

# 苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展<sup>Δ</sup>

刘晶晶<sup>1,2,3,4\*</sup>, 牟艳玲<sup>2,3,4#</sup> (1. 济南大学/山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250200; 2. 山东省医学科学院药物研究所, 济南 250062; 3. 卫生部生物技术药物重点实验室, 济南 250062; 4. 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

中图分类号 R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2707-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.32

**摘要** 目的: 为苦参碱以及苦参碱相关新药的进一步研发及应用提供参考。方法: 以“苦参碱”“肿瘤”“药理”“Matrine”“Neoplasms”“Pharmacology”等为关键词, 组合查询2000年1月—2017年4月在PubMed、Wiley-Blackwell、EBSCO、Elsevier-ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献, 对苦参碱抗肿瘤的主要作用机制进行综述。结果与结论: 共检索到相关文章169篇, 其中有效文献48篇。苦参碱抗肿瘤作用机制包括阻滞肿瘤细胞周期和抑制肿瘤细胞分裂增殖、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制肿瘤的侵袭、转移以及调节基因的转录、翻译水平、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤细胞的多药耐药性、抑制端粒酶活性等。苦参碱在体外抗肿瘤作用的研究已较为完善, 今后应增加对苦参碱体内抑瘤作用及其机制的实验研究。苦参碱对肿瘤细胞的穿透能力及其对各个信号通路的靶向性研究仍有待提高。今后应对苦参碱进行适当的结构修饰、改造, 并对合适的药物进行筛选。

**关键词** 苦参碱; 抗肿瘤; 作用机制

苦参碱是豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成的一种生物碱, 其分子式为 $C_{12}H_{24}N_2O$ , 分子量为248.37, 属于四环喹啉啉类化合物, 现已得苦参碱的 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  4种异构体, 常见的为 $\alpha$ -苦参

碱<sup>[1-2]</sup>。苦参碱具有抗肿瘤、抗纤维化、抗病毒、抗炎及抑制免疫等多种药理作用<sup>[3-7]</sup>, 对于心血管系统、消化系统、中枢神经系统、皮肤等疾病有很好的疗效。近年来, 随着人们对苦参碱研究的深入, 发现其在抗肿瘤方面的应

- [J]. *IJPS*, 2016, 12 (1): 69-84.
- [19] 张如洪, 邹军, 李丹. 异甜菊醇在大鼠离体肝灌注中的药理学研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(30): 144-147.
- [20] Bonnard P, Elsharkawy A, Zalata K, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive techniques for liver fibrosis assessment in patients infected with HCV-genotype 4 in Egypt[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(3): 245-253.
- [21] Mcpherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis & clinical management[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(5): 1148-1155.
- [22] 刘智文, 杨文萍, 黄金狮, 等. 腹腔镜联合术中冰冻肝活检对胆道闭锁的诊断价值分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(5): 357-360.
- [23] 周盛会, 汤浩. 中药调节细胞色素P<sub>450</sub>酶活性的方法学研究概述[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(11): 131-136.
- [24] Si D, Wang YY, Guo Y, et al. Mechanism of CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 37(3): 629-634.
- [25] 魏春敏. CYP2E1酶在去甲斑蝥素代谢和环孢素诱导肝损伤中的作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [26] Haza AI, Coto AL, Morales P. Comparison of the ability of myricetin and quercetin to modulate the oxidative DNA damage induced by heterocyclic amines[J]. *Food and Nutrition Sciences*, 2011, 2(4): 356-365.
- [27] Jin SE, Ha H, Jeong SJ, et al. Effects of Korean traditional herbal formula for common cold on the activities of human CYP<sub>450</sub> isozymes[J]. *J Korean Med*, 2014, 35(2): 47-59.
- [28] 金桂芳, 胡克岐, 张弛腾, 等. 多氯联苯代谢活化的主要CYP亚型及结构-遗传毒性关系[C]//中国毒理学会湖北科技论坛论文汇编. 北京: 中国毒理学会学术委员会, 2015: 315.
- [29] Scheer N, Wilson ID. A comparison between genetically humanized and chimeric liver humanized mouse models for studies in drug metabolism and toxicity[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 21(2): 250-263.
- [30] 单文雅. 细胞色素P<sub>450</sub>酶与药物相互作用研究进展[J]. 中国保健营养, 2015, 25(10): 54-55.

Δ 基金项目: 山东省自主创新及成果转化专项项目(No.2014ZZCX02105)

\* 硕士研究生。研究方向: 药理学。电话: 0531-82612443。E-mail: 1261980291@qq.com

# 通信作者: 副研究员, 硕士生导师, 博士。研究方向: 心血管药理学。电话: 0531-82612443。E-mail: myling501@hotmail.com

(收稿日期: 2016-11-05 修回日期: 2017-05-09)  
(编辑: 余庆华)

用效果尤为突出,如苦参碱能阻滞人肝癌细胞 HepG2 进入 S 期,抑制细胞分裂增殖;对于大肠癌移植瘤模型,苦参碱能诱导癌细胞凋亡,抑制裸鼠体内结直肠癌细胞的生长;Liu T 等<sup>[8-10]</sup>通过体内、体外试验发现,苦参碱可显著抑制胰腺癌细胞的增殖,诱导其凋亡;苦参碱可通过下调核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路抑制基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达和人类肝癌细胞的入侵。

笔者以“苦参碱”“肿瘤”“药理”“Matrine”“Neoplasms”“Pharmacology”等为关键词,组合查询 2000 年 1 月—2017 年 4 月在 PubMed、Wiley-Blackwell、EBSCO、Elsevier-ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献 169 篇,其中有效文献 48 篇。现对苦参碱在抗肿瘤方面的主要作用机制进行综述,以期对苦参碱以及苦参碱相关新药的进一步研发及应用提供参考。

### 1 阻滞肿瘤细胞周期和抑制肿瘤细胞分裂增殖

细胞周期是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程,分为分裂间期与分裂期两个阶段,分裂间期又分为 G<sub>1</sub> 期、S 期和 G<sub>2</sub> 期<sup>[11]</sup>。

细胞只有分裂才能增殖,细胞分裂则呈周期性。细胞周期则是由细胞周期素(Cyclin)、细胞周期素依赖性激酶、细胞周期素依赖性激酶抑制剂等共同进行调控<sup>[12]</sup>。Zhang Z 等<sup>[13]</sup>研究表明,苦参碱能通过下调细胞 G<sub>1</sub>/S 期的必需蛋白 Cyclin E 的表达,从而使胃癌细胞发生 G<sub>1</sub> 期阻滞。p21 蛋白是已知的具有最广泛激酶抑制活性的细胞周期负性调节因子,而苦参碱通过上调 p21 蛋白,使细胞阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,相应地 S 期细胞数量比例下降<sup>[14]</sup>。

细胞的生长、增殖离不开蛋白的翻译及表达,而肿瘤细胞增殖的抑制与细胞周期正相关蛋白因子 Cyclin D1 的减弱以及 p53、p21 等负调节因子的表达增强有关<sup>[15]</sup>。王涌等<sup>[16]</sup>将不同浓度的苦参碱作用于人肝癌细胞 SMMC-7721 后发现,苦参碱可诱导肿瘤干细胞的细胞黏附调节基因、E-钙黏蛋白、层黏连蛋白、纤连蛋白基因表达上调,从而抑制肝癌干细胞的体外增殖,并有效抑制其转移能力。Wang L 等<sup>[5]</sup>研究表明,将苦参碱作用于人肝癌细胞 HepG2,其可通过下调甲胎蛋白、增殖细胞核抗原、B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)等蛋白的表达,以及上调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax 蛋白)的表达,从而干扰脂质蛋白的新陈代谢,破坏细胞结构以及诱导脂质蛋白的水解而形成脂质颗粒,且随着时间的推移、剂量的增加,人肝癌细胞 HepG2 开始皱缩、变圆及部分分离,直至死亡。

上述结果显示,苦参碱可将肿瘤细胞周期阻滞于不同的分隔点,或调控细胞周期中部分蛋白因子的表达,从而达到阻滞肿瘤细胞周期和分裂增殖的作用。

### 2 诱导肿瘤细胞的分化和凋亡

细胞分化的启动受多种蛋白因子的调控,某些癌基因的表达过度会导致细胞分化障碍,继而细胞无限增殖

并形成肿瘤,而其表达下降则又会反过来促进细胞的分化。Zhou W 等<sup>[17]</sup>研究发现,高剂量苦参碱作用于人肝癌细胞 HepG2 48 h 后, HepG2 的细胞周期发生阻滞,有明显的形态学变化,表现为细胞开始萎缩、核内异染色质明显增多、核周隙增大、细胞分化甚至裂解,说明苦参碱能将癌细胞阻滞在 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub> 等不同的周期,通过上调半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)等促凋亡蛋白以及表面分化抗原 CD11b 等的表达,诱导肿瘤细胞的分化和凋亡。

凋亡是一个多基因参与的过程,有 3 种途径能启动细胞凋亡,即死亡受体途径、线粒体途径以及内质网途径。何春游等<sup>[18]</sup>在苦参碱对人胰腺癌细胞 CFPAC-1 体内外生长抑制作用的研究中发现,苦参碱能通过上调 Bax 蛋白的表达,有效地抑制人胰腺癌细胞 CFPAC-1 的增殖并促进其凋亡,其机制可能与其影响了 Hedgehog 信号通路及通路下游 Bcl-2 的表达有关;同时,苦参碱增加了 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 裂解活化,启动了凋亡的线粒体途径;而通过上调 Fas 基因的表达,则导致了 Caspase-8 和 Caspase-3 的裂解活化,启动了凋亡的死亡受体途径。苦参碱还可通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达和上调促凋亡蛋白 Bax 表达,减小 Bcl-2/Bax 的比值从而诱导人乳腺癌细胞 MCF-7 的凋亡<sup>[19]</sup>。白银亮等<sup>[20]</sup>研究发现,苦参碱对 TM40D 人乳腺癌荷瘤小鼠的体内抑瘤作用和放射增敏作用,可能是通过线粒体凋亡途径诱导瘤组织细胞凋亡实现的。

miR-21 作为一个致癌 miRNA,在肝癌的发生和发展中起着重要的作用,能促进肝癌细胞增殖、转移和侵袭。Lin Y 等<sup>[21]</sup>通过苦参碱和索拉菲尼联合治疗表型肝细胞癌细胞的试验发现,苦参碱能通过激活 Caspase-3 以及随之出现的聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶的裂解,上调同源性磷酸酶-张力蛋白的表达,随即抑制 miR-21 的表达,反过来抑制细胞生长,促进肝癌细胞的凋亡。王晓燕等<sup>[8]</sup>通过研究苦参碱对荷瘤裸鼠体内结直肠癌的抑制作用及机制发现,苦参碱能直接杀死肿瘤细胞以及诱导肿瘤细胞凋亡;同时,苦参碱与氟尿嘧啶(5-FU)合用后,可明显减轻 5-FU 降低机体免疫力的毒副作用。

上述结果显示,苦参碱能诱导肿瘤细胞的分化、凋亡,其机制很可能是通过逆转肿瘤细胞的恶性表型,使细胞由低分化向高分化转变。

### 3 抑制肿瘤的侵袭、转移以及调节基因的转录、翻译水平

侵袭和转移是肿瘤细胞区别于正常体细胞的最基本的细胞学特征。恶性肿瘤细胞入侵细胞外基质以及基底膜基质是细胞进入组织最主要的生理学障碍,而细胞外基质以及基底膜基质的降解则是肿瘤细胞侵袭和转移进程中至关重要的一步。MMPs 是人体内降解细胞外基质蛋白的主要酶类,对于肿瘤细胞的转移和侵袭

发挥着主要作用<sup>[10,22]</sup>。一项关于苦参碱对肝癌细胞侵袭转移能力影响的研究发现,MMP-9是MMPs中的肽链内切酶,而且MMP-9的过度表达与肝癌的荚膜渗透密切相关,当苦参碱作用于人肝癌细胞SMMC-7721时,肝癌细胞的生长受到明显抑制;而且逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)结果证实苦参碱能显著下调细胞中MMP-9 mRNA转录表达水平来降低细胞外基质及基底膜的降解,从而抑制肝癌细胞的黏附、迁移和侵袭<sup>[10]</sup>。由此表明,苦参碱抑制肿瘤细胞的侵袭是通过抑制MMP-9的活性以及mRNA的转录水平来实现的。

苦参碱在对肿瘤细胞侵袭转移能力产生抑制作用的同时,还能调节基因的转录、翻译水平。苦参碱不仅能降低MAPK通路中白细胞介素诱导的p-p38、p-ERK以及p-JNK等蛋白表达水平,还可抑制NF- $\kappa$ B通路中的直接靶基因MMPs从而阻滞NF- $\kappa$ B通路的转导<sup>[23]</sup>。同时,苦参碱还能通过调节人乳腺癌细胞MCF-7的miR-21/PTEN/Akt信号通路从而抑制乳腺癌的生长<sup>[24]</sup>。PI3K/Akt和ERK/MAPK信号通路在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用,Akt信号通路的失活已被证实能抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,还能诱导细胞周期阻滞<sup>[25]</sup>。

#### 4 诱导肿瘤细胞的自噬

自噬是真核细胞内广泛存在的一种细胞分解自身构成成分的现象,是实现细胞本身代谢、更新某些细胞器以及生长发育的一个重要分解代谢过程,并以此来维持细胞代谢的平衡以及内环境的稳定。

细胞自噬也与肿瘤的存活和死亡等过程密切相关,多种因子都能调控细胞自噬,如mTOR、PI3K、mRNA以及转录因子等<sup>[26]</sup>。范悦等<sup>[27]</sup>的研究表明,苦参碱能诱导人肝癌细胞HepG2自噬泡的产生,经苦参碱作用过的人肝癌细胞HepG2的细胞质中存在丰富的空泡,当加入特定的自噬抑制剂3-MA后,细胞质的空泡数量大大减少,推断苦参碱促发了细胞自噬。对人肝癌细胞HepG2中Beclin 1的表达水平进行测定,结果表明苦参碱确实促进了Beclin 1的表达。Beclin 1基因是第一个确认在自噬的溶酶体降解途径中发挥抑制肿瘤作用的基因,Class III PI3K与Beclin 1形成复合物参与自噬体的形成<sup>[28]</sup>。同时,有关苦参碱诱导人乳腺癌细胞Bcap-37自噬及凋亡作用的研究显示,经苦参碱处理的人乳腺癌细胞Bcap-37胞浆内出现大量囊性小泡,透射电镜扫描结果证实细胞发生了自噬,Western blot法检测到Cleaved PARP和Lc3b-II蛋白表达均上调,说明苦参碱可诱导人乳腺癌细胞Bcap-37产生自噬<sup>[29]</sup>。

自噬在肿瘤的治疗过程中通常是作为一种保护机制存在,可通过清除体内受损的生物大分子以及杂物等,维持内稳态而抑制肿瘤细胞的形成。然而当自噬活动增加时,则有助于肿瘤细胞的生长与存活<sup>[30-31]</sup>。自噬作为一把“双刃剑”,对肿瘤存在促进与抑制双重作用。

今后应研究采取合适的方法,将苦参碱诱导自噬朝着有益的方向转化。

#### 5 抑制肿瘤血管的生成

血管生成在正常机体内可愈合伤口和恢复血流后组织损伤,而在恶性肿瘤中,血管生成则是病理过程的重要标志<sup>[32]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)是体内最强的血管生成因子,被认为是血管内皮细胞的高度促有丝分裂原,其与受体结合后,对肿瘤血管形成过程起着重要的作用,且与部分肿瘤的恶性程度呈正相关<sup>[33]</sup>。赵海亮等<sup>[34]</sup>研究发现,苦参碱具有抑制肝癌细胞增殖和肿瘤血管生成的作用,其分子机制可能是通过抑制VEGF的转录和下调MMP-9蛋白的表达,抑制肝癌血管生成,进而起到抗肝癌作用,而且不同浓度的苦参碱均能够抑制肝癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖。周娟等<sup>[35]</sup>的研究表明,苦参碱能抑制人肺腺癌细胞A549的增殖,其机制为降低细胞中缺氧诱导因子1 $\alpha$ 和VEGF表达,从而抑制肺癌组织的血管生成。另外,苦参碱与顺铂联合用药对人肺腺癌细胞A549增殖影响的试验中,相比苦参碱与顺铂单独用药,联合用药组对人肺腺癌细胞A549的生长抑制更显著,这个结果可能部分归因于苦参碱能增加顺铂对人肺腺癌细胞A549的毒性效应,一定程度上抑制了肺癌VEGF的表达<sup>[36]</sup>。

目前,抑制血管生成仍是治疗肿瘤的重要方法。MMP、各种生长因子及生长因子受体、内皮细胞等血管生成抑制因子,可以抑制血管形成,进而抑制肿瘤的生长。而一项关于全球医疗图表的研究显示,大部分使用血管生成抑制剂的患者伴有较高的不良反应发生率<sup>[37]</sup>。这就亟需我们找到耐受性更好的药物用于肿瘤的治疗。

上述结果显示,苦参碱作为抗血管生成药物,能通过下调VEGF的表达,从而达到抑制血管生成的效果;同时,可将苦参碱与其他药物联合用药,增加药物耐受性,降低药物毒副作用。

#### 6 逆转肿瘤细胞的多药耐药性

肿瘤的多药耐药(MDR)是肿瘤治疗后产生的一种在机制和结构上对无关物质的抵抗,从而引起复发性的肿瘤恶化<sup>[38]</sup>。MDR的产生与多药耐药基因、P糖蛋白、谷胱甘肽S-转移酶的表达升高以及DNA修复增强、DNA拓扑异构酶活性降低有着不可分割的关系<sup>[39]</sup>。在苦参碱逆转MDR及其机制的研究中发现,苦参碱能通过影响肿瘤细胞转运蛋白、细胞凋亡、酶活性及增强细胞内药物解毒、降低药物活化作用等机制逆转MDR<sup>[40]</sup>。

李海燕等<sup>[41]</sup>用苦参碱和粉防己碱合用,发现二者具有协同作用,能降低P糖蛋白的表达,逆转人乳腺癌细胞MCF-7的MDR。而在探索苦参碱对乳腺癌耐药株MCF-7/ADR MDR的逆转作用研究中,RT-PCR和Western blot检测显示,随着苦参碱浓度的增加,P糖蛋白以

及耐药基因MDR1、MRP1的表达逐渐降低,表明苦参碱具有逆转乳腺癌MDR的作用<sup>[42]</sup>。苦参碱在发挥抗肿瘤作用的同时,还兼有保肝、升高白细胞水平的作用,且不良反应小<sup>[43]</sup>。

目前,化疗是肿瘤最有效的治疗方法,但MDR的产生仍是最棘手的问题,与患者治愈率和生存率的低下有着不可分割的关系。研究发现,自噬的产生可能与肿瘤细胞的耐药性有关,是耐药性产生的诱因之一<sup>[38]</sup>。而苦参碱高效、低毒的抗肿瘤作用以及能逆转MDR的效果,无疑具有重要的临床意义及价值。可考虑将苦参碱与化疗药物联合应用,不仅可以减少化疗药物的剂量,发挥协同抗肿瘤作用,还可以通过诱导肿瘤细胞的自噬,减少耐药性的产生。

## 7 抑制端粒酶活性

端粒酶是使端粒延伸的反转录DNA合成酶,正常细胞每分裂1次,端粒就缩短1次。端粒酶在大多数恶性肿瘤组织和细胞中表现出高水平活性,其活性的增高会引起细胞不发生正常的凋亡,导致细胞“永生”<sup>[44-45]</sup>。因此,需要找到合适的端粒酶活性抑制药物用以抗肿瘤的治疗。李海军等<sup>[46]</sup>观察到以不同浓度苦参碱处理人乳腺癌细胞MCF-7后,其可上调细胞中MCF-7 Fas蛋白表达,下调VEGF蛋白表达,抑制端粒酶活性,抑制肿瘤血管形成,从而抑制细胞生长并促进其凋亡。在研究苦参碱对人肝癌细胞HepG2体外增殖和端粒酶活性影响的试验中,采用PCR-酶联免疫吸附法检测到端粒酶活性被抑制,表明抑制端粒酶活性可能是其发挥抗肿瘤作用的机制之一<sup>[47]</sup>。另外研究发现,苦参碱可抑制肝癌细胞端粒酶活性,下调端粒酶逆转录酶启动子的表达,阻滞肝癌细胞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期<sup>[48]</sup>。在今后的研究中,小分子端粒酶抑制剂将成为开发抗肿瘤药物的一个新方向。

## 8 结语

综上所述,苦参碱抗肿瘤作用机制包括阻滞肿瘤细胞周期和抑制肿瘤细胞分裂增殖、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制肿瘤侵袭转移以及调节转录翻译水平、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤细胞的MDR、抑制端粒酶活性等。苦参碱在体外抗肿瘤作用的研究已较为完善,今后应增加对苦参碱体内抑瘤作用及其机制的实验研究。苦参碱对肿瘤细胞的穿透能力及其对于各个信号通路的靶向性研究仍有待提高。今后应对苦参碱进行适当的结构修饰及改造,并对合适的药物进行筛选。

## 参考文献

[1] 王淑静,刘晨,姜珊,等.苦参碱在肝癌治疗中的研究进展[J].黑龙江医药,2013,26(2):289-290.  
[2] Wu HJ, Zou AR, Xie F, et al. Effect of matrine on human ether à go-go related gene(HERG) channels expressed in Chinese hamster ovary cells[J]. *Chin J Integr Med*, 2010,

16(5):430-434.

[3] 姚莉,武兴斌,秦龙.苦参碱对人膀胱癌BIU-87细胞增殖的抑制作用及其机制研究[J].中国药房,2016,27(16):2177-2180.  
[4] Zhao P, Zhou RU, Zhu X, et al. Matrine attenuates focal cerebral ischemic injury by improving antioxidant activity and inhibiting apoptosis in mice[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(3):633-644.  
[5] 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.  
[6] Zhou H, Xu M, Gao Y, et al. Matrine induces caspase-independent program cell death in hepatocellular carcinoma through bid-mediated nuclear translocation of apoptosis inducing factor[J]. *Mol Cancer*, 2014, doi: 10.1186/1476-4598-13-59.  
[7] 智信,陈晓,苏佳灿.苦参碱药理作用研究进展[J].成都中医药大学学报,2017,40(1):123-127.  
[8] 王晓燕,梁磊,谢林英,等.苦参碱的体内抑瘤作用及机制研究[J].时珍国医国药,2013,24(4):831-832.  
[9] Liu T, Song Y, Chen H, et al. Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(10):1740-1745.  
[10] Yu HB, Zhang HF, Li DY, 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.  
[11] 闫德祺,闫英男,阿力木·买买提,等.苦参活性成分的抗肿瘤作用机制研究进展[J].现代生物医学进展,2014,14(24):4776-4779.  
[12] Risal S, Adhikari D, Liu K. Animal models for studying the in vivo functions of cell cycle CDKs[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, doi: 10.1007/978-1-4939-2926-9\_13.  
[13] Zhang Z, Wang X, Wu W, et al. Effects of matrine on proliferation and apoptosis in gallbladder carcinoma cells (GBC-SD)[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(6):932-937.  
[14] Zhao B, Li B, Bai S, et al. Effects of matrine on proliferation and apoptosis of cultured retinoblastoma cells[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250(6):897-905.  
[15] Feoktistova K, Tuvshintogs E, Do A, et al. Human eIF4E promotes mRNA restructuring by stimulating eIF4A helicase activity[J]. *PNAS*, 2013, 110(33):13339-13344.  
[16] 王涌,刘雅辉,姜建帅,等.苦参碱对肝癌干细胞增殖及侵袭转移能力的抑制作用[J].中华实验外科杂志,2013,30(1):61-63.  
[17] Zhou W, Xu X, Gao J, et al. TCM matrine induces cell arrest and apoptosis with recovery expression of the hepato-specific miR122a in human hepatocellular carcinoma HepG2 cell line[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6):

- 9004-9012.
- [18] 何春游,张法灿,郭先文,等.苦参碱对胰腺癌CFPAC-1细胞增殖、凋亡及Hedgehog信号通路的影响[J].世界华人消化杂志,2016,24(3):338-346.
- [19] Li HJ, Li XJ, Bai ML, *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):14793-14799.
- [20] 白银亮,李兴杰,梁莉,等.苦参碱注射液对TM40D人乳腺癌荷瘤小鼠放射治疗的增敏作用及机制[J].中成药,2016,38(7):1608-1610.
- [21] Lin Y, Lin L, Jin Y, *et al.* Combination of matrine and sorafenib decreases the aggressive phenotypes of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Chemotherapy*, 2014, 60(2):112-118.
- [22] 伊日贵,徐晓艳,李时荣.肿瘤侵袭转移机制研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(10):937-939.
- [23] Lu SJ, Xiao XG, Cheng MH. Matrine inhibits IL-1 $\beta$ -induced expression of matrix metalloproteinases by suppressing the activation of MAPK and NF- $\kappa$ B in human chondrocytes in vitro[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):4764-4772.
- [24] Li LQ, Li XL, Wang L, *et al.* Matrine inhibits breast cancer growth via miR-21/PTEN/Akt pathway in MCF-7 cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(3):631-641.
- [25] Zhang S, Cheng B, Li H, *et al.* Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of human colon cancer LoVo cells by inactivating Akt pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4):2101-2108.
- [26] 李玲,徐小洁,叶棋浓.细胞自噬与肿瘤[J].中国生物化学与分子生物学报,2013,29(11):995-1001.
- [27] 范悦,王世明,石青青.苦参碱对肝癌细胞增殖及其细胞自噬的影响[J].中国当代医药,2013,20(7):11-13.
- [28] 郭海清,陈亚利,段钟平,等.细胞自噬与肝脏疾病[J].山东医药,2014,54(37):94-97.
- [29] 任莉莉,蓝天,王晓稼.苦参碱诱导人乳腺癌Bcap-37细胞自噬及凋亡作用研究[J].中华中医药学刊,2014,32(11):2756-2759.
- [30] 叶军,王辉,黄雪媚,等.细胞自噬及其在肿瘤发展中的作用[J].中国细胞生物学学报,2015,37(3):422-432.
- [31] Lin Z, McDermott A, Shao L, *et al.* Chronic mTOR activation promotes cell survival in Merkel cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2):272-281.
- [32] Griffioen AW, Van Beijnum JR. *Tumor angiogenesis associated genes and a method for their identification: US, EP20100191171[P]*. 2011-06-15.
- [33] Scartozzi M, Faloppi L, Svegliati Baroni G, *et al.* VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib: the ALICE-1 study[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5):1247-1256.
- [34] 赵海亮,黄桂柳,黄赞松,等.苦参碱抑制人肝癌 HepG2细胞增殖及其对 VEGF、MMP-9 表达的影响[J].右江民族医学院学报,2016,38(1):1-5.
- [35] 周娟,倪松石,贲素琴.苦参碱对人肺腺癌 A549 细胞增殖及 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达的影响[J].山东医药,2012,52(3):25-27.
- [36] 周娟,倪松石,贲素琴.苦参碱联合顺铂对肺腺癌 A549 细胞表达的影响[J].交通医学,2012,26(2):112-115.
- [37] Oh WK, McDermott D, Porta C, *et al.* Angiogenesis inhibitor therapies for advanced renal cell carcinoma: toxicity and treatment patterns in clinical practice from a global medical chart review[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(1):5-16.
- [38] Kumar P, Zhang DM, Degenhardt K, *et al.* Autophagy and transporter-based multi-drug resistance[J]. *Cells*, 2012, doi:3390/cells1030558.
- [39] Borst P, Evers R, Kool M, *et al.* A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(16):1295-1302.
- [40] 郝红娟.苦参碱逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展[J].科研,2015(8):215-216.
- [41] 李海燕,陈阳,何琪杨.苦参碱与粉防己碱逆转人 MCF-7 细胞耐药性的作用与机制[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):275-278.
- [42] 魏昌晟,沈义军,张智,等.苦参碱逆转乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 多药耐药与 PI3K/AKT 通道的关系[J].第三军医大学学报,2014,36(22):2254-2258.
- [43] 周炳刚,沈义军,杨涛,等.苦参碱诱导人乳腺癌细胞凋亡逆转耐药及对酸化蛋白激酶 B、Fas、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶 3 表达的影响[J].中华实验外科杂志,2012,29(9):1856-1857.
- [44] Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, *et al.* Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies[J]. *Genome Med*, 2016, doi: 10.1186/s13073-016-0324-x.
- [45] Arndt GM, Mackenzie KL. New prospects for targeting telomerase beyond the telomere[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(8):508-524.
- [46] 李海军,王俊明,田亚汀,等.苦参碱对 MCF-7 细胞 Fas、VEGF 及端粒酶活性的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(9):1247-1251.
- [47] 何松,左国庆,张燕,等.苦参碱对肝癌细胞 HepG2 端粒酶活性调控的体外研究[J].重庆医学,2008,37(3):291-292.
- [48] 陈伟忠,曾欣,林勇,等.苦参碱对肝癌细胞 HepG2 增殖的影响及端粒酶活性调控的体外研究[J].肿瘤学杂志,2002,8(3):168-170.

(收稿日期:2016-10-29 修回日期:2017-05-02)

(编辑:余庆华)