

苦参碱类生物碱抗肉瘤药理作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱类生物碱(苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱)可通过下调肉瘤细胞表达各种细胞生长因子(如血管内皮生长因子等), 阻滞血管新生, 间接抑制肉瘤生长; 还能直接抑制肉瘤细胞增殖并促进其凋亡, 产生抗肉瘤作用。苦参碱类生物碱还可通过下调P-糖蛋白、肺耐药蛋白、DNA拓扑异构酶的过度表达, 解除肉瘤细胞的多药耐药性, 提高其对化疗药的敏感性。

关键词: 苦参碱类生物碱; 苦参碱; 氧化苦参碱; 槐果碱; 槐定碱; 肉瘤

中图分类号: R285 文献标志码: 文章编号: 1674-6376(2018)11-2117-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.036

Research advances on anti-sarcoma effects of matrine-type alkaloids

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Matrine-type alkaloids (matrine, oxymatrine, sophocarpine, sophoridine) can indirectly inhibit sarcoma growth and angiogenesis by down-regulating the expression of cellular growth factors (eg. vascular endothelial growth factor) of sarcoma cells. Also, matrine-type alkaloids can directly inhibit proliferation and increase apoptosis of sarcoma cells to exert anti-sarcoma effects. By down-regulating the overexpression of P-glycoprotein, lung resistance protein, and DNA topoisomerase, matrine-type alkaloids relieve multi-drug resistance of sarcoma cells to enhance its sensitivity to chemotherapeutics.

Key words: matrine-type alkaloids; matrine; oxymatrine; sophocarpine; sophoridine; sarcoma

肉瘤是指从间叶组织发生的恶性肿瘤, 恶性程度高, 约占恶性肿瘤的1%。肉瘤患者的平均生存期5~6年, 但中晚期的一般在1年左右。有效治疗手段不多, 一般首选手术, 也可采用放疗、化疗、热疗, 但大多敏感性不高, 目前临床上尚无理想的抗肉瘤化疗药。

苦参碱类生物碱包括苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、槐定碱(sophoridine), 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, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1-10]。苦参碱类生物碱在中毒剂量时常伤害肝、肾、肺和脑等器官, 其中神经毒作用尤为突出, 可使动物表现出不安、躁动、痉挛性抽搐等兴奋症状, 最

后因呼吸困难而死。目前已知在苦参碱类生物碱中槐定碱是中枢神经毒性最强的^[11]。苦参碱类生物碱具有广谱的抗肿瘤作用, 本文就其抗肉瘤作用进行综述, 以期临床开发苦参碱类生物碱抗肉瘤新适应症提供参考。

1 抗小鼠S180肉瘤作用

1.1 苦参碱

李先荣等^[12]报道ip苦参碱75 mg/kg、氧化苦参碱375 mg/kg或槐果碱39 mg/kg对小鼠移植性肉瘤S180生长的抑制率均在35%以上。李航森等^[13]报道给S180肉瘤小鼠连续16 d, 隔日1次ip苦参碱50 mg/kg或苦参碱脂质体25、50、100 mg/kg, 瘤质量增长抑制率分别为32.14%、23.21%、54.91%和35.71%, 其中苦参碱脂质体50 mg/kg组抑制S180生长作用明显高于同剂量的苦参碱, 且能增加胸腺和脾脏质量, 而50 mg/kg苦参碱组仅能增加胸腺质

收稿日期: 2018-07-09

第一作者: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

量。史焱^[14]也报道 ip 苦参碱 50 mg/kg 对小鼠 S180 肉瘤生长的抑制率为 32.4%，并能提高荷瘤小鼠的生存质量；光镜下可见苦参碱能诱导 S180 肉瘤细胞凋亡，且凋亡细胞周围未见炎症反应；电镜下可见肿瘤细胞体积缩小，细胞肿胀、出现空泡现象、核轻度固缩、聚集在核膜下；免疫组织化学显示 Bcl-2 表达降低。与环磷酰胺合用，以上作用均被增强。孙萍^[15]采用完全相同的方法重复实验，50 mg/kg 苦参碱对 S180 肉瘤生长的抑制率为 34.7%，光镜可见肿瘤间质中新生毛细血管密度由对照组的 8~12 个降低为 5~8 个；免疫组织化学可见血管内皮生长因子阳性表达和微血管密度均明显降低。与环磷酰胺合用以上作用也均被增强。梁永钜等报道^[16]给腹腔接种 S180 细胞 6 d 的小鼠 ip 吗特灵注射液（系苦参碱和氧化苦参碱混合物）60 mg/kg，与给药后 2、4、8、24、48 h 取腹水中 S180 细胞进行细胞周期动力学研究，发现吗特灵注射液可抑制 S180 细胞进入 S 期，从而使细胞周期滞留在 G₁ 期，又可促进 G₂ 期细胞进入 M 期，即提高有丝分裂指数。这些作用以给药后 4 h 达到最大，且吗特灵注射液抗 S180 肉瘤作用持续时间较秋水仙碱短。

苦参碱也能促进多药耐药的 S180 肉瘤细胞凋亡。山东省中医药研究院的李贵海团队^[17-22]给小鼠腹腔接种耐顺铂、环磷酰胺和 5-氟尿嘧啶的 S180 肉瘤细胞后，次日开始连续 4 周 ig 100 mg/kg 的苦参碱、氧化苦参碱、粉防己碱或盐酸小檗碱并继续用上述化疗药诱导耐药，发现苦参碱能促进这种多药耐药 S180 细胞凋亡，凋亡促进率高达 301%，也能促进凋亡因子 Fas(CD95)、Trail 表达，表达促进率分别为 405% 和 341%，并能抑制耐药细胞的黏附分子 CD54、P-糖蛋白、肺耐药蛋白、DNA 拓扑异构酶 II 的过度表达，抑制率分别为 92%、78%、84%、65%，苦参碱是这 4 种药物中抗耐药 S180 细胞作用最强的，粉防己碱次之，而盐酸小檗碱和氧化苦参碱在 100 mg/kg 剂量时抗耐药 S180 细胞作用甚弱。他们又 ig 2 个剂量苦参碱（50、100 mg/kg，共用 4 周或 10 d）进行重复实验，上述的抗耐药 S180 肉瘤作用的指标都得到证实，且 100 mg/kg 剂量组的上述各项指标均优于 50 mg/kg 剂量组，说明苦参碱可通过抑制耐药 S180 肉瘤细胞的耐药基因 P-糖蛋白、肺耐药蛋白、DNA 拓扑异构酶 II 过度表达，逆转肿瘤多药耐药的化疗抗性，促进肿瘤细胞凋亡。

1.2 氧化苦参碱

李先荣等^[12]报道 ip 氧化苦参碱 375 mg/kg，对

小鼠移植性 S180 实体瘤生长的抑制率在 35% 以上，对腹水型 S180 小鼠的生命有显著延长作用，延长率为 68.2%，与丝裂霉素相当。孔庆志等^[23]报道在给小鼠皮下接种 S180 肉瘤当天开始 ip 氧化苦参碱 75、150、300 mg/kg 连续 10 d，对 S180 肉瘤增重的抑制率分别为 12.1%、20.48%、31.36%，呈量效关系。在抑制瘤体生长的同时也剂量相关地下调瘤体内微血管密度、血管内皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子的表达。

梁冰等^[24]报道给 S180 荷瘤小鼠 ig 氧化苦参碱 50 mg/kg 连续 10 d，能使低剂量（10 mg/kg）环磷酰胺组的肉瘤增重的抑制率由 39% 明显增效至 60%，接近单用 20 mg/kg 环磷酰胺组的 64%，并能对抗环磷酰胺的胸腺指数下降作用；ig 氧化苦参碱 50、100 mg/kg 还能对抗 100 mg/kg 环磷酰胺致正常小鼠白细胞数减少和丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶活性升高，显示出氧化苦参碱对环磷酰胺抗肿瘤具有增效减毒作用。

李贵海等^[17-18]报道了 2 次试验 ig 氧化苦参碱 100 mg/kg 对小鼠 S180 肉瘤细胞获得性多药耐药生物相关因子过度表达的影响。1 次试验的结果是：抑制耐药细胞的 P-糖蛋白、肺耐药蛋白、DNA 拓扑异构酶 II 过度表达的抑制率分别为 40.83%、68.40%、19.63%，对耐药细胞凋亡和耐药细胞凋亡因子 Fas、Trail 表达的促进率分别为 12.56%、9.70%、16.52%；另一次试验结果是：抑制耐药细胞的 P-糖蛋白、肺耐药蛋白、DNA 拓扑异构酶 II 过度表达的抑制率分别为 6.61%、34.91%、17.29%，对耐药细胞 CD54 的表达抑制率为 12.67%；对耐药细胞凋亡和耐药细胞凋亡因子 Fas 表达的促进率分别为 6.92%、8.25%，说明氧化苦参碱抗耐药 S180 肉瘤的作用远不如同剂量苦参碱，可是氧化苦参碱的毒性是苦参碱的 1/5^[11]，因此还应该采用 ig 氧化苦参碱 500 mg/kg 与 100 mg/kg 苦参碱进行等毒剂量的比较。

1.3 槐果碱

李先荣等^[12]报道 ip 槐果碱 39 mg/kg，对小鼠移植性 S180 肉瘤细胞生长的抑制率，与等毒剂量苦参碱、氧化苦参碱大致相同，均在 35% 以上。李雪梅等报道^[25]给荷 S180 实体瘤小鼠，ip 槐果碱 30、60 mg/kg 或 ig 槐果碱 60 mg/kg 连续 9 d，对瘤质量增长抑制率分别为 27%、38%、31%，im 或 sc 槐果碱 50 mg/kg 连续 9 d 对瘤质量增长的抑制率分别为 39% 和 33%；ip 槐果碱 25 mg/kg 连续 7 d，可使腹水型 S180 肉瘤小鼠的生命延长 26%。如果 ip 槐果碱 30

mg/kg连续4 d,可使腹水中的S180肉瘤细胞的核分裂指数降至48%,电镜可见肉瘤细胞膜表面微绒毛减少,线粒体不同程度肿胀、崩溃,甚至形成空泡、溶酶体增多、核糖体减少;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,但与对照组比较无统计学差异。

1.4 槐定碱

李雪梅等报道^[26]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,但与对照组比较无统计学差异。

2 抗其他鼠肉瘤

2.1 苦参碱

李航森等^[13]报道给皮下接种艾氏实体型肉瘤小鼠,隔日1次ip苦参碱50 mg/kg或苦参碱脂质体50 mg/kg,连续16 d,肉瘤质量增长抑制率分别为50%和71.35%,并都能增加荷瘤小鼠的胸腺和脾脏质量。

2.2 氧化苦参碱

给荷艾氏腹水型肉瘤小鼠,ip氧化苦参碱375 mg/kg连续10 d,能使荷瘤小鼠生命延长128.9%^[12]。袁荣等^[27]报道给荷艾氏实体型肉瘤小鼠连续13 d,ig氧化苦参碱100 mg/kg,本身无抗肿瘤作用,但可使环磷酰胺抑瘤作用由86.5%提高到92.8%,并经实验发现氧化苦参碱是肝微粒体细胞色素P450诱导剂,通过上调荷瘤小鼠肝脏细胞色素P450表达,促进无活性的环磷酰胺在肝脏转化成有活性的环磷酰胺烷化物,产生增强环磷酰胺抗艾氏肉瘤作用。但给皮下接种小鼠S37肉瘤小鼠连续10 d,ip氧化苦参碱10~60 mg/kg,并无抑制小鼠体内S37肉瘤质量增长作用^[28]。笔者以为可能与剂量太小有关。

2.3 槐果碱

李雪梅等报道^[25]给荷S37肉瘤小鼠ig槐果碱40 mg/kg连续9 d,可显著抑制S37肉瘤质量增长,抑制率为32%;给荷实体型瓦克肉瘤256(W256)大鼠ig槐果碱40 mg/kg连续9 d或瘤组织直接注射槐果碱60 mg/kg连续6 d,瘤生长抑制率分别为27%和20%;给腹水型W256大鼠ip槐果碱30、60 mg/kg连续6 d,荷瘤大鼠的生命延长率分别达到36%和55%;对荷淋巴瘤Lio 1小鼠ig槐果碱60 mg/kg连续13 d,对Lio 1肉瘤质量增长的抑制率达到56%,

但对腹水型Lio 1淋巴瘤小鼠的生命延长率仅为21%,这可能与槐果碱ig后在腹水中分布不够多有关,因为ig同剂量的槐果碱对荷艾氏腹水型肉瘤小鼠的生命完全无延长作用,但ip槐果碱25 mg/kg生命延长率可达到50%,并可显著减少腹水中艾氏肉瘤细胞总数和浓度。体外实验发现槐果碱可使艾氏肉瘤细胞肿胀变形,细胞核固缩、溶解甚至消失,这种变化可随着槐果碱浓度降低而减轻。

蔡锡麟^[29]报道槐果碱60、120 mg/kg剂量能使艾氏腹水型肉瘤细胞核糖核酸含量分别下降7%和9%,脱氧核糖核酸含量分别下降20%和30%,阻滞³H-胸腺嘧啶核苷掺入肉瘤细胞脱氧核糖核酸的抑制率分别为21%和34%。

2.4 槐定碱

李雪梅等^[26]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%和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 h和59 h。体外实验发现槐定碱浓度(625、3 215、6 250 mg/L)相关地抑制DNA拓扑异构酶I介导的DNA解旋及断裂反应,但不抑制DNA拓扑异构酶II的反应,提示DNA拓扑异构酶I是槐定碱抗肿瘤的直接作用靶点^[30]。

严继贵等^[31]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,肉瘤组织环氧化酶-2、血管内皮生长因子表达下调。

3 体外抗人骨肉瘤作用

3.1 苦参碱

许维丹等^[32]报道苦参碱在0.5~2.5 g/L或顺铂在5~25 mg/L时都能浓度相关地抑制人骨肉瘤MG-63细胞增殖,苦参碱浓度在低于1 g/L时与上述浓度顺铂联用,会相互拮抗对MG-63细胞增殖的抑制作用,只有当浓度大于1.5 g/L时与顺铂联用才会产生抑制增殖的相加作用。顺铂以20 mg/L浓度作用于MG-63细胞48 h,增殖抑制率为86.7%,但顺铂在低浓度(5 mg/L)与2 g/L的苦参碱联用48 h增殖抑制率达到92.6%,因此苦参碱与顺铂联用不仅

可以增强抗MG-63骨肉瘤作用,还可以避免顺铂的毒副作用产生。

郑安祥等^[33]报道苦参碱0.25~1.25 g/L对人骨肉瘤MG-63细胞增殖呈浓度和时间相关的抑制作用,24、48、72 h的半数增殖抑制浓度(IC₅₀)分别为2.67、1.21、0.44 g/L,使MG-63细胞周期滞留在G₀/G₁期,S期和G₂/M期细胞减少,并可见低G₁期细胞和凋亡峰出现,凋亡细胞比例随着苦参碱浓度升高而提高,电镜下可见典型的凋亡细胞,表现为细胞皱缩、胞膜结构保持完整、胞核固缩、染色质浓缩边集、形成新月形胞核、胞浆空泡化明显、细胞表面有较多浓缩的胞质突起。

李国慧等^[34-36]报道苦参碱作用于MG-63细胞48、72 h的抑制增殖的IC₅₀分别为1.019 g/L和0.71 g/L,使细胞周期滞留在G₀/G₁期,在G₀/G₁期前面出现凋亡峰;电镜下可见细胞凋亡形态并认为苦参碱是通过促进MG-63细胞半胱天冬酶-3的基因和蛋白表达,抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡。可是李康华等^[37]报道苦参碱在1、2、5 g/L的高浓度时也浓度相关地抑制MG-63细胞增殖,但MG-63细胞周期却滞留在S期而G₂/M期细胞减少。

尚剑等^[38]报道苦参碱在0.5、1、1.5 g/L时浓度和时间相关地抑制MG-63细胞增殖,但使细胞周期滞留在G₂期并促进细胞凋亡,认为苦参碱是通过下调半胱天冬酶-3,-8,-9的表达抑制人骨肉瘤MG-63细胞增殖。他们还发现1 g/L苦参碱能显著增强5 mg/L顺铂对MG-63细胞增殖的抑制作用,不显著增强10、20 mg/L顺铂对增殖的抑制作用。

严小明等^[39]报道苦参碱0.25、2.5 g/L能浓度和时间相关地抑制人骨肉瘤Saos-2细胞增殖,并认为是通过抑制信号转导和转录激活因子(STAT3)活化,下调人骨肉瘤Saos-2细胞的存活素基因和蛋白表达,产生抑制肉瘤细胞增殖作用。

3.2 氧化苦参碱

张立明等^[40]报道氧化苦参碱在1.77、3.55、5.32 mmol/L浓度时对人骨肉瘤OS732细胞增殖的抑制率分别为16.4%、29.0%和47.0%,凋亡率分别为11.8%、18.6%和27.7%,呈量效关系;光镜下可见细胞凋亡形态,DNA凝胶电泳呈现DNA梯形图谱。

4 苦参碱抗人横纹肌肉瘤作用

薛天阳研究团队^[41-44]报道了苦参碱体外抗人横纹肌肉瘤RD细胞作用:苦参碱在0.5、1、1.5、2 g/L时浓度相关地抑制RD细胞增殖,并诱导细胞凋亡,苦参碱浓度在2 g/L作用于RD细胞24 h时的细胞

增殖抑制率和凋亡率分别为(50.49±0.08)%和(39.43±0.49)%,并能上调半胱天冬酶-3和Fas基因表达,下调存活素和细胞周期蛋白D1的基因表达,认为苦参碱是通过下调细胞外信号调节激酶1/2的基因和蛋白表达,抑制细胞外信号调节激酶1/2的磷酸化,抑制RD细胞增殖和促进凋亡。

张松等^[45-46]采用3-甲基胆蒽和秋水仙素诱导人胚胎肌肉细胞产生的肉瘤MS0812细胞进行苦参碱的体外抗肉瘤作用:发现苦参碱在0.2~1 g/L时浓度和时间相关地抑制MS0812细胞增殖和促进细胞凋亡,DNA凝胶电泳观察到发生凋亡时出现阶梯状条带,流式细胞仪检测可见苦参碱使MS0812细胞周期滞留在G₀/G₁期,S期细胞比例下降及低G₁期细胞出现,并形成亚二倍体凋亡峰。

5 结语

肉瘤之所以生长快且易转移,与瘤内血管丰富有关,因此抑制血管新生是抗肉瘤的一个重要靶点。可是目前有关苦参碱类生物碱抗肉瘤血管新生的研究论文很少,仅见于苦参碱^[15]和氧化苦参碱^[23]抑制S180肉瘤内的血管新生、血管内皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子表达。

苦参碱也能抑制肺腺癌A549细胞条件培养基(内含肿瘤细胞分泌的各种细胞生长因子)诱导人脐静脉内皮细胞增殖和迁移^[47];抑制缺氧时胶质瘤C6细胞增殖同时下调血管内皮生长因子表达,上调金属蛋白酶组织抑制因子-3表达^[48]。王兵等^[49-50]报道,氧化苦参碱在体外抑制人肺腺癌SPC-A-1细胞、人低分化胃癌MKN-45细胞、人肝癌SMMC-7721细胞增殖后的细胞条件培养液诱导小牛主动脉内皮细胞增殖,如在小牛主动脉内皮细胞与上述癌细胞培养液和氧化苦参碱同时混合培养,氧化苦参碱对血管内皮细胞增殖的抑制作用更强,并认为氧化苦参碱能抑制多种肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子及下调增殖期血管内皮细胞相关生长因子受体表达。最近的研究显示苦参碱对神经胶质瘤U87细胞增殖和侵袭也有抑制作用^[51],氧化苦参碱通过对TGF-β1诱导的PANC-1细胞Smad3/Gli1通路相关因子表达的影响,有抗胰腺癌的作用^[52],表明苦参碱类生物碱的抗癌潜力。

因此苦参碱类生物碱(苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱)可通过下调肉瘤细胞表达各种细胞生长因子(如血管内皮细胞生长因子等),阻滞血管新生,间接抑制肉瘤生长。苦参碱类生物碱还能直

接抑制肉瘤细胞增殖并促进其凋亡,产生抗肉瘤作用。苦参碱类生物碱还可通过下调P-糖蛋白、肺耐药蛋白、DNA拓扑异构酶的过度表达,解除肉瘤细胞的多药耐药性,提高其对化疗药的敏感性。

可见苦参碱类生物碱抗肉瘤的机制是多方面的,以后需要进行更深入的研究,以开发抗肿瘤新药。

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.槐定碱、氧化槐定碱、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.
- [8] 张明发,沈雅琴.槐果碱类生物碱和槐胺碱抗炎和免疫抑制作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(7):1111-1115.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 李先荣,刘德宽,张 巍,等.苦参生物碱抗小鼠移植性肿瘤的实验研究[J].中西医结合研究资料,1984,(26):6-7.
- [13] 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.
- [14] 史 焱.苦参碱诱导S180肉瘤小鼠肿瘤细胞凋亡的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2007.
- [15] 沈 萍.苦参碱对S180肉瘤小鼠肿瘤血管形成抑制作用的研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2008.
- [16] 梁永钜,潘启超.吗特灵注射液对细胞周期动力学的影响[J].癌症,1995,14(6):411-413.
- [17] 李贵海,潘成业,孙付军,等.中药生物碱逆转小鼠S180肉瘤细胞获得性多药耐药相关生物因子的过度表达[J].中国中药杂志,2005,30(23):1844-1847.
- [18] 李贵海,潘成业,孙付军,等.不同生物碱对小鼠S180肉瘤细胞获得性多药耐药相关生物因子表达的干预[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(8):585-588.
- [19] 李贵海,孙付军,王 宁,等.苦参碱干预获得性多药耐药小鼠S180肿瘤细胞相关生物因子P170过度表达与细胞凋亡的相关性[J].中药材,2005,28(4):310-312.
- [20] 孙付军,王 宁,李贵海,等.苦参碱对获得性多药耐药小鼠S180肿瘤细胞基因表达产物P170、LRP及TOPO II表达的影响[J].中药材,2004,27(11):838-840.
- [21] 李贵海,王 玫,孙付军,等.苦参碱逆转小鼠S180肿瘤细胞获得性多药耐药基因相关表达产物过度表达的研究[J].中药材,2006,29(1):40-42.
- [22] 李宏建,李贵海,孙付军,等.苦参碱对肿瘤细胞获得性多药耐药的逆转作用[J].中国医院药学杂志,2005,25(5):389-391.
- [23] 孔庆志,黄 涛,黄冬生,等.苦参素对小鼠移植性S180肉瘤血管形成的抑制作用[J].中国药师,2003,6(12):769-771.
- [24] 梁 冰,李淑芳,王 骁,等.氧化苦参碱对环磷酰胺增效减毒作用[J].中华中医药杂志,2012,27(7):1901-1904.
- [25] 李雪梅,李兰珍,陈绍励,等.槐果碱对动物肿瘤的抑制作用[J].中国药理学报,1984,5(2):125-130.
- [26] 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.
- [27] 袁 霖,吕式琪,姚 娴.氧化苦参碱对环磷酰胺抗癌活性和毒性的影响[J].药学报,1987,22(4):245-249.
- [28] 胡雅妮,王四旺,谢艳华,等.苦参素抗肿瘤作用研究[J].辽宁中医学院学报,2003,5(1):3-4.
- [29] 蔡锡麟.槐果碱对癌细胞核酸的含量及³H-胸腺嘧啶核苷掺入脱氧核糖核酸影响的研究[J].核技术,1981,(4):62.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 许维丹,高 贇,邵喜英,等.苦参碱和顺铂联合应用对人骨肉瘤细胞株MG-63增殖抑制作用的研究[J].肿瘤学杂志,2009,15(5):420-422.
- [33] 郑安祥,陈 杰,陶惠民.苦参碱抑制人骨肉瘤MG-63细胞增殖和诱导凋亡的体外实验研究[J].实用肿瘤杂志,2005,20(6):516-519.
- [34] 李国慧,刘瑞花,李贵霞,等.苦参碱抑制人骨肉瘤细胞MG63增殖的实验研究[J].河北医科大学学报,2014,35(2):162-165.
- [35] 李国慧,刘瑞花,李贵霞,等.苦参碱抑制人骨肉瘤细胞MG63凋亡影响的实验研究[J].河北医科大学学报,2014,35(1):53-55.
- [36] 李国慧,张剑霄,黄 慧,等.苦参碱体外促进肿瘤细胞凋亡的实验研究[J].疑难病杂志,2014,13(6):619-621,661.

- [37] 李康华, 李国军, 龙海涛, 等. 苦参碱对人骨肉瘤细胞系 MG-63 体外活性的影响 [J]. 医学临床研究, 2008, 25 (12): 2147-2149.
- [38] 尚 剑, 何 礼, 戴佳伊, 等. 苦参碱对骨肉瘤 MG63 细胞凋亡及 Caspase 蛋白表达的影响 [J]. 中医药学报, 2013, 41(4): 48-52.
- [39] 严小明, 连福明, 林智勤, 等. 苦参碱通过下调 STAT3 信号通路抑制骨肉瘤 Saos-2 细胞增殖的实验研究 [J]. 西部医学, 2015, 27(9): 1286-1289.
- [40] 张立明, 郑传莉. 氧化苦参碱诱导骨肉瘤细胞凋亡的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3049-3050.
- [41] 李 艳, 薛天阳, 许 伟, 等. 苦参碱对人横纹肌肉瘤 RD 细胞增殖凋亡的影响及其作用机制 [J]. 求医问药: 下半月, 2012, 10(7): 295-296.
- [42] 郭 雷, 薛天阳, 许 伟, 等. 苦参碱对人横纹肌肉瘤 RD 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14 (10): 780-784.
- [43] 阮梦然, 薛天阳, 许 伟. 苦参碱对人横纹肌肉瘤 RD 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2012, 17(6): 263-266.
- [44] 阮梦然, 薛天阳, 薛 洁, 等. 苦参碱对人横纹肌肉瘤 RD 细胞 MAPK/ERK 信号通路的影响 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(24): 3692-3694.
- [45] 张 松, 杨立业, 李 雪, 等. 苦参碱对人突变肉瘤细胞系 MS0812 的研制增殖和诱导凋亡体外实验 [J]. 中国药师, 2012, 15(6): 764-766.
- [46] 张 松. 人胚胎肌肉组织来源的随机恶性转化细胞系的生物学特性 [D]. 汕头: 汕头大学, 2008.
- [47] 卢进昌, 罗 强, 程 萍, 等. 苦参碱和 MAPK/ERK 信号通路在抑制肺癌细胞诱导人脐静脉内皮细胞增殖和迁移中的作用 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(7): 747-752.
- [48] 孔珊珊, 张淑君, 姚 婕, 等. 苦参碱对胶质瘤 C6 细胞血管生成相关因子的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(7): 646-649.
- [49] 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.
- [50] 王 兵, 王国俊, 蔡 雄, 等. 氧化苦参碱抑制肝癌细胞诱导血管内皮细胞增殖作用的研究 [J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(7): 707-709.
- [51] 周 剑, 曹爱玲, 舒诚荣. 苦参碱对神经胶质瘤 U87 细胞增殖和侵袭的抑制作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1184-1187.
- [52] 李嫚华, 许 威, 张 青, 等. 氧化苦参碱对 TGF- β 1 诱导的 PANC-1 细胞 Smad3/Gli1 通路相关因子表达的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5200-5205.