

- oxide synthesis [J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(1): 1-4.
- [24] Bassett M H, White P C, Rainey W E, et al. The regulation of aldosterone synthase expression [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 217: 67-74.
- [25] Vasani R S, Evans J C, Larson M G, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons [J]. *New Eng J Med*, 2004, 351: 33-41.
- [26] Gong L Y, Zheng Z. The effect of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on preventing left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Hypertension* (高血压杂志), 2003, 11: 257-259.
- [27] Tang Z Z, Wang Q Q. Effects of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on myocardial type I and II and cardiac aldosterone in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Chin Pract Med* (中华实用医学), 2002, 4(11): 25-28.
- [28] Zhan C Y, Huang Z Y. The inhibition of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on myocardial aldosterone synthesis in spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Hyper tension* (高血压杂志), 2004, 12(6): 547-450.
- [29] Li J X, Yuan L X. The research about Baoxinkang for phylaxins and cure of excessive fibrosis of cardiac muscle via stress rats [J]. *Inf Tradit Chin Med* (中医药信息), 2003, 20(3): 53-55.
- [30] Zhang Y X, Wang X G. Reverse left ventricular hypertrophy by Ginseng cordial dropping pill [J]. *Chin J Pract Chin Mod Med* (实用中医药杂志), 2003, 3(16): 121-124.
- [31] Cai H, Hu W Y. Mechanism of *Cornu Cervi* Oral Liquid in reversing myocardial fibrosis in rats with congestive heart failure [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2002, 3(19): 199-203.
- [32] Zhou Y C, Zhao F L. Effect of Kaixin Capsule in reconstructing the collagen of non-infarct region of left ventricle in rats after myocardial infarction [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2002, 3(19): 204-207.
- [33] Chen X Y, Zhang W D. Effect of compound Zhenwu Granules on neuroendocrine of chronic congestive heart failure patients [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care* (中国中西医结合急救杂志), 2002, 6(9): 317-320.
- [34] Duan K J, Guo L P. Clinical observation of effect of New Shengmai Tablet on chronic congestive heart failure [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med* (天津中医药), 2003, 2(20): 19-24.
- [35] Jessu P M. Aldosterone blockade and heart failure [J]. *New Eng J Med*, 2003, 348(14): 1380-1382.
- [36] Pitt B. Aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107(20): 2525,2527.

茄科植物糖苷生物碱的药物活性研究进展

李盛钰, 赵雪淞, 何大俊, 周义发*

(东北师范大学生命科学学院, 吉林 长春 130024)

摘要: 糖苷生物碱是某些植物(特别是茄科植物)产生的重要次生代谢产物。现在普遍认为,其主要功能是保护植物免受外界侵害。这类化合物对人和动物有毒性,但是当茄科植物作为药物应用时,糖苷生物碱便是有效成分。研究表明,糖苷生物碱具有潜在的抗肿瘤、抗病原微生物、抗寄生虫等药物活性。综述近年来茄科植物中糖苷生物碱的药物活性和毒性研究工作,并总结其作用机制。

关键词: 糖苷生物碱; 毒性; 生物活性

中图分类号: R284.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2007)01-0147-04

Advances in studies on pharmacology and toxicology of glycoalkaloids from plants of Solanaceae

LI Sheng-yu, ZHAO Xue-song, HE Da-jun, ZHOU Yi-fa

(School of Life Sciences, Northeast Normal University, Changchun 130024, China)

Key words: glycoalkaloids; toxicity; bioactivity

糖苷生物碱(glycoalkaloids)是一类重要的植物次生代谢产物,主要存在于茄科(Solanaceae)和百合科(Liliaceae)的某些植物中。植物产生糖苷生物碱主要是为了抵抗外界环境中微生物和动物的侵袭,所以糖苷生物碱对人和动物有一定的毒性;同时,糖苷生物碱具有很强的生理活性和药物活性,具有潜在的药用价值。笔者已经报道了糖苷生物碱的化学研究进展^[1],本文就茄科植物糖苷生物碱的药物活性及其毒性的研究进展进行综述。

1 糖苷生物碱的药理活性

茄科植物中的糖苷生物碱有多种药物活性,具有潜在的药用价值,现已有抗肿瘤、抗疟疾、抗病原微生物、降低血浆低密度脂蛋白(LDL)和降低胆固醇等几方面的报道。

1.1 抗肿瘤活性

1.1.1 对肿瘤细胞增殖的抑制作用: Friedman^[2]等采用MTT分析的方法,检测了马铃薯 *Solanum tuberosum* L. 中的2种糖苷生物碱 α-卡茄碱(α-chaconine)、α-茄碱(α-

收稿日期: 2006-05-25

基金项目: 吉林省科技发展计划资助项目(20040546)

作者简介: 李盛钰(1977—),男,吉林人,博士在读,从事天然药物化学及构效关系研究。

*通讯作者 周义发 Tel: (0431)85098131 E-mail: zhouyf383@nenu.edu.cn

solanine)及二者不同比例的混合物对Hela细胞、人肝癌HepG2细胞、人淋巴瘤U937细胞、人胃癌AGS和KATO III细胞以及人正常肝细胞增殖的抑制作用。结果表明在0.1~10 μg/mL(0.117~11.7 nmol/mL)内,两种成分对肿瘤细胞的抑制作用呈剂量依赖关系,两种成分以不同比例混合表现出一定的协同作用。糖苷生物碱对细胞的杀伤作用与糖苷生物碱的种类和肿瘤细胞系的类型有关。α-卡茄碱和α-茄碱的苷元部分相同,只是糖链部分不同,但α-卡茄碱作用强于α-茄碱,说明糖链部分与抗肿瘤作用关系密切。另外,糖苷生物碱对正常细胞的杀伤作用比肿瘤细胞弱,说明其对肿瘤细胞的杀伤有一定的选择性。Son等^[3]研究了龙葵*S. nigrum* L.成熟果实乙醇提取物(主要含糖苷生物碱)对人胸腺癌细胞MCF-7的作用。结果表明MCF-7细胞的增殖能力被明显抑制;MTT和台盼蓝染色分析表明该提取物有明显的细胞毒作用,并且其抑制细胞生长具有剂量依赖性和时间依赖性。

1.1.2 影响细胞周期和诱导肿瘤细胞凋亡;Kou等^[14]研究了从茄属植物黄茄*S. incanum* L.中分离的α-澳洲茄边碱对人肝癌细胞Hep3B的抑制作用。通过对α-澳洲茄边碱处理过的Hep3B细胞的形态变化、DNA水平、基因表达等方面的研究,探讨了α-澳洲茄边碱的抗癌作用机制。α-澳洲茄边碱处理后的Hep3B细胞发生了染色质收缩,DNA片段化和sub-G₁期峰的变化,这表明α-澳洲茄边碱能诱导细胞凋亡。而Hep3B细胞的最大死亡率出现在α-澳洲茄边碱加入后的2h,当延长作用时间后,死亡率不再增加,说明α-澳洲茄边碱诱导凋亡是不可逆的。为了确定细胞在不同细胞周期对α-澳洲茄边碱诱导凋亡作用的敏感性,Hep3B细胞被环孢霉素A(cyclosporin A)、秋水仙碱(colchicine)和染料木黄酮(genistein)分别限定在G₀/G₁、M和G₂/M期,接着用α-澳洲茄边碱处理细胞,结果表明细胞处于G₂/M期时对α-澳洲茄边碱的诱导凋亡作用相对敏感。另外,α-澳洲茄边碱处理后的Hep3B细胞能提高肿瘤坏死因子受体(TNFR)I和II表达,说明TNFR I和II与α-澳洲茄边碱诱导凋亡的机制有关。

为了研究α-澳洲茄边碱的糖链部分在诱导细胞凋亡中的作用,Chang等^[15]比较了α-澳洲茄边碱、β₂-澳洲茄边碱(khasianine)和茄加定(solasodine)诱导人肝癌细胞Hep3B凋亡作用的差异。流式细胞分析结果显示,只有α-澳洲茄边碱能诱导细胞产生具有细胞凋亡特征的“sub-G₁”峰,这表明2'位的鼠李糖部分在α-澳洲茄边碱诱导细胞凋亡中起着至关重要的作用。这可能因为在α-澳洲茄边碱的分子模型中,2'位的鼠李糖更靠近甾体苷元的刚性结构,能改变糖苷键的双面角。另外,这3种糖链部分结构不同的糖苷生物碱对TNFR I和II表达的调节作用差异显著,表明糖链部分可能改变了糖苷生物碱与受体的专一性结合。

1.2 作为抗疟疾疫苗的免疫佐剂:通常可溶性或亚单位的蛋白质疫苗是不能产生抗原特异性免疫反应的,这需要疫苗与相应的免疫佐剂相连来增强免疫原性。研究表明,用番茄碱作为免疫佐剂能够刺激并增强抗原特异性体液免疫和细

胞免疫反应,可用于抗疟疫苗。Sheik等^[16]使用动物体内模型研究了从番茄*Lycopersicon esculentum* Mill.中分离的番茄碱产生的细胞免疫反应,结果表明番茄碱不依赖淋巴结或脾巨噬细胞产生细胞毒性T细胞;同时,对可溶性蛋白疫苗的提呈也不依赖于胞质溶胶途径。不过,番茄碱特异性细胞免疫需要CD80和CD86的共同刺激。

Rajanathanan和Heal等^[17,8]研究发现,一种来源于*Plasmodium berghei*环孢子(CS)的9-mer蛋白质肽链抗疟疫苗与番茄碱形成分子聚合物后,在体外对免疫BALB/c鼠抗原特异性IFN-γ分泌物和细胞毒性T淋巴细胞活性与番茄碱-盐水对照鼠比较都明显增强。而且,与对照相比CS 9-mer-番茄碱复合物明显延迟红细胞感染的发作时间。这一结果证明了番茄碱通过免疫刺激增强了细胞免疫反应,特别是*Plasmodium berghei* CS 9-mer作为一种外源抗原通过主要组织相容性复合物I(MHC I)类分子到CD8⁺T细胞的表达来完成免疫反应,这与体外抗疟保护作用相一致。

1.3 抗病原微生物作用

1.3.1 增强机体免疫力和抗菌作用:马铃薯芽总糖苷生物碱粗提物(SE)、α-茄碱、α-卡茄碱及其结构修饰物(包括糖链的切割和苷元的修饰)能增强固有免疫系统抗微生物作用。α-茄碱、α-卡茄碱(0.03~0.3 mg/kg)及低剂量的SE(糖苷生物碱量为1%)能显著增强固有免疫系统的抑制细胞作用。鼠*po* SE或纯糖苷生物碱1~5 d,与对照组比较,能降低鼠脾脏和肝脏的微生物感染,提高其存活率。动物被单独或混合注射α-茄碱和α-卡茄碱能明显抗大剂量*S. typhimurium* SL1344菌的感染^[9]。

1.3.2 抗病毒作用:α-卡茄碱是马铃薯糖苷生物碱中最有效的抗单纯疱疹病毒(HSV)成分,其糖链部分在其与膜糖受体相互作用中起重要作用。一种亲水的含有茄属植物americanum水果粗提物或α-澳洲茄边碱的面霜局部使用可治疗带状疱疹病毒(HZV)、单纯疱疹病毒(HSV)和生殖器疱疹病毒(HGV),3~10 d治愈^[10]。

1.4 降低血浆低密度脂蛋白(LDL)和胆固醇作用:利用α-番茄碱在体外能与胆固醇结合形成不溶的复合物的性质,检测α-番茄碱是否能降低食物中胆固醇的吸收及血浆中胆固醇和三酸甘油酯的水平。用高脂肪、高胆固醇食物喂养仓鼠,并喂以0.05%~0.2% α-番茄碱。α-番茄碱能降低血浆中低密度脂蛋白水平,但不能降低高密度脂蛋白的水平。与对照组比较,α-番茄碱喂养组的仓鼠排泄的粪便中胆固醇和粪甾醇的量是对照组的4~5倍。并且,胆固醇排泄量与食入的α-番茄碱量相吻合,这说明α-番茄碱与胆固醇形成的复合物很难被血液吸收^[11]。

1.5 对血吸虫的中间宿主蜗牛的杀伤作用:茄属植物aculeastrum的浆果甲醇提取物具有明显的杀死血吸虫的中间宿主蜗牛的作用,杀死率为100%。液滴逆流色谱(DCCC)法分离其浆果甲醇提取物,得到4个馏份CB1~CB4,其中CB3和CB4富含甾体糖苷生物碱,CB3和CB4 20 μmol/L对蜗牛的杀死率为100%^[12]。

2 糖苷生物碱的药理活性机制

2.1 对生物膜的溶解和破坏作用:糖苷生物碱造成膜破裂是由于其与含有甾醇类成分的生物膜连接形成特殊的复合物,并引起膜的破裂。这种对膜的破坏作用与糖苷生物碱的糖链部分关系密切,且在真菌细胞、兔血红细胞、红甜菜细胞(redbeet cells)^[13]等得到证实。如 α -卡茄碱能引起含胆甾醇的脂质体膜溶解,而与之有共同糖苷配基,但糖链不同的 α -卡茄碱却无这种作用。Keukens等^[14]利用膜渗漏技术、结合实验、去垢剂提取、电子显微镜、核磁共振和模式膜法等方法研究 α -卡茄碱、 α -茄碱和 α -番茄碱3种糖苷生物碱与甾醇类成分的相互作用,验证了糖苷生物碱诱导膜破裂的分子基础。结果证明,平面环状结构和 β -连接的糖链是甾醇与糖苷生物碱作用最重要的部分,而 α -卡茄碱和 α -茄碱的5、6位的双键和10位的甲基也很重要。 α -卡茄碱和 α -茄碱具有高度协同的溶血作用,将二者增加和切除一个或多个单糖后,它们对于脂质体膜的渗透作用几乎丧失。这些现象说明了糖苷生物碱糖链和糖残基相互连接在破膜作用上的重要性。 α -卡茄碱与甾醇类形成的不被去垢剂提取的复合物是其与甾醇按1:1结合的,并形成管状单层磷脂膜结构,而 α -番茄碱与甾醇形成一个球状单层膜结构。基于此,糖苷生物碱能诱导膜破裂的分子模式是存在的。

为了研究糖苷生物碱对膜的破坏作用、对酶的抑制作用与糖苷配基结构的相关性,Roddick等^[15]对 α -澳洲茄边碱及其同分异构体 β -苦茄碱(β -solamarine)、茄碱(solanidine)和 α -卡茄碱(它们糖苷配基相同)以及 α -澳洲茄边碱的E、F环修饰物进行了膜破坏作用和酶抑制作用的分析。结果表明 α -澳洲茄边碱E环脱氢开环的结构在体外不与胆甾醇、豆甾醇、麦角甾醇连接,不能破坏PC/胆甾醇脂质体膜或哺乳动物细胞,不能抑制乙酰胆碱酯酶的活性,在溶血检测中与 α -澳洲茄边碱(α -solasonine)也没有协同作用。它的F环修饰物N-nitrosolamargine在体外没有抑制乙酰胆碱酯酶的活性,但在浓度 $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ 和pH 7时可溶解脂质体膜,pH增至8时溶解作用增强。N-nitrosolamargine和 α -澳洲茄边碱不能协同引起脂质体膜破裂。 β -苦茄碱在体外也无抑制乙酰胆碱酯酶活性,但在75~150 $\mu\text{mol/L}$ 下能破坏脂质体膜,其作用不如 α -澳洲茄边碱和 α -卡茄碱。 β -苦茄碱、 α -澳洲茄边碱和 α -茄碱在膜破坏作用中产生协同作用,三者各自表现为相似的溶血作用。

马铃薯糖苷生物碱 α -卡茄碱能破坏青蛙的胚胎。McWilliams等^[16]研究了叶酸类似物氨甲蝶呤和L-monapterin对于这种破坏作用的保护作用。利用整合到细胞膜上Di-4-ANEPPS作为荧光探针观察膜电位变化。结果显示氨甲蝶呤能降低 α -chaconine对膜的破坏作用,这种变化可能是由于氨甲蝶呤使膜的结构发生变化,阻止糖苷生物碱与膜的受体位点结合;而L-monapterin不能减弱糖苷生物碱的膜破坏作用。

α -卡茄碱(20 $\mu\text{mol/L}$)对人红细胞有溶解作用,0.5 mmol/L的6-磷酸葡萄糖(G6P)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)可以拮抗这种对于红细胞的溶解作用。二者抑制50%红细胞溶解的浓度为1 mol/L。而葡萄糖、1-磷酸葡萄糖、鼠李糖、半乳糖和6-磷酸半乳糖却无拮抗作用。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)有拮抗作用,但不如NADP强。在上述被检测的糖中,只有6-磷酸葡萄糖拮抗 α -茄碱的溶血作用。6-磷酸葡萄糖和NADP存在时或浓度大于5 mmol/L时,能够拮抗 α -卡茄碱对红甜菜根切片细胞膜的破坏作用(以液泡中色素-甜菜苷的损失为检测指标),NADP的作用要强于G6P。NADP(10 mmol/L)或G6P(50 mmol/L)不能拮抗 α -卡茄碱引起的PC/胆甾醇脂质体膜的溶解作用,也不能拮抗 α -卡茄碱或 α -茄碱对胆碱酯酶的抑制作用^[17]。

2.2 对胆碱酯酶的抑制作用:糖苷生物碱的致毒机制与有机磷农药相似,表现为对胆碱酯酶的抑制作用。这类化合物使胆碱能神经兴奋性增强,引起一系列中毒症状。从马铃薯块茎萌芽中提取的总糖苷生物碱对人胆碱酯酶的抑制作用强于糖苷生物碱单体(α -卡茄碱或 α -茄碱)及糖苷生物碱完全酸水解产物——糖苷配基。它们对人血胆碱酯酶的抑制率分别为63.08%、52.08%、41.15%和11.36%^[18]。

2.3 糖苷生物碱的协同作用:协同作用指两种或多种糖苷生物碱按一定比例混合,产生的作用比其中单一成分作用强。目前, α -卡茄碱和 α -茄碱两种糖苷生物碱协同作用报道最多。利用人工合成的脂质体膜第一次(1986年)发现了这两种成分的协同作用^[19]。接下来被各种生物膜结构和生物体系,如动、植物细胞、真菌等进一步证实^[20]。 α -卡茄碱和 α -茄碱对抑制神经传导酶——乙酰胆碱酯酶都有作用,但二者却无协同作用^[21]。另外,改变 α -卡茄碱和 α -茄碱的浓度比,二者的协同作用亦发生改变,当比例接近1:1时协同作用最强。 α -卡茄碱和 α -茄碱之间的协同作用是否与其毒性作用有关,现在还不十分清楚。然而,二者对血细胞的溶解作用,说明二者的协同作用很可能与其毒性有关。因此,适用于单种糖苷生物碱的LC₅₀值,对于各种成分混合在一起的马铃薯糖苷生物碱来说,可能会造成一些误导,而失去其作用,因而需要对其值进行重新测定^[22]。

Smith等^[23]用马铃薯糖苷生物碱 α -卡茄碱和 α -茄碱单独和共同处理过的滤纸喂养蜗牛,通过检查糖苷生物碱对蜗牛生长的抑制作用来评价 α -卡茄碱和 α -茄碱的协同作用。结果表明,二者单独喂养蜗牛都有生长抑制作用,且 α -卡茄碱作用强于 α -茄碱,二者联合喂养产生了明显的协同作用。

3 糖苷生物碱的毒性

马铃薯中的两种主要糖苷生物碱 α -卡茄碱和 α -茄碱的毒性研究报道最多。因为马铃薯是普遍接受的大众化食品,它的毒性引起了广泛关注。已经有很多高等动物中毒的报道^[24]。人对糖苷生物碱的毒性非常敏感,中毒率高,且多变,口服1~5 mg/kg能引起人严重中毒反应。尽管马铃薯糖苷生物碱致人严重中毒的报道很少,其温和的毒性作用更可见。由于以前对糖苷生物碱亚急性和慢性毒性实验信息甚少,另外,品种、产地、气候等因素的不同,造成糖苷生物碱在

马铃薯中的量和毒性差异很大。目前推荐的马铃薯糖苷生物碱量阈值在 60~70 mg/kg 是安全的^[25]。马铃薯糖苷生物碱引起人的中毒症状主要有胃肠道症状,如呕吐、腹痛、腹泻等;神经系统症状,如麻痹、沉郁、眩晕、沮丧等;心血管症状,如心率加快、溶血等^[26]。马铃薯糖苷生物碱对人的毒性作用机制与糖苷生物碱的药学活性作用机制相同,主要有两个方面:其一,对胆碱酯酶(如乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶)的抑制作用。胆碱酯酶催化神经递质乙酰胆碱水解,生成胆碱和乙酸。该酶被抑制失活后,造成乙酰胆碱的累积,致使神经兴奋增强。胃肠肌肉痉挛和一些神经系统症状如身体虚弱、精神沮丧、眩晕等都是由于糖苷生物碱抑制人体内胆碱酯酶的活性引起的。其二,是糖苷生物碱能使含甾醇类物质的生物膜破裂,这种作用使糖苷生物碱被血液、肝脏等运输、吸收后能破坏胃肠道的细胞结构,也能破坏其他组织和器官。

4 展望

糖苷生物碱结构复杂,具有多方面的药学活性。尽管发现糖苷生物碱和对其研究的历史较长,但是取得实质性的进展还是在近些年。到目前为止,糖苷生物碱药学活性的研究进行得比较广泛,已经发现它们具有抗肿瘤、抗微生物和抗寄生虫等生物活性;此外,对糖苷生物碱的毒性也有深入的研究报道,如 α -卡茄碱和 α -茄碱对人和动物均有不同程度的毒性。但是,目前关于糖苷生物碱活性和毒性机制的研究只涉及抑制胆碱酯酶和对生物膜的溶解、破坏作用,还不够深入;它们的协同作用及其机制已经引起人们的广泛关注,但是确切机制还不十分清楚;结构与活性及毒性的关系研究还停留在初级阶段。纵观糖苷生物碱研究的历史及现状,对活性及毒性机制的探讨将成为未来糖苷生物碱研究的重要突破方向,这将为应用这些天然药物奠定理论基础并具有指导意义。协同作用及构效关系的研究也将是今后研究的重点。本研究组目前正针对这几方面展开研究,希望对糖苷生物碱的开发利用有所贡献。

References:

- [1] Li S Y, Zhang L P, Zhou Y F. Advance in chemistry aspect of glycoalkaloids [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2006, 18(9): 248-253.
- [2] Feiedman M, Lee K R, Kim H J, et al. Anticarcinogenic effects of glycoalkaloids from potatoes against human cervical, liver, lymphoma, and stomach cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(15): 6162-6169.
- [3] Son Y O, Kim J, Lim J C, et al. Ripe frutis of *Solanum nigrum* L. inhibits cell growth and induces apoptosis MCF-7 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2003, 41(10): 1421-1428.
- [4] Kuo W K, Hsu S H, Li Y P, et al. Anticancer activity evaluation of the *Solanum* glycoalkaloid solamargine [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60(12): 1865-1873.
- [5] Chang L C, Tsai T R, Wang J J, et al. The rhamnose moiety of solamargine plays a crucial role in triggering cell death by apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 242(1): 21-25.
- [6] Sheikh N A, Attade G S, Van R N, et al. Differential requirement for CTL generation by novel immunostimulants: APC tropism, use of the TAP-independent processing pathway and dependency on CD80/86 costimulation [J]. *Vaccine*, 2003, 21(25-26): 3775-3788.
- [7] Rajanamthanan P, Attade G S, Sheikh N A, et al. Novel aggregate structure adjuvants modulate Th1 and Th2 cytokine profiles in immunized mice [J]. *Vaccine*, 1999, 18(1-2): 140-152.
- [8] Heal K G, Sheikh N A, Morrow W W, et al. Potentiation by a novel alkaloid glycoside adjuvant of a protective cytotoxic T cell immune response specific for a preerythrocytic malaria vaccine candidate antigen [J]. *Vaccine*, 2001, 19(30): 4153-4161.
- [9] Michael G, Elena E, Raymond D, et al. International application published under the patent cooperation treaty (PCT) [P]. US: 12765, 1998-5-21.
- [10] Thorne H V, Clarke G F. The inactivation of herpes simplex virus by some Solanaceae glycoalkaloids [J]. *Antiviral Res*, 1985, 5(6): 335-343.
- [11] Friedman M, Fitch T E, Yokoyama W E. Lowering of plasma LDL cholesterol in hamsters by the tomato glycoalkaloid tomatine [J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(7): 549-553.
- [12] Wanyonyi A W, Chhabra S C, Mkoji G, et al. Molluscicidal and antimicrobial activity of *Solanum aculeastrum* [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74(3): 298-301.
- [13] Roddick J G, Rijnenberg A L, Osman S F. Synergistic interaction between potato glycoalkaloids alpha-solanine and alpha-chaconine in relation to destabilization of cell-membranes-ecological implications [J]. *J Chem Ecol*, 1988, 14(3): 889-902.
- [14] Keukens E J, Vrije T, Boom C, et al. Molecular basis of glycoalkaloid induced membrane disruption [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1240(2): 216-228.
- [15] Roddick J G, Martin W A, Leonard L. Membrane disruption and enzyme inhibition by naturally-occurring and modified chalcone-containing *Solanum* steroidal glycoalkaloids [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56(6): 306-610.
- [16] Mcwilliams M L, Blakemeyer J T, Friedman M. The folic acid analogue methotrexate protects frog embryocell membranes against damage by the potato glycoalkaloid alpha-chaconine [J]. *Food Chem Toxicol*, 2003, 38(10): 853-859.
- [17] Roddick J G, Leonard A L. Amelioration by glucose-6-phosphate and NADP of potato glycoalkaloid inhibition in cell, enzyme and liposome assays [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(1): 23-27.
- [18] Duan G M, Zhou X M. Inhibition of potato glycoalkaloids to human blood histonease [J]. *Chin Biochem J* (生物化学杂志), 1994, 10(5): 575-578.
- [19] Roddick J G, Rijnenberg A L. Effect of steroidal glycoalkaloids of the potato on the permeability of liposome [J]. *Physoil Plant*, 1986, 68(3): 436-440.
- [20] Ewell A M, Roddick J G. Interactive antifungal activity of the glycoalkaloids alpha-solanine [J]. *Phytochemistry*, 1999, 33(2): 323-328.
- [21] Roddick J G. Acetylcholinesterase-inhibition activity of steroidal glycoalkaloids and their aglycones [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(10): 2631-2634.
- [22] Smith D B, Roddick J G, Jones J L. Potato glycoalkaloids: some unanswered questions [J]. *Trends Food Sci Technol*, 1996, 7(4): 126-131.
- [23] Smith D B, Roddick J G, Jones J L. Synergism between the potato glycoalkaloids alpha-chaconine and alpha-solanine inhibition of snail feeding [J]. *Phytochemistry*, 2001, 57(2): 229-234.
- [24] Jadhav S J, Sharma R P, Salunkhe D K. Naturally occurring toxic alkaloids in food [J]. *Crit Rev Toxicol*, 1981, 9(1): 21-104.
- [25] Parell A, Bhuvu V S, Nintcluffe E B. The glycoalkaloids content of potato varieties [J]. *J Natlist Agric Bot*, 1984, 16(3): 535-541.
- [26] Keukens E A J, Vrije T, Jansen L A M, et al. Glycoalkaloids selectively permeabilize cholesterol containing biomembranes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1279(2): 243-250.