

# 甲基莲心碱抗肿瘤药理作用及其分子机制研究进展<sup>Δ</sup>

李琦玮<sup>1,2\*</sup>, 张甘霖<sup>1</sup>, 孙旭<sup>1</sup>, 王笑民<sup>1#</sup> (1.首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010; 2.北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

中图分类号 R285;R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1134-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.23

**摘要** 目的:了解甲基莲心碱(Nef)抗肿瘤的药理作用及其分子机制研究进展,为该生物碱的进一步开发利用提供依据。方法:以“甲基莲心碱”“肿瘤”“Neferine”“Anti-tumor”“Cancer”等中英文为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询发表于2000年—2018年9月的文献,对Nef抗肿瘤的药理作用及分子机制进行综述。结果:共检索到文献84篇,其中有效文献34篇。结果与结论:Nef是一种提取自莲子的双苄基异喹啉类生物碱,具有多重抗肿瘤药理活性。Nef可通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、影响肿瘤细胞的自噬过程,从而抑制肿瘤细胞增殖;可通过提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性(如影响肿瘤细胞线粒体功能、抑制炎症相关信号通路、阻碍上皮间质性转化进程、协同抗肿瘤药物)、降低化疗药物(如阿霉素、顺铂等)的毒性起到减毒增效的作用。近年来,有关Nef的基础研究逐渐增多,但主要集中在体外分子机制研究,而基于体内实验的安全性评价及药理研究十分缺乏。多数研究关注于Nef在细胞水平内与炎症通路、自噬过程、氧化应激反应的关系,但对引起这类反应的上游肿瘤相关靶点的研究仍有待深入开展。此外,Nef要从基础研究到临床应用仍有相当的距离,如何优化药物剂型、提高有效成分生物利用度,是今后亟需解决的问题。

**关键词** 甲基莲心碱;抗肿瘤;药理作用;分子机制;自噬;凋亡;氧化应激;炎症通路;减毒增效

天然植物来源药物的抗肿瘤作用一直备受关注。莲(*Nelumbo nucifera Gaertn*)是睡莲科莲属植物,是一种重要的药食同源植物。莲子心是莲成熟果实中的干燥幼叶及胚根,含有莲心碱、甲基莲心碱、去甲基衡州乌药碱、荷叶碱、牛角花碱、莲子碱等多种生物碱<sup>[1]</sup>。莲子心味苦,性寒,无毒,入心、肾经,具有清心安神、交通心肾、涩精止血之功效,常用于治疗热入心包、心肾不交、失眠遗精、血热吐血等病症<sup>[2]</sup>。除此之外,莲子心在中医肿瘤治疗中也有重要的地位。

中医肿瘤学认为,癌症的发生、发展与中医“心”“肾”功能失调密切相关。《景岳全书》中指出:心为君火,肾为相火,心有所动,肾必应之。若君相之火失司、水火未济,易引起体内环境失衡,可能导致癌毒的滋生与转移。当肿瘤患者出现热扰心神证时,可应用莲子心清心安神、助血运、交通心肾,有助于稳定内环境,避免癌毒来复<sup>[3]</sup>。

莲子心的主要有效成分是生物碱类,其中甲基莲心碱(Neferine, Nef)属于其主要成分双苄基异喹啉类生物

[15] 国务院办公厅.关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见[EB/OL]. [2016-08-25]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-02/28/content\\_9502.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-02/28/content_9502.htm).

[16] 国家卫生计生委.关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知[EB/OL]. [2016-09-01]. <http://www.nhfp.gov.cn/yaozs/s3573/201506/36a74780403d4eed96ca93b665620941.shtml>.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81673924、81603579、81873111);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(No.DFL20150901);北京市中医管理局委托项目——燕京流派创新性传承“拳头”工程

\* 博士研究生。研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤的基础与临床。电话:010-52176673。E-mail:anspoil.qw@163.com

# 通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤。电话:010-52176673。E-mail:wangxiaomin\_bhtcm@126.com

[17] 赵岩松,洪兰,叶桦.加快我国儿童用药研发的政策与法规分析[J].中国药事,2017,31(1):1-6.

[18] 李宏,万永霞.基于儿童用药标项的儿童常用药物说明书调查分析[J].临床合理用药杂志,2013,6(6):145-146.

[19] 王小川,王晓玲,谢晓慧,等.15家医院儿科常用药品说明书儿童用药信息调查分析[J].中国药理学杂志,2015,50(16):1446-1450.

[20] 李智平.重视儿科的药物临床试验[J].儿科药理学杂志,2009,15(4):4-6.

[21] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[S].2003-09-01.

[22] 国家卫生和计划生育委员会.关于保障儿童用药的若干意见[S].2014-05-21.

(收稿日期:2018-10-24 修回日期:2019-01-30)

(编辑:余庆华)

碱(Nef结构式见图1)。Nef具有多种药理作用,包括抗氧化、抗炎<sup>[4]</sup>、抗抑郁<sup>[5]</sup>、抗药物性肺/肝纤维化<sup>[6]</sup>、降压、抗心律失常、抗血小板聚集、松弛血管平滑肌<sup>[7]</sup>、增加胰岛素敏感性<sup>[8]</sup>、保护内皮细胞<sup>[9]</sup>、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)<sup>[10]</sup>等。近年来研究发现,Nef具有抑制肿瘤细胞增殖、提高化疗敏感性、降低肿瘤治疗毒性等作用,在肿瘤治疗方面具有良好的应用前景,逐渐引起研究者的关注。笔者以“甲基莲心碱”“肿瘤”“Neferine”“Anti-tumor”“Cancer”等中英文为关键词,在中国知网、万方数据库、PubMed等数据库中组合查询发表于2000年—2018年9月的文献。结果,共检索到文献84篇,其中有效文献34篇。本文对Nef抗肿瘤药理作用及其分子机制进行综述,为该生物碱的进一步开发利用提供依据。

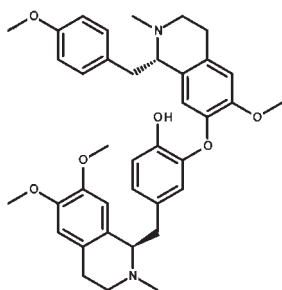


图1 Nef结构式

## 1 抑制肿瘤细胞增殖

### 1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是为了维持内环境稳定、由基因控制的细胞自主的程序性死亡,而肿瘤细胞往往具有抑制凋亡作用、异常增殖的特点。Poornima P等<sup>[11]</sup>研究发现,Nef可通过影响凋亡相关蛋白表达等机制诱导肝癌细胞凋亡,从而抑制肿瘤细胞增殖。研究者采用Nef处理肝癌细胞HepG2后,细胞表现出胞内活性氧(ROS)积累、谷胱甘肽含量降低的现象;而在Nef诱导的细胞凋亡过程中,线粒体转运蛋白减少,钙离子( $Ca^{2+}$ )含量增加,同时凋亡蛋白如Bcl-2相关X蛋白(Bax)、B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白(Bcl-2)/Bcl-x1相关死亡促进蛋白(Bad)、解离形式的Caspase-3、Caspase-9和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)水平升高,而抗凋亡蛋白Bcl-2表达水平降低。该研究结果表明,Nef可诱导线粒体产生ROS,进而导致HepG2细胞发生Caspase依赖的细胞凋亡;此外,Nef可使HepG2细胞内肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、p38丝裂原活化蛋白激酶与细胞外调节蛋白激酶(Erk1/2)表达上调,这些变化与ROS介导的凋亡过程有关。Yoon JS等<sup>[12]</sup>通过体外试验发现,采用15~30  $\mu\text{mol/L}$ 的Nef作用24 h后,可引起肝癌细胞Hep3B发生明显的剂量依赖性细胞凋亡,而对肝脏正常细胞HCC Sk-Hep1或THLE-3则无明显毒性。该研究还发现,Nef可激活Hep3B细胞中Bcl-2家族蛋白,如Bcl-2相互作用介质蛋白(Bim)、BH3结构域凋亡诱导蛋白(Bid)、Bax、Bcl-2拮抗蛋白(Bak)、p53上调凋亡调节因子(Puma),表明细胞发生了线粒体膜电位变化诱导的凋亡过程,继而激活了Caspases凋亡

信号因子(Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7、Caspase-8及PARP)表达上调;同时,Nef作用后细胞中免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)、钙联结蛋白(Calnexin)、蛋白质二硫键异构酶(PDI)、钙蛋白酶2(Calpain-2)及Caspase-12蛋白水平表达也明显升高,表明死亡受体介导的外源性凋亡通路参与了内质网应激诱导的细胞凋亡。

Nef诱导肿瘤细胞凋亡的机制与氧化应激反应、线粒体功能变化、内质网应激密切相关,可能引起信号通路的级联放大效应,使凋亡与其他生理病理过程发生交互作用,共同导致肿瘤细胞内外环境的剧烈变化而引起其程序性死亡。

### 1.2 阻滞肿瘤细胞周期

细胞周期是指正常连续分裂的细胞从一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂结束的过程,包括静止期( $G_0$ 期)、DNA合成前期( $G_1$ 期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期( $G_2$ 期)和有丝分裂期(M期)。细胞周期检查点的调控异常与肿瘤的发生有关,可使肿瘤具有不断增殖的特点<sup>[13]</sup>。Nef可引起肿瘤细胞周期阻滞,发挥抑制肿瘤增殖的作用。研究发现,Hep3B细胞经15  $\mu\text{mol/L}$  Nef处理12 h后,出现了 $G_1/S$ 期阻滞;经Western blotting法检测证实,细胞中骨髓细胞瘤转录调节蛋白(c-Myc)、细胞周期蛋白D1/D3(cyclin D1/D3)、周期依赖性蛋白激酶4(CDK4)、E2F转录调节因子1(E2F-1)表达下调,细胞分裂控制蛋白2(CDC2)分子发生去磷酸化,这印证了细胞出现周期阻滞的现象<sup>[12]</sup>。Zhang X等<sup>[14]</sup>研究发现,1~10  $\mu\text{mol/L}$ 的Nef作用于人骨肉瘤细胞48 h后,可明显引起细胞的 $G_1$ 期阻滞,而此过程与p53蛋白或视网膜母细胞瘤抑制蛋白(RB)无关;同时,Nef对非肿瘤的成骨细胞无毒性作用。该研究证实,Nef可通过激活p38促分裂素原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路和c-Jun氨基末端激酶(JNK),从而使p21蛋白半衰期延长;而采用抑制剂单独阻断p38蛋白作用并保持JNK活性后,可减弱Nef诱导的p21蛋白上调。由此提示,Nef的治疗作用与p21蛋白的Ser130位点磷酸化密切相关,该磷酸化过程依赖于p38蛋白。

Nef对正常的肝脏细胞或成骨细胞均无明显毒性作用,但可阻滞肝癌细胞、骨肉瘤细胞等的细胞周期进程,这对于将Nef开发为肿瘤辅助治疗药物十分有利。但这一特性对其他肿瘤细胞是否同样成立,还有待进一步研究验证。Nef对于肿瘤细胞与正常细胞的细胞周期影响具有差异性,其内在机制尚未明确。

### 1.3 影响肿瘤细胞的自噬过程

自噬是一个不断循环进行的生理过程,其被认为在肿瘤发生发展中具有“双刃剑”作用:一方面细胞自噬水平降低或缺失可激活DNA损伤,可能导致肿瘤的产生;另一方面,肿瘤细胞的自噬水平一般高于其他正常组织,有利于其利用物质和能量进行自身发展<sup>[15]</sup>。此外,细胞在应激状态下可能发生自噬性细胞死亡,这是一种由溶酶体介导的保守的程序性细胞死亡,是细胞自我分

解组分以回收蛋白、维持细胞所必需的代谢过程或清除受损组织以维持基因稳定的一种方式<sup>[16]</sup>。自噬被认为可能是影响肿瘤发展的重要机制之一。

近年来研究表明,Nef可通过诱导肿瘤细胞自噬来干预肿瘤增殖活动。Nef可诱导肺癌A549细胞中微管相关蛋白轻链3B(LC3B)过表达,使自噬小体形成增多;可诱导肺癌A549细胞自噬发生,使酸性自噬泡积累增多,导致LC3B- I 向LC3B- II 的转换增加,该过程与抑制磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路、诱导ROS累积相关,但与PI3K复合物PI3KC III 和Beclin1蛋白无明显关联<sup>[17]</sup>。一项针对卵巢癌细胞的体外研究表明,0.5~2 μmol/L的Nef作用于卵巢癌A2780细胞和SKOV3细胞48 h后,可剂量依赖性地抑制细胞增殖,诱导细胞自噬水平升高,其分子机制与抑制mTOR信号通路、激活p38 MAPK和JNK信号通路有关<sup>[18]</sup>。

尽管多项研究认为Nef具有诱导自噬的作用,但同时也有研究指出Nef对自噬的影响在于阻断自噬降解过程。Xu T等<sup>[19]</sup>采用Nef处理可使人类细胞hTERT-RPE1、HEK-293、Hela细胞中LC3- II 与自噬底物泛素化蛋白p62/SQSTM1(SQSTM1)积累,而沉默自噬起始基因ATG5后并不能降低Nef诱导的LC3- II 积累效应。进一步通过电镜观察发现,Nef处理可导致胞内多泡体的形成,而溶酶体成熟出现障碍;同时,Nef还阻碍了组织蛋白酶D的成熟过程,使自噬降解过程受干扰。因此该研究认为,Nef在自噬过程中是作为阻断剂而非诱导剂,其通过抑制自噬小体与溶酶体的融合,从而抑制自噬降解过程。而对乳腺癌细胞系MDA-MB-231或MCF-7开展的体外研究也有类似发现<sup>[20]</sup>。

Nef对于不同细胞自噬进程的影响表现不尽相同,但存在其既可能增强自噬水平,又可能阻滞溶酶体中自噬产物降解的可能。而关于Nef引发的自噬与凋亡过程中存在的互相影响,有待进一步研究明确。

## 2 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性

研究表明,肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性的机制主要包括细胞对药物的摄入减少、细胞对药物的外排增加、细胞凋亡相关通路改变、药物靶向分子改变、DNA修复机制增强、药物代谢酶活性增强等<sup>[21]</sup>。多种膜转运蛋白,如调控药物通透的高分子糖蛋白P糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)、肺耐药相关蛋白(LRP)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)等,均能将进入肿瘤细胞内的化疗药物排出胞外,从而使细胞产生耐药;此外,酶系统、凋亡调控基因、DNA修复机制以及其他因素均可导致肿瘤耐药<sup>[21]</sup>。上述结果表明,Nef可逆转耐药肿瘤细胞的耐药性,该作用机制主要为其通过影响肿瘤细胞线粒体功能、抑制炎症相关信号通路、阻碍上皮间质性转化(EMT)进程,协同抗肿瘤药物发挥抑瘤作用。

### 2.1 胃癌细胞

Nef可逆转胃癌细胞SGC7901对长春新碱(VCR)

的耐药性。Cao JG等<sup>[22]</sup>研究发现,VCR对SGC7901细胞及其耐药细胞株的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为0.059、2.32 mg/mL;而经2.5、5、10 mmol/L的Nef处理后,VCR对SGC7901耐药细胞株的IC<sub>50</sub>值分别降至0.340、0.128、0.053 mg/mL,化疗敏感性分别上升了6.8、18.1、43.8倍。同时该研究发现,SGC7901耐药细胞株中P-gp和MRP的表达水平显著升高,而经10 mmol/L的Nef处理24 h后,上述两种蛋白表达则显著下调。

### 2.2 肺癌细胞

Poornima P等<sup>[23]</sup>研究发现,Nef可加强阿霉素诱导的人肺癌A549细胞的凋亡作用。与单独应用10 μmol/L的Nef或2 μmol/L的阿霉素比较,两者共同作用48 h后可使A549细胞中阿霉素的积累显著增多。Nef可调节阿霉素诱导的内源或外源性细胞凋亡,其与阿霉素联合作用可诱导ROS生成并激活MAPK通路;此外,Nef还可抑制阿霉素诱导的核因子κB(NF-κB)的核转位,两药联用显示出较单用阿霉素更强的抗肿瘤作用。另一项研究显示,Nef联合顺铂处理可下调Bcl-2的表达,上调Bax、Bad、Bak的表达,提高细胞色素C和p53蛋白水平,能激活剪切形式的Caspase-9、Caspase-3及PARP,促进肿瘤细胞凋亡,并能显著降低局部黏着斑激酶(FAK)和血管内皮生长因子(VEGF)水平,降低肿瘤细胞黏附能力,抑制肿瘤血管生成<sup>[24]</sup>。

### 2.3 肝癌细胞及实体瘤

经体内外研究证实,Nef可增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性。Deng G等<sup>[25]</sup>研究发现,Nef可通过上调上皮钙黏着蛋白(E-cadherin),下调波形蛋白(Vimentin)、转录因子Snail和神经钙黏着蛋白(N-cadherin)的表达,从而抑制EMT诱导的肝癌细胞HepG2、Bel-7402的迁移和侵袭。该研究通过免疫组化染色证实,与奥沙利铂单用比较,Nef联合奥沙利铂能显著减少小鼠肿瘤内的增殖细胞,并显著减少E-cadherin与Vimentin蛋白分布,而且能明显降低肿瘤组织中EMT标志性分子的mRNA表达水平。

### 2.4 乳腺癌细胞

联用Nef可显著增强化疗药物诱导乳腺癌细胞的凋亡作用。有研究发现,Nef联合多柔比星能使动力蛋白1类似物(DNM1L)Ser637位点去磷酸化,从而增强DNM1L蛋白介导的线粒体转位,导致线粒体的过度分裂,进而促进乳腺癌细胞凋亡<sup>[20]</sup>。

## 3 降低化疗药物的毒性

化疗是目前肿瘤临床最主要的治疗方式,然而化疗药物的毒副作用引起的并发症是影响患者治疗依从性的主要因素。Nef可在增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用的同时,缓解化疗药物引起的不良反应。

### 3.1 降低阿霉素所致心脏毒性

萘环类药物阿霉素的心脏毒性是肿瘤治疗中的一大挑战,其发生机制主要与铁螯合物的形成有关,通过催化自由基的形成,干扰心肌细胞内的线粒体功能,从

而影响心肌细胞的收缩功能<sup>[26]</sup>。Priya LB等<sup>[27]</sup>研究发现,Nef预处理可以提高心肌细胞抗氧化能力,缓解蒺藜类药物所致的心脏毒性。该研究结果显示,阿霉素可激活还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶的亚单位(p22phox、p47phox、gp91phox),使Ca<sup>2+</sup>和ROS积累明显增加;并可激活ERK1/2与p38 MAPK,导致时间依赖性的NF-κB的激活及转位,以及环氧化酶2(COX-2)、TNF-α的表达上调。而Nef可通过调节NADPH氧化酶与ROS系统,抑制MAPK激酶激活和NF-κB的激活及转位过程,降低G<sub>1</sub>期细胞数量,改善因cyclin D1表达增高而减损的阿霉素药效。阿霉素引起心肌损伤的另一分子机制在于抑制1型胰岛素受体(IGF-1R)的作用。Bharathi Priya L等<sup>[28]</sup>研究发现,经阿霉素处理的心肌细胞H9c2中,线粒体超氧化物显著增多,细胞抗氧化功能受损。阿霉素可通过PI3K/Akt/mTOR分子通路与诱导自噬,抑制IGF-1R信号通路;而采用Nef预处理可激活IGF-1R分子通路,提高细胞抗氧化储备,诱导核因子2(Nrf2)转位过程,促进血红素氧合酶1(HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)的表达,提高心肌细胞抗氧化功能。

### 3.2 降低顺铂所致肾毒性

顺铂所致的肾毒性也是影响肿瘤临床治疗的重要因素之一,该毒性反应与顺铂能引起肾脏细胞的氧化应激、炎症反应、诱导肾脏细胞凋亡等过程密切相关<sup>[29]</sup>。Li H等<sup>[30]</sup>研究发现,Nef预处理对肾脏细胞具有保护作用,可减少顺铂所致的正常肾脏细胞的凋亡,激活细胞自噬过程;该保护作用可能与激活MAPK/mTOR信号通路和自噬过程有关,但具体机制仍有待后续研究进一步阐明。

## 4 其他作用

在肿瘤治疗过程中,可能诱发器官纤维化病变,这属于异质性的慢性瘢痕性疾病,与炎性因子刺激、损伤修复等因素相关。而Nef具有抗纤维化作用,可减轻药物性肺纤维化<sup>[31]</sup>、肝纤维化程度<sup>[6]</sup>,其作用机制与Nef能提高细胞抗氧化和抗炎水平、抑制NF-κB有关。Zhao L等<sup>[31]</sup>采用博来霉素建立小鼠肺纤维化模型,对治疗组小鼠采用腹腔注射Nef(20 mg/kg, bid),结果其肺纤维化指标——羟脯氨酸的含量显著低于模型组;同时,模型组小鼠体内SOD水平较模型组显著升高,TNF-α、TGF-β、IL-6与内皮素1的表达水平较模型组显著降低,而Nef可逆转博来霉素引起的上述变化。

血管生成是肿瘤发生、发展的关键环节,抗血管生成治疗可重塑肿瘤血管微环境,改变肿瘤血供和含氧量,增强肿瘤治疗效果;还能抑制肿瘤内毛细血管生长,使肿瘤细胞进入休眠状态,并诱导其凋亡<sup>[32-33]</sup>。Nef具有抗血管生成、降低肿瘤组织毛细血管密度的作用。Zhang Q等<sup>[34]</sup>进行了卵巢癌动物实验,在治疗组和对照组小鼠接种卵巢癌细胞后,分别给予Nef或磷酸盐缓冲液皮下注射12 d,结果显示治疗组小鼠移植瘤质量及

肿瘤组织血管密度均显著低于对照组。其机制研究表明,Nef可通过抑制mTOR/p70S6K信号通路,诱导自噬并抑制M2巨噬细胞极化作用,从而抑制肿瘤血管生成、减少肿瘤血供。

## 5 结语

综上,Nef在中医治疗肿瘤领域具有良好的应用前景。对于肿瘤这一机制复杂的全身性疾病,Nef可多层次、多靶点地发挥作用,抑制肿瘤的发展与转移,包括引起肿瘤细胞周期阻滞、诱导凋亡、影响自噬过程、抗血管生成以及对肿瘤微环境的重塑等;而且Nef对肿瘤细胞与正常组织细胞具有不同的影响,其具体机制有待深入研究明确。

目前针对Nef的研究也存在一定局限性,关于其药理作用的研究主要集中于体外研究,基于体内实验的安全性评价及药理研究十分缺乏。多数研究关注于Nef在细胞水平内与炎症通路、自噬过程、氧化应激反应的关系,但对引起这类反应的上游肿瘤相关靶点是否存在相关性仍有待挖掘。此外,Nef要从基础研究到临床应用仍有相当的距离,例如传统含莲子的煎剂能否最大限度发挥Nef的抗肿瘤效应有待探索;而如何优化药物剂型、提高有效成分生物利用度,是该领域亟需解决的问题。

天然来源的药物成分对肿瘤本体及其周围环境的多层次立体化的网络作用,正是天然药物在肿瘤治疗中的特色所在。Nef是一种很有应用前景的肿瘤治疗天然单体成分,其作用机制仍存在很多未知之处有待探索,且天然药物有效单体成分如何更好、更安全地应用于临床,也是需要亟待解决的重要课题。

## 参考文献

- [1] 李经纬. 中医大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 1208.
- [2] 欧明, 王宁生. 中药及其制剂不良反应大典[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002: 144.
- [3] 杨永, 王笑民. 试论“心神”与癌毒[J]. 中医杂志, 2017, 58(1): 76-78.
- [4] JUNG HA, JIN SE, CHOI RJ, et al. Anti-amnesic activity of neferine with antioxidant and anti-inflammatory capacities, as well as inhibition of ChEs and BACE1[J]. *Life Sci*, 2010, 87(13/14): 420-430.
- [5] SUGIMOTO Y, FURUTANI S, NISHIMURA K, et al. Antidepressant-like effects of neferine in the forced swimming test involve the serotonin1A (5-HT1A) receptor in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 634(1/2/3): 62-67.
- [6] CHEN MS, ZHANG JH, WANG JL, et al. Anti-fibrotic effects of neferine on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in mice[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(2): 231-240.
- [7] ZHOU YJ, XIANG JZ, YUAN H, et al. Neferine exerts its antithrombotic effect by inhibiting platelet aggregation

- and promoting dissociation of platelet aggregates[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(2):202-210.
- [ 8 ] PAN Y, CAI B, WANG K, et al. Neferine enhances insulin sensitivity in insulin resistant rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(1):98-102.
- [ 9 ] GUAN G, HAN H, YANG Y, et al. Neferine prevented hyperglycemia-induced endothelial cell apoptosis through suppressing ROS/Akt/NF-kappaB signal[J]. *Endocrine*, 2014, 47(3):764-771.
- [10] ZHOU H, JIANG H, YAO T, et al. Fragmentation study on the phenolic alkaloid neferine and its analogues with anti-HIV activities by electrospray ionization tandem mass spectrometry with hydrogen/deuterium exchange and its application for rapid identification of in vitro microsomal metabolites of neferine[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(13):2120-2128.
- [11] POORNIMA P, QUENCY RS, PADMA VV. Neferine induces reactive oxygen species mediated intrinsic pathway of apoptosis in HepG2 cells[J]. *Food Chem*, 2013, 136(2):659-667.
- [12] YOON JS, KIM HM, YADUNANDAM AK, et al. Neferine isolated from *Nelumbo nucifera* enhances anti-cancer activities in Hep3B cells: molecular mechanisms of cell cycle arrest, ER stress induced apoptosis and anti-angiogenic response[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(11):1013-1022.
- [13] 高燕, 林莉萍, 丁健. 细胞周期调控的研究进展[J]. *生命科学*, 2005, 17(4):318-322.
- [14] ZHANG X, LIU Z, XU B, et al. Neferine, an alkaloid ingredient in lotus seed embryo, inhibits proliferation of human osteosarcoma cells by promoting p38 MAPK-mediated p21 stabilization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1/2/3):47-54.
- [15] 曹建平, 夏大静. 自噬与肿瘤关系研究新进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2015, 44(2):204-210.
- [16] 陈雪, 钟莉莉, 王洪冰, 等. 自噬性细胞死亡研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(6):1072-1075.
- [17] POORNIMA P, WENG C F, PADMA V V. Neferine from *Nelumbo nucifera* induces autophagy through the inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway and ROS hyper generation in A549 cells[J]. *Food Chem*, 2013, 141(4):3598-3605.
- [18] XU L, ZHANG X, LI Y, et al. Neferine induces autophagy of human ovarian cancer cells via p38 MAPK/JNK activation[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7):8721-8729.
- [19] XU T, SINGH D, LIU J, et al. Neferine, is not inducer but blocker for macroautophagic flux targeting on lysosome malfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):1516-1521.
- [20] 周静. 莲心碱抑制自噬降解及调节线粒体分裂增敏乳腺癌化疗的分子机制[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [21] 徐珊, 徐昌芬. 肿瘤多药耐药性发生机制及中药逆转作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2006, 13(6):404-411.
- [22] CAO JG, TANG XQ, SHI SH. Multidrug resistance reversal in human gastric carcinoma cells by neferine[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(20):3062-3064.
- [23] POORNIMA P, KUMAR VB, WENG CF, et al. Doxorubicin induced apoptosis was potentiated by neferine in human lung adenocarcinoma, A549 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014. DOI: 10.1016/j.fct.2014.03.008.
- [24] SIVALINGAM KS, PARAMASIVAN P, WENG CF, et al. Neferine potentiates the antitumor effect of cisplatin in human lung adenocarcinoma cells via a mitochondria-mediated apoptosis pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2865-2876.
- [25] DENG G, ZENG S, MA J, et al. The anti-tumor activities of neferine on cell invasion and oxaliplatin sensitivity regulated by EMT via Snail signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017. DOI: 10.1038/srep41616.
- [26] 张永飞, 崔久崑. 化疗药物所致心脏毒性的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(24):1243-1247.
- [27] PRIYA LB, BASKARAN R, HUANG CY, et al. Neferine ameliorates cardiomyoblast apoptosis induced by doxorubicin: possible role in modulating NADPH oxidase/ROS-mediated NFkappaB redox signaling cascade[J]. *Sci Rep*, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-12060-9.
- [28] BHARATHI PRIYA L, BASKARAN R, HUANG CY, et al. Neferine modulates IGF-1R/Nrf2 signaling in doxorubicin treated H9c2 cardiomyoblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2):1441-1452.
- [29] 杨慧海, 王露露, 范超, 等. 中药有效成分减轻顺铂肾毒性研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(5):98-101.
- [30] LI H, TANG Y, WEN L, et al. Neferine reduces cisplatin-induced nephrotoxicity by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3):694-701.
- [31] ZHAO L, WANG X, CHANG Q, et al. Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1/2/3):304-312.
- [32] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [33] DE PALMA M, BIZIATO D, PETROVA TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8):457-474.
- [34] ZHANG Q, LI Y, MIAO C, et al. Anti-angiogenesis effect of neferine via regulating autophagy and polarization of tumor-associated macrophages in high-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.049.

(收稿日期:2018-08-25 修回日期:2019-03-06)  
(编辑:段思怡)