

苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望

曹建¹, 魏润杰², 邓茹芸³, 姚树坤^{1,2,3,4*}

1. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京 100191

2. 北京大学医学部中日友好临床医学院, 北京 100029

3. 北京中医药大学, 北京 100029

4. 中日友好医院 消化内科, 北京 100029

摘要: 苦参在我国药用历史悠久。苦参碱及氧化苦参碱是苦参的主要成分, 对各类肿瘤细胞均有较强的抑制作用。通过相关文献的筛选和分析, 对苦参碱及氧化苦参碱在抑制肿瘤的作用机制方面进行总结和展望。苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤的分子机制包括调节细胞周期进程、促进细胞凋亡、抑制肿瘤的侵袭转移能力、诱导肿瘤细胞发生自噬、逆转肿瘤细胞的多药耐药性及调控肿瘤细胞的代谢水平等。通过对苦参碱及氧化苦参碱作用机制的发掘, 并以此为基础进行更加深入的研究, 可不断揭示苦参碱及氧化苦参碱参与的信号网络及基因调控位点, 从而发现更为精确的肿瘤治疗靶点, 为肿瘤的新药研发与临床应用提供有益启示。

关键词: 苦参; 苦参碱; 氧化苦参碱; 抗肿瘤; 分子机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)03-0753-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.031

Research progress and prospect on antitumor mechanism of matrine and oxymatrine

CAO Jian¹, WEI Run-jie², DENG Ru-yun³, YAO Shu-kun^{1,2,3,4}

1. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China

2. China-Japan Friendship Hospital, Peking University Health Science Center, Beijing 100029, China

3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

4. Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: *Sophora flavescens* is a traditional herb medicine in China. Matrine and oxymatrine are the primary components in *S. flavescens* with an outstanding anti-cancer potentials. This review aims to summarize the mechanism of tumor-inhibition of matrine and oxymatrine by screening and analyzing the recent literatures. It was found that the molecular mechanisms of tumor-inhibition of matrine and oxymatrine include the regulation of cell cycle progression, induction of cell apoptosis, anti-metastatic and anti-invasion activities, induction of autophagy of tumor cells, reversion of the multidrug resistance in cancer cells, and regulation of metabolic level in cancer cells. Further research on the molecular mechanisms of matrine and oxymatrine could reveal their cellular signaling network and gene regulation mechanism in the anticancer behaviors, so as to find more accurate tumor therapeutic targets, which have important implications not only for new drugs development in clinical application of cancers, but also for the modernizations and internationalization of Chinese medicine.

Key words: *Sophora flavescens* Ait.; matrine; oxymatrine; antitumor activity; molecular mechanism

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根, 在我国药用历史悠久。苦参性寒、味苦, 归心、肝、胃、大肠、膀胱经, 具清热祛湿、化痰

解毒的功效。在中医学临床治疗中常用于湿热痢疾、赤白带下、湿疹、湿疮与皮肤瘙痒等症, 近年来也用于恶性肿瘤的治疗。

收稿日期: 2018-11-17

基金项目: 北京市科委 G20 工程创新研究十病十药研发项目 (Z171100001717008)

作者简介: 曹建 (1990—), 男, 博士研究生, 主要研究方向为中药单体抗肿瘤机制。Tel: (010)84206160 E-mail: caojian120@163.com

*通信作者 姚树坤, 博士生导师, 主任医师, 主要从事中西医结合抗肝癌的基础与临床。E-mail: shukun_yao@163.com

苦参的主要成分为 2 种羽扇生物碱——苦参碱及氧化苦参碱。苦参碱及氧化苦参碱具有多种生物活性和广泛的药理作用,如抗炎^[1]、抗心律失常^[2]、抗病毒^[3]、抗纤维化^[4]、抗过敏^[5]、止痛^[6]以及免疫抑制^[7],并在病毒性肝炎、肝纤维化、心律失常、皮肤病及自身免疫性疾病中应用广泛。近年来,苦参碱及氧化苦参碱在抑制肿瘤方面的作用被广泛研究,其在胃肠道恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、黑色素瘤、白血病、宫颈癌以及骨肉瘤等多种恶性肿瘤的研究中取得较大进展。然而,其中的具体作用机制仍需深入研究。因此,本文对近年来苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤的药理作用及主要涉及的分子机制研究进展进行综述,为肿瘤的新药研发与临床应用提供有益启示。

1 抑制肿瘤细胞增殖

细胞无限增殖,生长失去控制是肿瘤细胞的最显著的特性之一。苦参碱及氧化苦参碱在各类肿瘤中均具有抑制细胞增殖的作用,如乳腺癌^[8]、肝癌^[9]、鼻咽癌^[10]、非小细胞肺癌(NSCLC)^[11]、白血病^[12]、骨肉瘤^[13]、横纹肌肉瘤^[14]、膀胱癌^[15]及前列腺癌^[16]等。苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤细胞增殖的方式多为剂量依赖性(和)时间依赖性,即随着药物浓度或药物作用时间的增加,对肿瘤细胞的抑制率也随之提高。此外,Peng 等^[17]在胃癌细胞系 SGC7901 中发现,苦参碱处理过的细胞增殖明显被抑制,可能的机制与苦参碱对磷脂酰肌醇 3-羟激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)通路的抑制有关。Li 等^[18]通过体内及体外研究发现,氧化苦参碱可以通过表皮生长因子受体(EGFR)/Akt 途径阻遏非小细胞肺癌细胞锚定依赖性生长和锚定非依赖性生长。Wang 等^[19]研究发现,氧化苦参碱具有明显的抑制肺癌 A549 细胞增殖的效果,并呈时间和剂量依赖效应。苦参碱对淋巴瘤 Raji 细胞系也有抑制增殖的作用,抑制效果随药物浓度的递增及作用时间的延长而更为显著^[20]。张青松等^[21]研究也发现氧化苦参碱具有抑制皮肤鳞状癌 Colo-16 细胞增殖的作用。

2 调节细胞周期进程

细胞周期进程的失衡是细胞癌变的重要起因及特征。苦参碱及氧化苦参碱可以在肿瘤细胞周期的各时期对其进行调节,从而达到调节细胞周期紊乱,抑制肿瘤细胞无序增殖的作用。Ni 等^[10]在鼻咽癌中的研究发现,氧化苦参碱可以抑制鼻咽癌 HK-1 细胞系中

细胞周期蛋白 D(Cyclin D)在蛋白质水平的表达,并通过调节 PI3K/Akt 及核转录因子- κ B(NF- κ B)通路来调节该细胞系的细胞周期。Tetik Vardarlı 等^[12]研究表明,苦参碱处理后,Hsa-miR-376b-3p 以及 Has-miR-106b-3p 的表达显著下调,并提高了其靶基因 P21(CDKN1A)的表达量,将处理后的细胞阻滞在 G₀/G₁ 期。He 等^[13]使用氧化苦参碱处理骨肉瘤细胞株 MG63 和 U2OS 后,第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶张力基因(PTEN)的低水平表达被恢复,并且出现核复位现象,同时氧化苦参碱还促进了 MG63 细胞阻滞于 G₁ 期,并可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。Wu 等^[22]使用氧化苦参碱处理 2 种乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 后发现,乳腺癌细胞周期被遏制在 S 期。Bai 等^[23]在实验中利用苦参碱处理雄激素非依赖性前列腺癌 PC3 细胞,发现苦参碱可以明显抑制 PC3 细胞增殖并引起细胞周期的阻遏,这种细胞周期的阻遏可能是通过 PI3K/Akt/FOXO3A/BIM/p27 信号通路实现的。Liu 等^[24]研究发现,氧化苦参碱与奥沙利铂(oxaliplatin,OXA)均可抑制结肠癌 HT29 与 SW480 细胞的增殖,联合用药可以提高其抑制效果,并通过上调 P21、P27 和下调 Cyclin D 表达,将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期。Qi 等^[25]利用苦参碱处理非小细胞肺癌 A549 细胞后,发现 G₁/G₀ 期细胞比例明显增加,而 S 期及 G₂/M 期细胞比例明显下降,机制与 miR-126/血管内皮生长因子(VEGF)信号通路有关。Pei 等^[26]研究表明,氧化苦参碱可以将宫颈癌 CaSki 细胞周期阻断在 G₀/G₁ 期及 S 期,而 G₂/M 期细胞比例明显下降,其分子机制是氧化苦参碱通过下调人乳头状瘤病毒 16 型 E7 抗原(HPV16E7)的表达来阻断细胞周期。还有研究表明,氧化苦参碱及 5-氟尿嘧啶(5-FU)均可抑制肝癌 HepG2 及 SMMC7721 细胞增殖,联合用药可以将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,并上调 P21、P27 的表达量,下调 Cyclin D 的表达量,具有协同效应^[27]。Li 等^[18]研究证实氧化苦参碱是非小细胞肺癌 NSCLC 细胞中的 EGFR 途径的抑制因子,且通过抑制 EGFR 途径抑制 NSCLC 的细胞周期和细胞增殖。同时有研究报道苦参碱可在前列腺癌 DU145 和 PC3 细胞中降低 S 期细胞的比例,提高前 G₁ 期的细胞比例,并通过阻断 NF- κ B 通路来阻断细胞周期^[28]。杨春秀等^[20]研究发现,淋巴瘤 Raji 细胞经苦参碱处理后,G₁ 期细胞减少,S 期细胞增多,且苦参碱可通过直

接或间接下调 Notch 信号通路相关基因的表达来实现对 Raji 细胞周期的阻断。在另一种淋巴瘤 RPMI8226 细胞中的研究结果与 Raji 细胞类似,苦参碱处理后, G_0/G_1 期细胞增多, S 期细胞减少。可能的机制是苦参碱通过抑制 Notch 信号通路来实现对多发性骨髓瘤细胞周期和细胞增殖的抑制^[29]。苦参碱及氧化苦参碱对细胞周期的调控多是将其阻滞在 G_0/G_1 期及 S 期,而这一过程主要是通过通过对 PI3K/Akt、NF- κ B、Notch 及 EGFR 等多条信号通路的调控,并伴有 miRNA 参与表达的调节,进而影响细胞周期相关蛋白的表达实现的。

3 促进细胞凋亡

细胞凋亡在肿瘤的发生发展中起着重要作用,同时也与大部分药物治疗的有效性降低有关。细胞凋亡可由 3 条信号通路激活,即由线粒体介导,细胞色素 C 和 Caspase-9 参与的的内源性途径;由死亡受体介导的, Caspase-8 参与的外源性途径和内质网途径。肿瘤的发生发展常伴随着促凋亡蛋白的表达抑制和凋亡抑制蛋白的异常表达激活。研究发现,氧化苦参碱处理鼻咽癌 HK-1 细胞后,可通过抑制 PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路,并升高 Caspase-3 和 Caspase-9 的活性及 P53、Bax 蛋白表达量,来促进鼻咽癌细胞的凋亡^[10]。Zhou 等^[30]使用氧化苦参碱处理非小细胞肺癌 A549 细胞,观察到线粒体膜电势下降, Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 蛋白活性激活,表明氧化苦参碱处理 A549 细胞后可同时引发内源性和外源性 2 条凋亡通路的激活。Yan 等^[14]研究发现,苦参碱以剂量依赖的方式抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路,从而诱导横纹肌肉瘤 RMS 细胞发生凋亡。Duan 等^[31]研究发现,苦参碱与伊替利康 (CPT-11) 联合处理后, HT29 细胞出现了明显的结构损坏,细胞凋亡率升高,同时上调了拓扑异构酶 I (TOPO I)、Bax 及 Caspase-3 等细胞凋亡相关蛋白的表达量。另一项有关乳腺癌 MCF-7 和 MDA MB-231 细胞的研究发现,氧化苦参碱能通过调节 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、靶向聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 及 Bcl-2/Bax 的表达量变化来促进线粒体依赖的细胞内源性凋亡^[22]。另有研究结果显示,苦参碱给药后促进了非小细胞肺癌 H1975 细胞凋亡,并伴随细胞凋亡抑制因子白细胞介素-6 (IL-6) 及 Bcl-2 表达的下调及 JAK1/STAT3 信号通路的失活^[32]。Li 等^[33]研究发现氧化苦参碱可通过上调 Caspase-3 及 Bax

的表达量,下调生存素 (survivin)、Bcl-2 的表达量来促进细胞凋亡。Lu 等^[34]使用苦参碱处理肺腺癌 A549 细胞后发现苦参碱可通过调节 P53/P21/PCNA/eIF4E 通路诱导肺腺癌细胞凋亡。Xiao 等^[35]研究了苦参碱对乳腺癌 ER⁺ MCF 细胞系的作用机制,结果表明苦参碱可引起内质网应激介导的细胞凋亡。Xu 等^[36]利用苦参碱在单管细胞癌中诱导了细胞坏死性凋亡 (CCA),并发现这一生物学行为是通过增加受体相互作用蛋白激酶 3 (RIP3) 的表达,上调 RIP3/MLKL/ROS 信号通路引起的。Zhou 等^[37]发现苦参碱可通过抑制鼠双微基因 2 (MDM2) 的表达来促进 P53 功能缺失型肝癌 Hep3B 细胞的凋亡。Liu 等^[38]研究发现氧化苦参碱给药后可引起人恶性胶质瘤 U251 和 A172 细胞凋亡,并伴随 Bax 及 Caspase3 蛋白水平显著升高,而 Bcl-2 蛋白水平明显下降。有研究考察了苦参碱与顺铂联用后,可通过抑制连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 转录水平的表达来抑制横纹肌肉瘤 RMS RD 细胞的增殖并诱发凋亡^[39]。还有研究表明,氧化苦参碱联合 OXA 可在结直肠癌细胞中通过 PI3K/Akt 信号通路表现出协同的促凋亡效果^[24]。Wang 等^[40]在研究氧化苦参碱对人肺癌 A549 和 H1299 细胞的抑制作用及机制时发现,氧化苦参碱可以剂量依赖及时间依赖地抑制 A549 和 H1299 细胞增殖,并通过降低核酸内切酶 1 (APE1) 的表达介导细胞凋亡来抑制人肺癌细胞的增殖。Zhang 等^[41]则利用肝癌 HCC 细胞系及二乙基亚硝胺 (DEN) 诱导肝癌大鼠模型考察了苦参碱对肝癌细胞凋亡引起的生物学现象,实验结果显示苦参碱可通过激活 P53 信号通路,抑制高表达的肌球蛋白轻链激酶 (MLCK),促进细胞凋亡,进而抑制细胞增殖。Lin 等^[42]利用氧化苦参碱处理乳腺癌 MCF-7 细胞,结果发现氧化苦参碱可通过 Bax/Bcl-2 途径诱导细胞凋亡。Wang 等^[19]研究发现氧化苦参碱可在人肺癌 A549 细胞中通过对 Bcl-2/BAX 表达的调控引起细胞凋亡,抑制细胞增殖。梁辰等^[43]用不同浓度的苦参碱处理胃癌细胞系 SGC-7901、BGC823,结果表明苦参碱可通过调节 STAT/MMP/Caspase-3 表达量的变化在胃癌细胞中诱导细胞凋亡的产生并进而抑制细胞增殖。罗耀玲等^[44]利用不同浓度的苦参碱处理人肝癌 HepG2 细胞,发现 miR-21 表达量随苦参碱作用浓度的增加而增加,低表达的 miR-21 可促进苦参碱诱导 HepG2 细胞凋亡,并促进 Bax 在转录水平和蛋白水平的表

达,抑制 Bcl-2 在转录水平和蛋白水平的表达。综上所述,苦参碱及氧化苦参碱均可通过 3 种不同途径有效诱导细胞凋亡,其诱导的机制可能与 PI3K/Akt、NF- κ B、ERK、P53 及 STAT 等通路的调控有关。

4 抑制肿瘤的侵袭、转移能力

肿瘤的侵袭和转移能力与肿瘤的发病率和死亡率高度相关。基质金属蛋白酶(MMPs)在促进肿瘤侵袭和转移中扮演重要角色。MMP-9 的高表达常与肿瘤的发展与侵袭有关。研究证实氧化苦参碱可以剂量依赖性地抑制胆囊癌细胞的生存及转移,引发细胞凋亡,同时伴随 p-Akt、MMP-2、MMP-9 表达量及 Bcl-2/Bax 值的显著下降,而 PTEN 表达量上升;给予 PI3K/Akt 激活剂 IGF1 可逆转氧化苦参碱介导的胆囊癌细胞生长抑制。这些结果表明氧化苦参碱可通过抑制 PTEN/PI3K/Akt 通路抑制胆管癌细胞增殖、迁移、侵袭,并可引发细胞凋亡,这一通路已被认为是调控肿瘤生长的重要通路^[45]。Huang 等^[46]在胰腺癌的研究中发现,苦参碱可通过 ROS/NF- κ B/MMPs 通路抑制胰腺癌细胞的转移及侵袭。Yang 等^[11]使用苦参碱在体外处理非小细胞肺癌细胞,发现苦参碱可通过抑制配对盒基因 2(PAX2)的表达干预上皮间质转化(EMT)的信号通路,并最终抑制非小细胞肺癌细胞的转移与侵袭。Wu 等^[47]研究评估了苦参碱对宫颈癌的抑制作用,结果发现苦参碱可通过下调 P38 信号通路来抑制宫颈癌细胞的转移。Yang 等^[15]在膀胱癌中的研究发现,不同浓度的苦参碱可通过 PI3K/Akt 途径调节细胞侵袭与转移相关基因(P16、P21、P27、MMP-2、MMP-9)的表达,以抑制膀胱癌细胞的侵袭与转移。Huang 等^[48]研究发现苦参碱在体内外实验中均可通过 NF- κ B 通路下调 MMP-2/9 的表达量,从而抑制去势抵抗性前列腺癌的转移及侵袭能力。有研究表明,氧化苦参碱可通过升高 P38 依赖的纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)表达量激活转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smad 信号途径,从而抑制结直肠癌细胞中的 EMT 现象^[49]。Liao 等^[50]研究发现苦参碱可在肺癌细胞系中通过提高 mir-133a 的表达量进而抑制 EGFR/Akt/MMP-9 信号通路的激活来抑制肺癌细胞的侵袭与转移。王珂欣等^[51]基于网络药理学考察了苦参碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞的抑制作用及机制,结果表明,苦参碱可通过作用于乙酰肝素酶(HPSE)、Caspase-3、Myc 原癌基因蛋白(MYC)

和 MMP-2 等关键验证靶点,碳酸酐酶 1(CA1)、再生基因 1A(REG1A)、羧酸酯酶 1(CES1)和乙醛脱氢酶 2(ALDH2)等关键预测靶点,以及与侵袭和迁移相关的通路发挥抗肝癌作用。实验结果验证了苦参碱能显著下调 MMP-2 表达,上调 Caspase-3 表达,说明苦参碱介导的抗肝癌侵袭与转移作用可能与这 2 个基因有关。综上所述,苦参碱及氧化苦参碱可通过 PI3K/Akt、NF- κ B 及 Smad 等细胞信号通路来激活包括 MMPs 在内的侵袭转移相关蛋白,从而实现对肿瘤细胞侵袭、转移的抑制。

5 诱导肿瘤细胞发生自噬

自噬是细胞在生长、分化以及遭受营养匮乏时出现的一种代谢行为。自噬的调控在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用,同时也是肿瘤治疗的重要靶向信号通路。多项研究表明,自噬可对肿瘤的发生发展产生促进或抑制的双重作用。Wu 等^[52]通过实验表明,苦参碱可通过诱导凋亡与自噬发挥抗白血病的作用。Cai 等^[53]研究分析了氧化苦参碱对滑膜肉瘤 SW982 细胞的抑制效应,并且确定了高转移率族蛋白 B1(HMGB1)介导的自噬与治疗效果关系。实验结果表明,氧化苦参碱诱导的自噬可能是通过 Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路介导,而 HMGB-1 在其中扮演着调节自噬的重要角色。因此,氧化苦参碱联合自噬阻断剂或 HMGB1 抑制剂可更为高效地治疗人滑膜肉瘤。Ma 等^[54]研究发现苦参碱可在 MG63 细胞中通过激活 ERK 途径诱导保护性自噬,而苦参碱联合氯喹(CQ)或者 U0126 两种自噬抑制剂均可诱导 MG63 细胞凋亡。Yang 等^[55]则在人肝癌 HepG2 细胞及荷瘤裸鼠模型中证实苦参碱可通过激活 JNK-Bcl-2/Bcl-xL-Bax/Bak 通路,进而导致 Bax 及 Beclin1 间的相互作用,介导细胞凋亡与自噬间的交互作用。周晓芳等^[56]使用苦参碱作用肺癌 A549 细胞,发现在 1.0 mg/mL 下,苦参碱可抑制肺癌细胞的增殖并诱导细胞发生自噬。任莉莉等^[57]也发现苦参碱能剂量依赖性抑制 mTOR、核糖体 40 S 小亚基 S6 蛋白激酶(P70S6k)磷酸化,同时降低真核起始因子 4E(eIF4E)蛋白表达;当苦参碱联合 CQ 作用于乳腺癌 Bcap-37 细胞时,则对上述蛋白表达均无明显抑制作用。苦参碱联合巴伐洛霉素 A1(bafilomycin A1)作用于 Bcap-37 细胞时,eIF4E 蛋白表达同样无明显改变;苦参碱联合雷帕霉素(rapamycin)时,eIF4E 蛋白表达则呈剂量依赖性降低。这说明苦参碱可通过抑制 mTOR 活性

阻断 PI3K/Akt 信号通路,从而诱导 Bcap-37 细胞自噬发生。综上所述,苦参碱及氧化苦参碱可通过 PI3K/Akt、JNK、mTOR 等通路诱导肿瘤细胞发生自噬。与此同时,苦参碱及氧化苦参碱也常常通过调控肿瘤细胞自噬与凋亡之间的相互作用来实现对其增殖的抑制。

6 逆转肿瘤细胞的多药耐药性

化学药物治疗对于当前大多数肿瘤依然是优先考虑的治疗手段。然而由于多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 引起的化学药物治疗局限性依旧存在。MDR 引发化疗失败的机制主要与癌细胞内有效药物浓度降低有关,常伴随 ABC 转运蛋白 (如 P-gp/MDR1/ABCB1、MRPs/ABCCs、BRCP/ABCG2) 的过表达,这些蛋白可限制化学药物的利用率。Zhou 等^[58]研究探讨了苦参碱逆转乳腺癌多药耐药性可能的机制。研究发现苦参碱可通过降低 Akt 的胞内磷酸化水平来调节位于凋亡因子下游的 PI3K/Akt 信号通路参与蛋白,从而抑制 MCF-7/ADR 细胞的生长,诱发细胞凋亡并逆转乳腺癌的多药耐药性。张冬梅等^[59]探究了苦参碱对结肠癌耐药细胞 HT-29/OXA 耐药性的逆转作用,并探讨其可能的作用机制。结果表明,苦参碱部分逆转了 HT-29/OXA 细胞对 OXA 的耐药性,其机制可能与细胞内脂蛋白受体相关蛋白 (LRP) 和 P 糖蛋白 (P-gp) 表达降低有关。

7 调控肿瘤细胞的代谢水平

细胞代谢紊乱是癌症发生和发展的主要标志之一,这通常与癌细胞的 DNA 损伤累积以及肿瘤微环境改变有关。近年来,肿瘤细胞代谢途径已成为肿瘤治疗的新靶点。研究显示,苦参碱可抑制己糖激酶 II 的表达,下调能量代谢,并引起内质网应激介导的细胞凋亡^[35]。而 NMR 代谢组学分析结果显示,苦参碱作用于 SMMC-7721 细胞后,细胞内外共发现 21 种差异代谢物。苦参碱能显著调节细胞内外亮氨酸、缬氨酸、甘氨酸等差异代谢物的水平,对 SMMC-7721 细胞的氨基酸代谢起到一定的调控作用。这说明苦参碱可能通过调控氨基酸代谢、能量代谢等途径发挥抗肝癌作用^[60]。王淑静等^[61]利用氧化苦参碱处理人肝癌 HepG2 细胞后,发现细胞中己糖激酶 (HK)、丙酮酸激酶 (PK)、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 活性明显下降,乳酸 (LD) 含量降低,同时伴有细胞数量减少、体积缩小、凋亡小体出现形态学改变等。这一结果提示氧化苦参碱可通过干

扰 HepG2 细胞能量代谢来抑制细胞增殖、促进细胞凋亡。

8 结语与展望

苦参是祖国传统医学临床治疗中常用的一味中药材。我国最早的中药专著《神农本草经》中就已收录苦参,记载:“主心腹结气,症瘕积聚,黄疸,溺有余沥”。唐代中药学专著《药性论》中亦记载苦参:“治热毒风,治腹中冷痛,中恶腹痛,除体闷,治心腹积聚。”《滇南本草》中更是对苦参主“凉血,解热毒,疥癩,脓窠疮毒。消风,消肿毒,痰毒”进行了专项描述。中药典籍明确记载苦参主治“症瘕积聚”功能,提示苦参可在肿块疾病的治疗中发挥化瘀解毒、软坚散结的作用。早在 20 世纪 70 年代,我国就有苦参用于恶性肿瘤治疗的临床报道^[62-63]。医药学家在不断总结苦参治疗肿瘤的相关临床经验中也研制出如“复方苦参注射液”等中药制剂,在肿瘤治疗中发挥重要作用。

近年来,药学工作者针对苦参主要成分苦参碱及氧化苦参碱在抑制肿瘤中发挥的作用及分子机制展开了有益的探索与研究。本文筛选和分析了针对其抑制肿瘤的机制研究的相关文献,并进行了归纳、分析和总结。苦参碱及氧化苦参碱对各类肿瘤细胞均有较强的抑制作用,其分子机制包括调节细胞周期进程、促进细胞凋亡、抑制肿瘤的侵袭转移能力、诱导肿瘤细胞发生自噬、逆转肿瘤细胞的多药耐药性及调控肿瘤细胞的代谢水平等,包括 PI3K/Akt、NF- κ B、Notch、ERK、P53、JNK 以及 STAT 在内的多条细胞信号通路均参与了以上肿瘤细胞生物学行为的调控,而 miRNA 等非编码 RNA 也在其间发挥着作用,这说明苦参碱及氧化苦参碱的抑瘤作用机制是多通路、多靶点、多系统的。同时,通过文献分析发现,经人工合成的苦参碱衍生物^[64-65]也对多种肿瘤细胞具有抑制细胞增殖^[66]、抑制细胞的侵袭和转移能力^[64]以及靶向杀伤肿瘤干细胞等作用^[67-68],其机制与 PI3K/Akt 及 β -连环蛋白 (β -catenin) 通路的调节有关,值得进一步研究和探索。

经过文献分析发现,苦参碱及氧化苦参碱的抑瘤机制研究属关注度较高的研究领域,同时多数苦参碱及氧化苦参碱研究方向均指向肝癌领域,且对其分子靶点和信号转导通路研究更为集中,这也提示了苦参碱及氧化苦参碱在抑制肝癌的药理学与分子机制研究中具有重要价值。本课题组多年来持续关注肝癌中分子靶向机制研究,一直致力于苦参

碱的抑制肝癌作用机制和中药新药治疗肝癌的研究工作, 目前已经发现苦参碱在调节肝癌细胞的凋亡^[69-73]、自噬^[74-75]及其交互作用^[55], 以及肝癌干细胞的分化等诸多细胞学行为中均发挥重要作用^[76-77], 为深入研究苦参碱抑制肝癌作用的分子机制研究打下了良好基础。

结合本课题组的研究结果和文献分析, 作为苦参的主要成分, 苦参碱及氧化苦参碱可干预多条细胞信号通路, 对多个靶基因进行调节, 从而达到其在肿瘤, 特别是在肝癌中的抑制作用, 充分证实苦参“归入心肝肾经”“解毒化瘀”“主症瘕积聚”“软坚散结”的肿瘤辨证治疗的分子生物学实验依据, 同时体现出了中药抑制肿瘤的系统性、全方位、多角度、多靶点作用机制的优势。此外, 苦参碱对于其他肿瘤的治疗具有协同作用, 包括增加抑瘤药效、减轻肿瘤治疗的毒性反应、提高肿瘤患者的生存质量及提高患者免疫力。但是经过系统分析相关文献也注意到, 目前针对苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤机制的研究多集中在线性、单一信号通路, 针对肿瘤作用靶点和靶通路的相互作用网络路径探索性研究较为少见。随着网络药理学和整体药理学的引入和深入研究, 苦参碱及氧化苦参碱的药理学机制将进一步明确, 其抑制肿瘤的信号转导网络及基因调控机制会被不断揭示, 苦参碱及氧化苦参碱更为精确的治疗靶点会被发现与应用, 在针对恶性肿瘤, 特别是肝癌的新药开发及临床治疗的应用前景会更为广阔, 且对于在细胞水平和分子水平寻找肿瘤防治的新线索与新靶点及新的抑瘤分子机制设计理念提供有益的启示, 为中药现代化与国际化产生积极有益的影响。

参考文献

- [1] Guzman J R, Koo J S, Goldsmith J R, *et al.* Oxymatrine prevents NF- κ B nuclear translocation and ameliorates acute intestinal inflammation [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(3): 1629.
- [2] Cao Y G, Shan J, Lei L, *et al.* Antiarrhythmic effects and ionic mechanisms of oxymatrine from *Sophora flavescens* [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(12): 1844-1849.
- [3] Yang Y, Xiu J, Zhang X, *et al.* Antiviral effect of matrine against human enterovirus 71 [J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10370-10376.
- [4] 李嫚华, 陈 凯, 张 青, 等. 氧化苦参碱通过促进胰腺星状细胞株中 Gli2 表达发挥抗胰腺纤维化作用 [J]. *中草药*, 2018, 49(13): 3069-3073.
- [5] Li X M, La Verne B. Efficacy and mechanisms of action of traditional Chinese medicines for treating asthma and allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(2): 297-306.
- [6] Liu H, Sun Y, Gao Y, *et al.* The analgesic effect and mechanism of the combination of sodium ferulate and oxymatrine [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(9): 1368-1375.
- [7] Kan Q C, Zhu L, Liu N, *et al.* Matrine suppresses expression of adhesion molecules and chemokines as a mechanism underlying its therapeutic effect in CNS autoimmunity [J]. *Immunol Res*, 2013, 56(1): 189-196.
- [8] Li H, Li X, Bai M, *et al.* Matrine inhibited proliferation and increased apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells via upregulation of Bax and downregulation of Bcl-2 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14793.
- [9] Yu H B, Zhang H F, Li D Y, *et al.* Matrine inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and invasion of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(3): 242-250.
- [10] Ni Z, Yi J. Oxymatrine induces nasopharyngeal cancer cell death through inhibition of PI3K/AKT and NF- κ B pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9701-9706.
- [11] Yang J, He D, Peng Y, *et al.* Matrine suppresses the migration and invasion of NSCLC cells by inhibiting PAX2-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncotarg Therapy*, 2017, 10: 5209-5217.
- [12] Tetik Vardarlı A, Düzgün Z, Erdem C, *et al.* Matrine induced G₀/G₁ arrest and apoptosis in human acute T-cell lymphoblastic leukemia (T-ALL) cells [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 18(2): 141-149.
- [13] He M, Jiang L, Li B, *et al.* Oxymatrine suppresses the growth and invasion of MG63 cells by up-regulating PTEN and promoting its nuclear translocation [J]. *Oncotarget*, 2017, 39(8): 65100-65110.
- [14] Yan P, Huang Z, Zhu J. Matrine inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human rhabdomyosarcoma cells via downregulation of the extracellular signal-regulated kinase pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3148-3154.
- [15] Yang Y, Guo J X, Shao Z Q, *et al.* Matrine inhibits bladder cancer cell growth and invasion *in vitro* through PI3K/AKT signaling pathway: An experimental study [J]. *Asian Pacific J Trop Med*, 2017, (5): 515-519.
- [16] Wang Q, Xu J, Li X, *et al.* Comprehensive two-dimensional PC-3 prostate cancer cell membrane chromatography for screening anti-tumor components from *Radix Sophorae Flavescentis* [J]. *J Separat Sci*, 2017, 40(13): 2688-2693.
- [17] Peng X, Zhou D, Wang X, *et al.* Matrine suppresses proliferation and invasion of SGC7901 cells through inactivation of PI3K/Akt/uPA pathway [J]. *Annals Clin Lab Sci*, 2016, 46(5): 457-462.
- [18] Li W, Yu X, Tan S, *et al.* Oxymatrine inhibits non-small cell lung cancer via suppression of EGFR signaling

- pathway [J]. *Cancer Med*, 2017, 7(1): 208-218.
- [19] Wang B, Han Q, Zhu Y. Oxymatrine inhibited cell proliferation by inducing apoptosis in human lung cancer A549 cells [J]. *Bio-medical Mater Eng*, 2015, 26(S1): S165-S172.
- [20] 杨春秀, 刘水玉, 伞景辉, 等. 苦参碱对 Raji 细胞增殖及 Notch 信号通路的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2017, 30(11): 1162-1167.
- [21] 张青松, 陈旭, 黄丹, 等. 氧化苦参碱对皮肤鳞状细胞癌 Colo-16 细胞株增殖及对 EGFR 表达的影响 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(8): 477-480.
- [22] Wu J, Cai Y, Li M, *et al.* Oxymatrine promotes S-phase arrest and inhibits cell proliferation of human breast cancer cells *in vitro* through mitochondria-mediated apoptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8): 1232-1239.
- [23] Bai S, Chen T, Yu X, *et al.* The specific killing effect of matrine on castration-resistant prostate cancer cells by targeting the Akt/FoxO3a signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5): 2819-2828.
- [24] Liu Y, Bi T, Wang Z, *et al.* Oxymatrine synergistically enhances antitumor activity of oxaliplatin in colon carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(12): 1398-1407.
- [25] Qi A, Chao H, Zhou Y, *et al.* Matrine induces cell cycle arrest and apoptosis with recovery of the expression of miR-126 in the A549 non-small cell lung cancer cell line [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4042-4048.
- [26] Pei Z, Zeng J, Gao Y, *et al.* Oxymatrine inhibits the proliferation of CaSki cells via downregulating HPV16E7 expression [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1): 291-298.
- [27] Yan L, Bi T, Wei D, *et al.* Oxymatrine synergistically enhances the inhibitory effect of 5-fluorouracil on hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 7589-7597.
- [28] Qi L, Lai Y, Wang C, *et al.* Matrine inhibits the proliferation, invasion and migration of castration-resistant prostate cancer cells through regulation of the NF- κ B signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 375-381.
- [29] 杨春秀, 陈建斌. 苦参碱抑制 RPMI8226 细胞增殖及对 Notch 通路的影响 [J]. *中成药*, 2017, 39(10): 2167-2170.
- [30] Zhou G Z, Shi Y Y, Cui L S, *et al.* Oxymatrine induces A549 human non-small lung cancer cell apoptosis via extrinsic and intrinsic pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1071-1076.
- [31] Duan L, Deng L, Wang D, *et al.* Treatment mechanism of matrine in combination with irinotecan for colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2300-2304.
- [32] Chen S F, Zhang Z Y, Zhang J L. Matrine increases the inhibitory effects of afatinib on H1975 cells via the IL-6/JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2733-2739.
- [33] Li S, Zhang Y, Liu Q, *et al.* Oxymatrine inhibits proliferation of human bladder cancer T24 cells by inducing apoptosis and cell cycle arrest [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4453-4458.
- [34] Lu Z, Xiao Y, Liu X, *et al.* Matrine reduces the proliferation of A549 cells via the p53/p21/PCNA/eIF4E signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2415-2422.
- [35] Xiao Y, Ma D, Wang H, *et al.* Matrine suppresses the ER-positive MCF cells by regulating energy metabolism and endoplasmic reticulum stress signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(4): 671-679.
- [36] Xu B, Xu M, Tian Y, *et al.* Matrine induces RIP3-dependent necroptosis in cholangiocarcinoma cells [J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 16096.
- [37] Zhou N, Li J, Li T, *et al.* Matrine-induced apoptosis in Hep3B cells via the inhibition of MDM2 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 442-450.
- [38] Liu F, Wang B, Wang J, *et al.* Oxymatrine inhibits proliferation and migration while inducing apoptosis in human glioblastoma cells [J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 1784161.
- [39] Li L, Xue T, Xu W, *et al.* Effect of matrine combined with cisplatin on the expression of XIAP in human rhabdomyosarcoma RD cells [J]. *Oncol Lett*, 2016;12(5): 3793-3798.
- [40] Wang Z, Xu W, Lin Z, *et al.* Reduced apurinic/aprimidinic endonuclease activity enhances the antitumor activity of oxymatrine in lung cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6): 2331-2340.
- [41] Zhang X, Yu H. Matrine inhibits diethylnitrosamine-induced HCC proliferation in rats through inducing apoptosis via p53, Bax-dependent caspase-3 activation pathway and down-regulating MLCK overexpression [J]. *Iranian J Pharm Res*, 2016, 15(2): 491-499.
- [42] Lin B, Li D, Zhang L. Oxymatrine mediates Bax and Bcl-2 expression in human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(3): 154-157.
- [43] 梁辰, 戴静, 周福祥, 等. 苦参碱促进胃癌细胞凋亡及对 STAT3、Cleaved-caspase3、MMP-2 蛋白表达的影响 [J]. *肿瘤药理学*, 2017, 7(1): 28-32.
- [44] 罗耀玲, 黄铀新, 赖平, 等. 低表达 miR-21 对苦参碱诱导的肝癌 HepG2 细胞凋亡的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(2): 284-288.
- [45] Qian L, Li X, Ye P, *et al.* Oxymatrine induces apoptosis and inhibits invasion in gallbladder carcinoma via PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. *Cytotechnology*, 2017, 70(1): 1-12.
- [46] Huang M, Xin W. Matrine inhibiting pancreatic cells epithelial-mesenchymal transition and invasion through ROS/NF- κ B/MMPs pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 192: 55-61.

- [47] Wu X, Zhou J, Cai D, *et al.* Matrine inhibits the metastatic properties of human cervical cancer cells via downregulating the p38 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 1312-1320.
- [48] Huang H, Du T, Xu G, *et al.* Matrine suppresses invasion of castration-resistant prostate cancer cells by downregulating MMP-2/9 via NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2016, 50(2): 640-648.
- [49] Wang X, Liu C, Wang J, *et al.* Oxymatrine inhibits the migration of human colorectal carcinoma RKO cells via inhibition of PAI-1 and the TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *Oncol Reps*, 2017, 37(2): 747-753.
- [50] Liao H, Zhao X, Qu J, *et al.* Matrine suppresses invasion and metastasis of NCI-H1299 cells by enhancing microRNA-133a expression [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10714-10722.
- [51] 王珂欣, 高 丽, 周玉枝, 等. 基于网络药理学的苦参碱抗肝癌作用及机制研究 [J]. *药学报*, 2017, 52(6): 888-896.
- [52] Wu J, Gang H, Dong Y, *et al.* Matrine induces Akt/mTOR signalling inhibition-mediated autophagy and apoptosis in acute myeloid leukaemia cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(6): 1171-1181.
- [53] Cai Y, Xu P, Yang L, *et al.* HMGB1-mediated autophagy decreases sensitivity to oxymatrine in SW982 human synovial sarcoma cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37845.
- [54] Ma K, Huang M Y, Guo Y X, *et al.* Matrine-induced autophagy counteracts cell apoptosis via the ERK signaling pathway in osteosarcoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3): 1854-1860.
- [55] Yang J, Yao S. JNK-Bcl-2/Bcl-xL-Bax/Bak Pathway mediates the crosstalk between matrine-induced autophagy and apoptosis via interplay with beclin 1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 25744-25758.
- [56] 周晓芳, 李 菲, 方 慧, 等. 苦参碱抑制肺癌 A549 细胞增殖及诱导细胞自噬的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2): 474-477.
- [57] 任莉莉, 王霖玲, 王晓稼. 苦参碱诱导人乳腺癌 Bcap-37 细胞发生自噬与自噬相关蛋白 mTOR 相关性研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(9): 783-786.
- [58] Zhou B G, Wei C S, Zhang S, *et al.* Matrine reversed multidrug resistance of breast cancer MCF-7/ADR cells through PI3K/AKT signal pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3885-3891.
- [59] 张冬梅, 张雅明. 苦参碱逆转人结肠癌细胞株 (HT-29) 奥沙利铂耐药性的作用及机制研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(11): 22-26.
- [60] 王珂欣, 高 丽, 周玉枝, 等. 苦参碱抗肝癌细胞增殖的 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(20): 4275-4283.
- [61] 王淑静, 刘 欢, 赵健凯, 等. 氧化苦参碱对人肝癌 HepG2 细胞增殖及能量代谢的影响 [J]. *中成药*, 2017, 39(9): 1932-1935.
- [62] 上海中医学院附属龙华医院肿瘤组. 中医扶正法在肿瘤治疗中的应用 [J]. *新医药学杂志*, 1974(11): 14-20.
- [63] 张守芳. 苦参研究概况 (续) [J]. *中草药*, 1977, 8(2): 39-42.
- [64] Wu L, Liu S, Wei J, *et al.* Synthesis and biological evaluation of matrine derivatives as anti-hepatocellular cancer agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(17): 4267-4271.
- [65] 顾 湘, 倪美鑫, 冒小平, 等. 氧化苦参碱衍生物的生物转化制备及其抗肿瘤活性研究 [J]. *西北药学杂志*, 2017, 32(6): 711-714.
- [66] Wu L, Wang G, Wei J, *et al.* Matrine derivative YF-18 inhibits lung cancer cell proliferation and migration through down-regulating Skp2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 8(7): 11729-11738.
- [67] Ni C X, Qi Y, Zhang J, *et al.* WM130 preferentially inhibits hepatic cancer stem-like cells by suppressing AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79544-79556.
- [68] 张 英, 祁 鑫, 朱小云, 等. 氧化苦参碱干预 MCF-7 细胞系肿瘤干细胞样细胞生物学行为的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(12): 1504-1509.
- [69] 朱丹丹, 姚树坤, 闫建国, 等. 苦参碱对大鼠原发性肝癌防治作用及其机制的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(4): 241-244.
- [70] 殷 飞, 赵军艳, 姚树坤. 苦参碱对肝癌 SMMC-7721 细胞 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. *中草药*, 2008, 39(6): 873-877.
- [71] 赵军艳, 郑艳敏, 姚树坤, 等. 苦参碱和氧化苦参碱对肝癌细胞增殖凋亡及 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(4): 18-20.
- [72] 赵军艳, 姚树坤, 殷 飞. 苦参碱对肝癌细胞增殖凋亡及 stat3、stat5 基因的影响 [J]. *天然产物研究与开发*, 2006, 18(2): 225-228.
- [73] 朱丹丹, 姚树坤. 苦参碱对人肝癌细胞 HepG2 荷瘤裸鼠的抑瘤作用研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(6): 736-741.
- [74] Xie B S, He X X, Yao S K. Matrine-induced autophagy regulated by p53 through AMP-activated protein kinase in human hepatoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(2): 517-526.
- [75] Wang L, Gao C, Yao S, *et al.* Blocking autophagic flux enhances matrine-induced apoptosis in human hepatoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12): 23212-23230.
- [76] 张伟硕. 苦参碱对大鼠肝卵圆细胞凋亡与分化影响的初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [77] Xie B S, He X X, Ai Z L, *et al.* Involvement of β -catenin in matrine-induced autophagy and apoptosis in WB-F344 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2547-2553.