在动物实验中通过尾iv预先孵育24 h的A549细胞后暴露于2 Gy γ 辐射并孵育24 h,建立了电离辐射(IR)诱导转移的小鼠模型,给药组每天通过腹腔内注射石斛碱(5 mg·kg⁻¹),持续5周。结果发现,与对照组相比,石斛碱(5 mg·kg⁻¹)组显著减少转移结节,并降低Bcl-XL的蛋白表达。王杰等^[10]将Lewis肺癌实体瘤模型小鼠均分为模型

组、环磷酰胺(CTX)组、鲜铁皮石斛生物碱提取物(20、10、5 g·kg⁻¹)组,除CTX组在开始给药后第3、6、9天ip CTX(40 mg·kg⁻¹)外,其余各组连续给药20 d。结果显示鲜铁皮石斛生物碱各剂量组的小鼠脾脏质量、脾脏指数、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平均高于模型组及CTX组,脾脏指数以及炎症因子水平的增加幅度与给药剂量呈现一定相关性,鲜铁皮石斛生物碱各剂量组的瘤体质量均低于模型组,瘤体质量与给药剂量呈负相关。Song等^[11]在体外细胞实验中发现,石斛碱处理A549细胞24 h,分别从1、2.5 μ g·mL⁻¹的浓度开始观察到显著的细胞凋亡以及细胞毒性,并且随着石斛碱浓度的增加而进一步加剧。10 μ g·mL⁻¹石斛碱,凋亡细胞群达到峰值(59.7 $\pm$ 4.3)%,对照组的凋亡细胞群为(1.4 $\pm$ 0.2)%,蛋白免疫印迹(Western blotting)结果证实10 μ g·mL⁻¹石斛碱可以降低抗凋亡基因Bcl-2的表达,增加促凋亡基因Bax的表达。由此可见,在细胞以及动物水平石斛属生物碱不仅能抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭,还能诱导癌细胞的凋亡。

1.2 胃癌

在探索胃癌治疗方法的研究中,石斛属植物生物碱表现出了一定的抗肿瘤活性。韦余等^[12]在体外细胞实验中用0.2~1.0 mg·mL⁻¹金钗石斛总生物碱脂质体作用于人胃腺癌细胞(SGC-7901)细胞24、48、72 h,检测细胞增殖、细胞凋亡、细胞侵袭情况以及凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax和Caspase-3表达水平,结果发现与对照组相比,0.2~1.0 mg·mL⁻¹金钗石斛总生物碱脂质体组细胞的增殖抑制率以及凋亡率明显升高,细胞侵袭数明显降低,呈现一定的浓度相关性;0.2、0.4、0.6 mg·mL⁻¹组Bax和Caspase-3蛋白相对表达水平均明显增加,Bcl-2蛋白相对表达水平均明显降低。宋程^[13]在体外细胞实验中使用0.062 5~1.000 0 mg·mL⁻¹铁皮石斛总生物碱和0.062 5~2.000 0 mg·mL⁻¹霍山石斛总生物碱溶液处理SGC-7901细胞48 h,甲瓞溶液吸光度值结果显示在较高浓度下,与对照组相比,2种总生物碱能显著降低SGC-7901细胞的存活率,呈浓度相关性,2 mg·mL⁻¹的质量浓度下霍山石斛总生物碱对SGC-7901胃癌细胞的抑制率达到17.0%。此外,韩震^[14]在体外细胞水平发现,质量浓度为0.062 5~2.000 0 mg·mL⁻¹不同萃取相的铁皮石斛、铜皮石斛以及霍山石斛提取物处理SGC-7901细胞后表现出不同程度的抑制效果,抑制作用呈现一定的浓度相关性,其中萃余相的抑制作用最为显著;0.125、0.25、0.5 mg·mL⁻¹铁

皮石斛萃余相处理 SGC-7901 细胞 48 h, 流式细胞仪发现铁皮石斛萃余相对 SGC-7901 细胞株具有诱导凋亡作用, 呈现浓度相关效应。研究揭示了石斛中生物碱如何通过调节细胞凋亡相关基因和蛋白来发挥作用, 这为开发新的抗胃癌药物提供了有价值的信息。

1.3 肝癌

贺凯等^[15]复制裸鼠人肝癌 HepG2 移植瘤模型, 随机分为阴性对照组(0.9%氯化钠溶液)、阳性对照组(贝伐单抗注射液, 5 mg·kg⁻¹, ip 给药)和金钗石斛破壁粉(50、100、200 mg·kg⁻¹, ig 给药)组, 每周连续给药 5 d 后停药 2 d, 给药 4 周, 每 2~3 天测量瘤径和体质量 1 次, 采用免疫组化法分析瘤体内微血管密度(MVD)和血管内皮生长因子(VEGF)表达水平, 实验结果发现金钗石斛破壁粉各剂量组肿瘤体积、相对肿瘤体积、相对肿瘤增殖率、MVD 值以及 VEGF 阳性表达率均明显下降, 金钗石斛生物碱抗肝癌 HepG2 细胞与下调 VEGF 表达、减少肿瘤血管生成密切相关, 具有很好应用前景。

1.4 乳腺癌

安欣等^[16]在体外细胞实验中发现, 相较于未经处理的对照组, 使用 0.10、0.15、0.20、0.25 mg·mL⁻¹ 金钗石斛总生物碱提取液处理人乳腺癌细胞(MCF-7) 24 h 后, 细胞的凋亡率均显著增加, 观察到 MCF-7 细胞线粒体去极化变化以及 Caspase-3 的表达呈浓度相关性, 流式细胞仪检测显示金钗石斛生物碱抑制 MCF-7 细胞增殖主要通过阻滞肿瘤细胞 G₀/G₁ 期实现的。金钗石斛生物碱所表现出的剂量相关的 MCF-7 细胞毒性和凋亡诱导效果揭示了其作为潜在抗癌药物的价值, 为乳腺癌的治疗提供了新的策略。

1.5 结肠癌

和磊等^[17]在体外细胞实验中发现, 质量浓度为 0.4、0.8、1.6 mg·mL⁻¹ 金钗石斛脂溶性生物碱提取物处理结肠癌细胞(HT-29) 24、48 h 后, 与对照组相比, HT-29 细胞存活率明显下降, 48 h 半数抑制浓度(IC₅₀)为 0.72 mg·mL⁻¹, 具有明显的时间和浓度效应关系; HT-29 细胞凋亡率明显上升, 呈现一定的浓度相关性。流式细胞仪检测发现 0.4、0.8、1.6 mg·mL⁻¹ 金钗石斛脂溶性生物碱提取物处理 HT-29 细胞 48 h 后, 细胞 G₂ 期比例明显升高, Western blotting 检测结果显示细胞 Caspase-3、9 和 Cyt-c 蛋白表达量明显升高。金钗石斛脂溶性生物碱提取物对结肠癌细胞有显著抑制作用, 这些提取物在诱导癌细胞凋亡和

阻滞细胞周期方面的作用可能涉及线粒体凋亡途径的激活, 为进一步理解其抗癌机制提供了重要的依据。

1.6 宫颈癌

李贺月等^[18]在体外细胞实验中将未进行转染的人子宫颈癌细胞(SiHa)分为对照组(NC 组)、不同质量浓度石斛属生物碱(DNLA)组, 研究 DNLA 对 SiHa 的影响, 实验中用含有不同质量浓度(15、30、60 ng·mL⁻¹)的 DNLA 培养基对 SiHa 细胞处理 24 h, 观察发现经 DNLA 处理的 SiHa 细胞的迁移数、侵袭数显著降低, 凋亡率升高; 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测发现, DNLA 能够降低部分基质金属蛋白酶、KCNQ1OT1 的表达水平, 提高 Caspase-3、miR-487a-3p 在蛋白质水平的表达, 因而 DNLA 对宫颈癌 SiHa 细胞的抑制作用主要体现在抑制迁移、侵袭以及促进凋亡两方面。

2 抗肿瘤作用机制

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一个涉及众多基因激活、表达及调控的复杂过程, 多种蛋白扮演着关键角色, 其中最为突出的是 Caspase、Bcl-2 以及细胞色素 C。这些蛋白通过各自的作用机制, 共同调控着细胞凋亡的发生。此外, 细胞凋亡的通路主要可分为外源性通路和线粒体凋亡通路。这两条通路在细胞凋亡的过程中相互协作, 共同决定着细胞的命运。

2.1.1 影响癌基因和抑癌基因 目前报道的促凋亡基因主要有 *Bax*、*Bcl-Xs*、*Bak*、*Bid* 等, 抗凋亡基因有 *Bcl-2*、*Bcl-XL*、*Bcl-W* 等, 石斛属生物碱一般通过这些基因调控肿瘤细胞的凋亡。韦余等^[12]在体外细胞实验中发现金钗石斛总生物碱脂质体使胃癌 SGC-7901 细胞 *Bax* 和 *Caspase-3* 蛋白相对表达水平明显增加, *Bcl-2* 蛋白相对表达水平明显降低, 因此其作用机制可能与激活 *Bcl-2*、*Bax*、*Caspase-3* 信号通路有关。韩震^[14]在体外细胞水平发现铁皮石斛萃余相处理 2、4 h 时 SGC-7901 细胞中 *Bak* 和 *Bcl-2* 的 mRNA 表达明显有上调趋势, 给药 30 min 后 SGC-7901 中 *Bcl-xl* 的 mRNA 表达水平明显下调, *Caspase-3*、*Caspase-7* 的 mRNA 水平明显上调, 因此其作用机制可能与激活 *Bcl-2*、*Bak*、*Bcl-xl*、*Caspase-3*、*Caspase-7* 等信号通路有关。

2.1.2 影响 Caspase 依赖性途径 Caspase 作为一种诱导细胞凋亡的蛋白酶, 在肿瘤细胞凋亡过程中起着关键作用。Song 等^[11]在体外细胞实验中发现 10 μg·mL⁻¹ 的石斛碱可以在 mRNA 水平上降低

Bcl-2 并增加 *Bax* 表达,同时促进 *Cyt-c* 和细胞凋亡诱导因子(AIF)释放到胞浆中,导致 *Caspase-9* 和 *Caspase-3* 的裂解,这些结果表明石斛碱通过线粒体介导的途径诱导肺癌 A549 细胞凋亡。安欣等^[16]在体外细胞实验中发现金钗石斛生物碱能激活 *pro-Caspase-3*、*Caspase-3* 使 MCF-7 细胞通过线粒体途径发生细胞凋亡,并伴有 *Cyt-c* 释放。研究表明^[19],线粒体凋亡途径主要通过 *Cyt-c* 等凋亡相关因子从线粒体释放到胞浆中,与胞浆内的一种凋亡蛋白酶激活因子结合,进而与线粒体凋亡途径的关键蛋白 *Caspase-9* 酶原结合,*Caspase-9* 是重要的凋亡始动子,*Caspase-9* 酶原活化后,激活 *Caspase-3* 酶原从而进一步激活下游细胞凋亡通路。

2.1.3 影响非 *Caspase* 依赖性途径 李贺月等^[18]在体外细胞水平研究发现 DNLA 能够通过降低 SiHa 细胞基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在蛋白质水平的表达量而促进 *Caspase-3* 在蛋白质水平的表达量,还能够通过降低 *KCNQ10T1* 的表达,提高 *miR-487a-3p* 的表达,促进细胞凋亡。Meng 等^[20]在体外细胞水平发现石斛碱通过诱导 *miR-381-3p* 表达上调,从而降低 *Caspase-4* 水平,抑制内质网应激诱导的细胞凋亡。研究表明^[21-23],过表达 *miR-487a-3p* 可靶向控制细胞周期蛋白质 D1(CCND1),减少体外癌细胞的增殖,利用 *miR-487a-3p* 中的抑癌基因控制前列腺癌的发病过程。这表明石斛属生物碱通过靶向调控特定分子,如 *KCNQ10T1* 和 *miR-487a-3p*,有效地抑制癌细胞的生长和扩散,促进癌细胞的凋亡。

2.2 增强机体免疫功能

王杰等^[10]在动物水平发现鲜铁皮石斛生物碱提取物可通过激活 T 细胞和刺激 B 细胞产生抗体,增强宿主免疫力而发挥抗肿瘤作用。金从国^[24]在临床试验中将 155 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者按照治疗方式分为铁皮石斛组与细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)组,结果发现,铁皮石斛增强巨噬细胞的吞噬功能和自然杀伤(NK)细胞活性,调节外周 CD4⁺细胞、CD8⁺细胞,进而刺激 T 淋巴细胞的增殖与分化,改善肿瘤患者免疫细胞状态和外周血免疫细胞分布。Liang 等^[25]研究证明铁皮石斛生物碱提取物可增强结直肠癌小鼠细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)的代谢功能,抑制 CTLs 中免疫抑制因子 PD-1 的表达,恢复肠屏障功能,增强肠道抗肿瘤免疫反应,抑制结直肠癌。

2.3 抑制肿瘤细胞迁移、浸润

浸润和转移是恶性肿瘤的特性,也是治疗恶性肿瘤失败的主要原因。李贺月等^[18]研究发现石斛属生物碱 DNLA 能够通过降低宫颈鳞癌 SiHa 细胞 MMP、MMP-9、*KCNQ10T1* 蛋白表达水平,提高 *miR-487a-3p* 的表达,抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Kim 等^[9]在体外细胞水平发现石斛碱主要通过抑制硫酸酯酶 2(SULF2)信号传导的 *Bcl-XL* 表达来抑制 γ 辐射诱导的 A549 细胞迁移和侵袭。

2.4 干预肿瘤细胞周期调控

肿瘤细胞周期调控的丧失与细胞周期相关蛋白的失衡有关,生物碱可将细胞周期阻滞于 G₀/G₁、G₁/S、G₂/M 期,其作用机制主要是通过下调细胞周期蛋白和蛋白依赖性激酶^[26]。安欣等^[16]在体外细胞实验中观察到 MCF-7 细胞线粒体去极化变化以及 *Caspase-3* 的表达呈浓度依赖性,流式细胞仪检测显示金钗石斛生物碱抑制 MCF-7 细胞增殖主要通过阻滞肿瘤细胞 G₀/G₁ 期实现的。Prasad 等^[27]发现束花石斛乙醇提取物可通过上调人体抑癌基因 p53 干扰宫颈癌 HeLa 细胞周期进程并阻滞 G₁/S 期的实现,进而诱导 HeLa 细胞的凋亡。

3 结语与展望

石斛作为我国传统名贵中草药,在九大仙草中位居第一,近年来关于石斛抗肿瘤活性有效成分的研究越来越多,其有效的抗肿瘤活性、作用机制多样以及靶点广等特点引起国内外学者重视^[28-29]。本文总结了石斛属中药生物碱在肺癌、胃癌、肝癌、结肠癌等多种癌症中的药理作用,发现这些生物碱不仅可以直接作用于肿瘤细胞,抑制其增殖并促进凋亡,而且能够通过调节肿瘤细胞内的关键基因,如 *Bcl-2*、*Bax*、*Bak*^[10-12]等,间接诱导肿瘤细胞的凋亡。此外,Ci 等^[30]用 100 mg·kg⁻¹ 异烟肼(INH)和 100 mg·kg⁻¹ 利福平(RIF)ig 制备小鼠肝损伤模型,与空白组相比,发现石斛碱(100、200 mg·kg⁻¹)显著增加了肝脏中抗氧化酶如谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)的水平和 CYP450 重组酶(CYP1A2)的表达,石斛碱(200 mg·kg⁻¹)治疗显著降低了 *miR-295-5p* 的水平,还观察到 *miR-295-5p* 过表达显著下调 CYP1A2,石斛碱能通过调节肝脏的氧化应激状态来改善肝损伤,从而保护肝脏功能。陈玉凤^[31]等使用石斛碱(0.05、0.50、5.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)对糖尿病系膜细胞模型中的人肾小球系膜细胞(HGMCs)处理 48 h。结果发现 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的石斛碱溶液作用显著,能够通过上调 *miR-499-5p* 来抑制 HGMCs 的增殖、上皮间

质转化(EMT)和纤维化,在一定程度上保护了肾功能。樊小宝等^[32]在动物水平建立糖尿病肾病大鼠模型,随机分为模型组、石斛碱(2、4、8 mg·mL⁻¹)组、二甲双胍组,石斛碱组大鼠以10 mL·kg⁻¹的剂量ig给药,持续14 d,与模型组比较,石斛碱组大鼠血糖、血脂、尿微量白蛋白(UMA)、细胞标志蛋白(nephrin和PCX)、血清白细胞介素-6(IL-6)、TNF- α 水平均降低,PI3K/Akt/mTOR相关蛋白表达水平升高,并呈现剂量依赖性。这些发现为石斛生物碱在癌症治疗中的辅助应用提供了科学依据,特别是在减轻肾脏和肝脏损伤方面。

更为值得关注的是,石斛属中药生物碱与化疗药物联用可以增强化疗药物的抗肿瘤活性,减缓体质量减轻以及心脏毒性等不良反应,为癌症治疗提供了有力的辅助手段。Song等^[11]发现10 μ g·mL⁻¹石斛碱与1 μ g·mL⁻¹顺铂的联合作用,与单一药物相比,联合处理组晚期凋亡细胞数量增加,主要是通过激活JNK/p38应激信号通路来增强细胞毒性并增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,从而提高治疗效果。Luo等^[33]研究发现,石斛碱与顺铂联合使用,能够延长人非小细胞肺癌(H1299)细胞小鼠模型的存活时间,减少肿瘤体积。此外,石斛碱还能减轻顺铂对裸鼠的心脏毒性作用。在细胞毒性方面,Wang等^[34]研究测试了石斛属生物碱对多种人类癌细胞系的细胞毒性作用,发现金钗石斛中新提取出的生物碱nobilin E和dendrocandin V对于某些癌细胞系表现出一定程度的细胞毒性。石斛属生物碱的抗肿瘤综合机制在癌症治疗及辅助治疗中具有广阔的应用前景,这些发现加深了对各类石斛生物碱在癌症治疗中发挥作用及相关机制的理解,为开发新型的、更为有效的抗肿瘤药物提供了科学依据和创新思路。

目前,国内外对石斛属生物碱的抗肿瘤活性研究尚显不足。多数研究主要聚焦于石斛整体的抗肿瘤活性,而专门针对石斛中各类生物碱的研究尚显匮乏。石斛属生物碱种类繁多,结构复杂,但现有的抗肿瘤活性研究主要局限于石斛碱这一单一成分,其他类型如吡啶类、酰胺类、吡咯烷类和咪唑类等生物碱的抗肿瘤活性尚未得到充分研究。此外,现有的实验大多局限于细胞层面,缺乏更深入的动物实验和人体临床试验。针对未来石斛生物碱的研究,笔者提出以下建议:(1)应积极探索并比较不同结构类型石斛属生物碱的抗肿瘤活性差异,以全面揭示其药效特点;(2)不应仅局限于石斛碱

的研究,而应拓宽视野,深入挖掘更多具有抗肿瘤活性的石斛属生物碱,为药物研发提供更多候选成分;(3)研究层次应逐步从细胞水平扩展到动物实验,甚至进行人体临床试验,以验证石斛属生物碱在体内的抗肿瘤效果,并为其临床应用提供可靠依据;(4)针对石斛属生物碱的抗肿瘤作用机制,可深入研究相同机制对其他肿瘤细胞的抑制作用,如在宫颈癌细胞中探讨石斛属生物碱是否通过调节KCNQ1OT1表达水平或影响miR-487a-3p等蛋白表达等机制来发挥抗肿瘤作用,鉴于前列腺癌细胞^[35]也受此类通路影响,可将此通路作为后续研究石斛属生物碱抗前列腺癌细胞的一个方向;(5)可深入探讨石斛属生物碱与化疗药物在不同肿瘤疾病中的协同作用,以开发更为有效的联合治疗方案,提高治疗效果并减少不良反应。综上所述,通过解决上述问题,将能够更全面地了解石斛属生物碱的抗肿瘤活性及其作用机制,为石斛资源在抗肿瘤领域的进一步开发及临床应用奠定坚实基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴琼, 柴艺汇, 刘春艳, 等. 石斛化学成分和药理作用研究进展 [J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(5): 99-103.
Wu Q, Chai Y H, Liu C Y, et al. Advances in chemical compounds and pharmacological effects of *Dendrobii caulis* [J]. J Guizhou Univ Tradit Chin Med, 2021, 43(5): 99-103.
- [2] Liu G Y, Tan L, Cheng L, et al. Dendrobine-type alkaloids and bibenzyl derivatives from *Dendrobium findlayanum* [J]. Fitoterapia, 2020, 142: 104497.
- [3] Yang D, Cheng Z Q, Hou B, et al. Two unusual dendrobine-type alkaloids from *Dendrobium findlayanum* [J]. Fitoterapia, 2020, 144: 104607.
- [4] 赵菊润, 王艺涵, 金艳, 等. 石斛属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2358-2372.
Zhao J R, Wang Y H, Jin Y, et al. Research advances in chemical constituents and pharmacological activities of *Dendrobium* plants [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(9): 2358-2372.
- [5] 李振坚, 王元成, 韩彬, 等. 石斛属植物生物碱成分研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3246-3254.
Li Z J, Wang Y C, Han B, et al. Research progress on constituents of alkaloids in plants from *Dendrobium* Sw [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(13): 3246-3254.
- [6] 刘宏栋, 潘玲玲, 周翔, 等. 兰科植物生物碱类化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 731-744.

- Liu H D, Pan L L, Zhou X, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of alkaloids in Orchidaceae plants [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(3): 731-744.
- [7] Feng S, Chen X M, Wang J F, et al. Th17 cells associated cytokines and cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(19): 4032-4040.
- [8] Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 629-661.
- [9] Kim Y R, Han A R, Kim J B, et al. Dendrobine inhibits γ -irradiation-induced cancer cell migration, invasion and metastasis in non-small cell lung cancer cells [J]. Biomedicines, 2021, 9(8): 954.
- [10] 王杰, 葛颖华, 周萃, 等. 鲜铁皮石斛提取物抗Lewis肺癌的机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(8): 953-957.
- Wang J, Ge Y H, Zhou C, et al. Study on the mechanism of extracts from fresh *Dendrobium candidum* against lewis lung cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2014, 31(8): 953-957.
- [11] Song T H, Chen X X, Lee C K, et al. Dendrobine targeting JNK stress signaling to sensitize chemotoxicity of cisplatin against non-small cell lung cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Phytomedicine, 2019, 53: 18-27.
- [12] 韦余, 安晓玲, 任明强, 等. 金钗石斛总生物碱脂质体对胃癌SGC-7901细胞的影响 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(22): 1730-1734, 1741.
- Wei Y, An X L, Ren M Q, et al. Effects of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids lipidosome on the proliferation, apoptosis and invasion of gastric cancer SGC-7901 cells [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2021, 28(22): 1730-1734, 1741.
- [13] 宋程. 石斛生物碱的鉴定、代谢谱分析及抗肿瘤活性研究 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2018.
- Song C. Alkaloids from *Caulis Dendrobii*: Identification, metabolic profiling analysis and anti-tumor activity [D]. Hefei: Anhui Agricultural University, 2018.
- [14] 韩震. 石斛对胃癌细胞增殖的影响及生物碱类化合物分析 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2018.
- Han Z. Effect of *Dendrobium* extracts on growing of gastric cancer cells and analysis of alkaloid compounds [D]. Hefei: Anhui Agricultural University, 2018.
- [15] 贺凯, 张丹, 李小芳, 等. 金钗石斛破壁粉对裸鼠人肝癌细胞HepG2移植瘤生长的抑制作用 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(22): 1865-1870.
- He K, Zhang D, Li X F, et al. Inhibitory effect of *Dendrobium nobile* lindl wall-broken powder on tumor growth of transplanted human liver cancer cell line HepG2 in nude mice [J]. Chin Pharm J, 2019, 54(22): 1865-1870.
- [16] 安欣, 任建武, 李虹阳, 等. 金钗石斛生物碱对mcf-7细胞线粒体凋亡通路研究 [J]. 江西农业大学学报, 2015, 37(5): 920-926.
- An X, Ren J W, Li H Y, et al. A study of the effect of dendrobine from *Dendrobium nobile* on MCF-7 cell apoptosis in mitochondrial pathway [J]. Acta Agric Univ Jiangxiensis, 2015, 37(5): 920-926.
- [17] 和磊, 罗婧, 王亚芸, 等. 金钗石斛脂溶性生物碱提取物诱导人结肠癌HT-29细胞凋亡 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(3): 170-174, 191.
- He L, Luo J, Wang Y Y, et al. Fat-soluble alkaloids extracted from *Dendrobium nobile* Lindl induced apoptosis of human colorectal cancer HT-29 cells [J]. Sci Technol Food Ind, 2017, 38(3): 170-174, 191.
- [18] 李贺月, 张尊胜, 王军. 石斛生物碱抑制宫颈癌细胞SiHa恶性生物学行为 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(7): 948-959.
- Li H Y, Zhang Z S, Wang J. *Dendrobium nobile* lindl. alkaloids inhibit the malignant biological behavior of cervical cancer SiHa cells [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2021, 37(7): 948-959.
- [19] Wang W Q, Liu X W, Guo X M, et al. Mitofusin-2 triggers cervical carcinoma cell hela apoptosis via mitochondrial pathway in mouse model [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(1): 69-81.
- [20] Meng J, Song X Y, Yan G L, et al. Dendrobine suppresses endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through upregulating microRNA miR-381-3p to decrease caspase-4 [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4452-4463.
- [21] Wang M M, Yu W P, Gao J, et al. MicroRNA-487a-3p functions as a new tumor suppressor in prostate cancer by targeting CCND1 [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2): 1588-1600.
- [22] Huang E Y, Chen X G, Zhang Q H. Effect of over-expressed miR-487A-3p on proliferation and invasion of renal cancer cells and its mechanism [J]. Int J Urol Nephrol, 2019, 39(2): 230-234.
- [23] Zhou J, Qie S Y, Fang H J, et al. MiR-487a-3p suppresses the malignant development of pancreatic cancer by targeting SMAD7 [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 116: 104489.
- [24] 金从国, 段林灿, 沈红梅, 等. 铁皮石斛对肺癌循环肿瘤细胞及细胞免疫功能的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(2): 23-26.
- Jin C G, Duan L C, Shen H M, et al. Effect of on the circulating tumor cells and immune function of lung cancer patients [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2022, 24(2):

- 23-26.
- [25] Liang J, Li H L, Chen J Q, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharides alleviate colon tumorigenesis via restoring intestinal barrier function and enhancing anti-tumor immune response [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104417.
- [26] Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17 (2): 93-115.
- [27] Prasad R, Rana N K, Koch B. *Dendrobium chrysanthum* ethanolic extract induces apoptosis via p53 up-regulation in HeLa cells and inhibits tumor progression in mice [J]. *J Complement Integr Med*, 2017, doi: 10.1515/jcim-2016-0070.
- [28] Amin A, Gali-Muhtasib H, Ocker M, et al. Overview of major classes of plant-derived anticancer drugs [J]. *Int J Biomed Sci*, 2009, 5(1): 1-11.
- [29] 王皓南, 范晶, 余坤子, 等. 霍山石斛多糖的结构分析、生物活性研究进展及与不同种间多糖成分差异性分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 5044-5056.
- Progress on structural analysis and bioactivity of polysaccharides of *Dendrobium huoshanense* and analysis of differences in polysaccharide composition between different species [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(15): 5044-5056.
- [30] Ci R, Zhang K, Zhu A, et al. Dendrobine attenuates isoniazid- and rifampicin-induced liver injury by inhibiting miR-295-5p [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39 (12): 1671-1680.
- [31] 陈玉凤, 孔亚坤, 李江雁, 等. 石斛碱通过 miR-499-5p 调控糖尿病肾病系膜细胞增殖、上皮间质转化和纤维化 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(2): 211-215.
- Chen Y F, Kong Y K, Li J Y, et al. Dendrobine regulates mesangial cell proliferation, epithelial mesangial transformation and fibrosis in diabetic nephropathy through miR-499-5p [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39 (2): 211-215.
- [32] 樊小宝, 丁通, 孙燕, 等. 石斛碱对糖尿病肾病大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及足细胞功能障碍的影响 [J]. *河北医药*, 2021, 43(11): 1631-1634, 1639.
- Fan X B, Ding T, Sun Y, et al. Effects of dendrobine on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and podocyte dysfunction in rats with diabetes nephropathy [J]. *Hebei Med J*, 2021, 43 (11): 1631-1634, 1639.
- [33] Luo Y, Liu G H, Hou P F. Synergism effect of dendrobine on cisplatin in treatment of H1299 by modulating the balance of treg/Th₁₇ [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(1): 105-112.
- [34] Wang P, Chen X, Wang H, et al. Four new picrotoxane-type sesquiterpenes from *Dendrobium nobile* lindl [J]. *Front Chem*, 2019, 7: 812.
- [35] Wang Y, Guo Y B, Lu Y Y, et al. The effects of endosulfan on cell migration and invasion in prostate cancer cells via the KCNQ1OT1/miR-137-3p/PTP4A3 axis [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 845: 157252.

[责任编辑 刘东博]