

钩藤中单萜吲哚类生物碱抗肿瘤作用的研究进展



于大海, 董雪, 赵丽珠

哈尔滨商业大学药学院 (哈尔滨 150078)

【摘要】 钩藤具有息风定惊、清火平肝的功效, 可用于治疗癌症、心脑血管疾病、神经退行性疾病、抑郁症等病症。研究表明, 钩藤具有显著的抗肿瘤活性, 对多种癌症均有抑制作用, 其中单萜吲哚类生物碱是钩藤发挥药理作用的主要来源。本文对近 10 年来钩藤中单萜吲哚类生物碱的抗肿瘤作用相关研究进行综述, 总结归纳其抗肿瘤作用机制, 旨在为钩藤中单萜吲哚类生物碱的进一步研究提供理论依据。

【关键词】 钩藤; 单萜吲哚类生物碱; 抗肿瘤; 钩藤碱; 异钩藤碱; 毛钩藤碱; 去氢毛钩藤碱; 异去氢钩藤碱

Research progress on anti-tumor effect of monoterpene indole alkaloids in *Uncariae Ramulus Cum Uncis*

YU Dahai, DONG Xue, ZHAO Lizhu

School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150078, China

Corresponding author: YU Dahai, Email: hrbadr@163.com

【Abstract】 *Uncariae Ramulus Cum Uncis* has the effects of wind-extinguishing and convulsion resolving, clearing heat and liver soothing. It can be used to treat cancer, cardio-cerebrovascular diseases, neurodegenerative diseases, depression and other diseases. Studies have shown that *Uncariae Ramulus Cum Uncis* has significant anti-tumor activity and has inhibitory effects on many kinds of cancers, and monoterpene indole alkaloids are the main source of pharmacological effects of *Uncariae Ramulus Cum Uncis*. This paper reviewed the research related to the anti-tumor effect of monoterpene indole alkaloids from *Uncariae Ramulus Cum Uncis* in the last decade, and the anti-tumor mechanism was summarized to offer theoretical basis for the further study of monoterpene indole alkaloids in *Uncariae Ramulus Cum Uncis*.

【Keywords】 *Uncariae Ramulus Cum Uncis*; Monoterpene indole alkaloids; Anti-tumor; Rhynchophylline; Isorhynchophylline; Hirsutine; Hirsuteine; Isocorynoxine

钩藤为茜草科钩藤属植物钩藤、大叶钩藤、毛钩藤、华钩藤或无柄果钩藤的干燥带钩茎枝^[1], 收载于《中国药典》2020 年版^[2]。钩藤的化学成分丰富, 其中生物碱是其主要活性成分, 也是钩

藤属植物的特征性成分^[3-4]。钩藤具有神经保护、抗炎、抗氧化、降低心率、抑制心肌肥大、抗癌等作用^[5-8]。

吲哚生物碱是药理活性物质的主要来源, 对

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202403221

基金项目: 黑龙江省普通高等学校青年创新人才培养计划项目 (UNPYSCT-2020222); 黑龙江青年科技人才托举工程项目 (2023QNTJ014)

通信作者: 于大海, 博士, 副教授, Email: hrbadr@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

新型抗癌药物如长春新碱和长春碱的制备产生影响^[9]。其中单萜吲哚类生物碱是一类具有特定结构的天然化合物，在自然界中分布广泛。钩藤碱 (rhynchophylline, Rhy)、去氢钩藤碱 (corynoxine, Cory)、异钩藤碱 (isorhynchophylline, Irhy) 和异去氢钩藤碱 (isocorynoxine, Icory) 为钩藤氧化类吲哚生物碱的主要单体成分^[1]，而毛钩藤碱 (hirsutine, HT) 和去氢毛钩藤碱 (hirsuteine, HST) 为钩藤非氧化类吲哚生物碱^[1]。钩藤中单萜吲哚类生物碱对心血管系统、中枢神经系统、癌症均有治疗作用，但其抗肿瘤活性的相关研究较少。本文综述钩藤中单萜吲哚类生物碱抗肿瘤药理作用机制的研究进展，以期为其进一步的研究及新药开发提供理论参考。

1 钩藤生物碱抗肿瘤作用

1.1 抑制细胞增殖

抑制肿瘤细胞增殖是治疗癌症的一种重要策略^[10]。这一策略旨在通过各种方法阻止癌细胞的生长和分裂，从而防止疾病的扩散。Santos 等^[11]研究了钩藤提取物 (UT-ex) 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的影响及其作为抗癌剂的潜力。研究发现，UT-ex 可降低乳腺癌细胞中嘌呤能受体 (A1 和 P2X7 受体) 的表达，从而抑制细胞增殖，其与化疗药物多柔比星的结合可进一步降低 P2X7 受体的表达。此外，用 UT-ex 处理的乳腺癌细胞中核苷三磷酸二磷酸水解酶 (nucleoside triphosphate diphosphohydrolase, NTPDase) 活性增加且胞外 -5'-核苷酸酶 (ecto-5'-nucleotidase, CD73) 活性降低。这些发现表明，UT-ex 可能通过调节嘌呤能受体和改变乳腺癌细胞中外切核苷酸酶的活性来抑制肿瘤生长。

上述研究表明，UT-ex 可以改变腺嘌呤核苷酸的分解代谢，并且调节相关受体的表达。这为 UT-ex 在乳腺癌治疗中的潜在作用提供了线索，后续可深入研究其具体成分和作用机制。

1.2 抑制细胞迁移和侵袭

抑制细胞迁移和侵袭是癌症治疗的重要治疗目标，因为癌细胞扩散和侵入周围组织的能力是疾病进展的主要因素^[12-13]。癌细胞转移过程中会发生上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程，该过程涉及多种复杂的信号通路以及 EMT 过程中相关重要靶点的变

化，如 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达减少，波形蛋白 (Vimentin)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、锌指转录因子 1 (Snail) 的表达增加等^[14]。

Hanwool 等^[15]研究 Irhy 对肝癌 HepG2 细胞的抗癌作用，研究发现与其他肿瘤细胞相比，Irhy 对 HepG2 细胞表现出最大的细胞毒性，还可抑制 HepG2 细胞的迁移、侵袭和趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)、MMP-9 和 MMP-2 表达。此外，Irhy 还可抑制 p38、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化，提高 p53 的磷酸化水平，表明 Irhy 在 HepG2 细胞中的抗癌和抗转移作用是通过调节各种信号转导级联介导的。

翟娜娜等^[16]将 HT 作用于乳腺癌 MCF-7 细胞 24 h，结果显示 HT 可通过上调 E-cadherin 表达水平，下调缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、Snail、MMP-9 的蛋白表达水平，从而显著抑制缺氧诱导的人乳腺癌 MCF-7 细胞的迁移和侵袭；采用 CCK-8 法检测其细胞毒性，结果显示药物浓度 32~64 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时，乳腺癌 MCF-7 细胞存活率明显降低。

韩晓丽等^[17]研究表明 HT 通过白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)/STAT3 通路抑制结肠癌细胞生长。研究发现 HT 通过下调细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、MMP-2 蛋白表达水平，上调半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 -3 (cysteine/aspartate specific proteinase-3, Caspase-3) 表达水平抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭。此外，HT 可抑制 IL-6、STAT3 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达，表明 HT 通过抑制 IL-6/STAT3 通路诱导结肠癌细胞凋亡。

李亚威等^[18]研究表明，HT 通过抑制类固醇受体辅激活因子 (Steroid receptor coactivator, Src)/STAT3 信号通路，进而诱导人宫颈癌 CaSki 细胞凋亡。同时，HT 能够降低纤连蛋白 (fibronectin, FN)、MMP-2 及 MMP-9 含量，

促进肿瘤细胞的侵袭和转移。此外, HT 也能调控 HIF-1 α /EMT 信号通路, 降低 HIF-1 α 、Vimentin 和 N-钙黏蛋白(N-cadherin)表达水平, 上调 E-cadherin 表达水平, 从而发挥抗肿瘤作用。

陆佳等^[19]研究 Rhy 对结直肠癌 SW480、SW620、HCT-116 细胞系的抗癌作用, 结果表明, Rhy 可在结直肠癌细胞中与 Lys315 位点结合, 从而抑制丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDHK1) 与底物 PDHA 的结合, 抑制 PDHK1 功能诱导线粒体自噬并抑制细胞迁移, 且呈剂量依赖性。体内研究表明, Rhy 对异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX) 结直肠癌小鼠有抑制肿瘤生长的作用, 还可抑制 ApcMin 小鼠过表达 PDHK1 模型肿瘤转移。

上述研究表明, HT 通过负调控 IL-6/STAT3、HIF-1 α /EMT 和 Src/STAT3 等信号通路等来抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移。Rhy 通过抑制 PDHK1 活性, 调节结直肠癌细胞代谢和自噬, 从而抑制其转移, 为结直肠癌的靶向治疗提供了新的思路。后续可进一步探索 Rhy 通过抑制 PDHK1 来调节胆固醇代谢在肿瘤治疗中的潜在作用。

1.3 诱导细胞凋亡和周期阻滞

促进细胞凋亡是抑制肿瘤进展的另一种治疗策略。细胞凋亡是程序性细胞死亡的严格调节过程, 对不同的刺激(包括化疗药物)做出反应^[20]。凋亡发生的机制复杂, 在肿瘤治疗中发挥重要作用。Lou 等^[21]研究 HT 对人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阳性和 p53 突变的乳腺癌 MDA-MB-453 和 MCF-7 细胞的抗癌活性, 结果表明 HT 在 HER2 阳性和 p53 突变的乳腺癌细胞中诱导的 DNA 损伤具有选择性, 且 HT 显著抑制 MDA-MB-453 细胞中 HER2、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和 Akt 信号通路。在 MDA-MB-453 细胞中, 用 HT 处理后 p-p38 和磷酸化组蛋白 H2AX (Gamma-H2A histone family member X, γ H2AX) 的表达上调, 这表明 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen activated protein kinases, p38 MAPK) 应激途径的激活和 DNA 损伤反应的发生。然而, 在 MCF-7 细胞中无显著影响。采用伊立替康作为 DNA 损伤诱导剂诱导的 DNA 损伤应答, 在 HER2 阳性和 p53 突变型乳腺癌细胞中无显著差异。结果表明, 在 HER2 阳性和 p53

突变的人乳腺癌细胞中, HT 诱导 DNA 损伤应答具有选择性活性, 可导致乳腺癌细胞的凋亡。

黄宝媛等^[22]研究表明, 钩藤总生物碱可诱导肝癌细胞凋亡, 使 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 蛋白表达水平减少, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、Caspase-9、Caspase-3 水平显著升高以及 DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的清除, 表明钩藤总生物碱可通过线粒体途径诱导 HepG2 细胞发生凋亡, 使细胞周期出现 S 期阻滞, 且其作用呈现浓度依赖性。黄器伟等^[23]研究表明, HT 可通过线粒体途径显著抑制乳腺癌细胞活性, CCK-8 法检测发现 HT 对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞均有显著毒性作用。HT 可使线粒体通透性过渡孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放, 从而导致 MDA-MB-231 细胞凋亡并引起线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 去极化, 同时上调细胞色素 C (Cytochrome C, Cyt C) 以及裂解半胱天冬酶 (cleaved-Caspase, C-CASP) 9 和 C-CASP 3 的蛋白水平, 上述作用均可被 mPTP 特异性阻断剂环孢素 (cyclosporin A, CsA) 显著抑制。

Zhang 等^[24]研究发现, HT 通过激活 Rho 激酶 1 (Rho-associated coiled-coil protein kinase1, ROCK1) / 张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) / 磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) / Akt / 糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 通路, 进而引起 mPTP 开放介导的线粒体损伤, 最终导致 Caspase 激活, 诱导肺癌细胞发生凋亡。此外, HT 还可以增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和 Cyt C 释放, 诱导细胞凋亡。异种移植小鼠模型的体内研究证实了 HT 能有效抑制肿瘤细胞生长。

Meng 等^[25]研究发现, 使用不同浓度的 HT 作用于 T-细胞白血病 Jurkat 克隆 E6-1 细胞 24、48、72 h, 结果显示 HT 以时间和浓度依赖性方式选择性抑制 Jurkat 克隆 E6-1 细胞增殖, HT 可升高 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达水平, 通过线粒体介导的途径诱导细胞凋亡, 并使细胞周期发生 G0/G1 期阻滞。

Gao 等^[26]研究表明, HST 通过鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase1, SPHK1) / PI3K/Akt 通

路诱导慢性粒细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML) K562 和 K562/G01 细胞发生凋亡, HST 可抑制细胞 SPHK1 活性, 降低鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 和鞘氨醇-1-磷酸受体 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1), 下调 p-SPHK1 (Ser225)、p-BCR-ABL (phosphorylated-breakpoint cluster region-Abelson leukemia oncogen) (Tyr412)、PI3K-p110 α 和 p-Akt (Ser473) 蛋白表达水平, 并在 G2/M 期阻滞细胞周期, 从而发挥潜在的抗白血病功效。

Yun 等^[27]研究 HST 对肺癌的作用, 发现其能时间和浓度依赖性抑制肺癌 NCI-H1299 细胞增殖, 而对正常非癌细胞系无影响。此外, 在用 HST (0、10、20、40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 处理的 NCI-H1299 细胞中观察到细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2) 和细胞周期蛋白 E (cyclin-E) 表达水平显著降低, 导致细胞周期停滞在 G0/G1 期, 表明 HST 可以通过 cyclin-E 和 CDK2 介导的机制诱导 G0/G1 期阻滞。

以上研究表明, HST 通过 SPHK1/PI3K/Akt 通路诱导 CML 细胞凋亡, 还可通过抑制 NCI-H1299 细胞的 Cyclin-E 和 CDK2 表达水平, 诱导 G0/G1 期阻滞。但研究中仅使用了 1 种细胞系, 后续可用更多的细胞系和样本数量来提高研究可靠性。此外, 以上研究均为体外细胞实验, 缺乏对体内模型的验证, 未来研究中可使用其他细胞系并增加体内验证实验。HT 对乳腺癌细胞具有选择性的细胞毒性作用, 在体外体内均能有效调节 ROCK1/PTEN/PI3K/Akt/GSK3 β 、NF- κ B、Akt 和 p38 MAPK 等通路, 引起 mPTP 开放介导的线粒体损伤, 激活 Bax、Caspase-3 等凋亡蛋白, 诱导凋亡。该研究使用多种细胞系论证, 为研究成果应用于临床提供了前景。

1.4 诱导细胞氧化应激

氧化应激程度升高被认为是抗癌治疗的新靶点^[28-29]。ROS 是细胞代谢的正常副产物, 许多内源性和外源性因素会诱导细胞内产生过量 ROS, 压倒人体的抗氧化防御系统, 形成氧化应激状态, 破坏细胞蛋白、脂质和 DNA, 导致细胞致命损伤, 从而干扰关键的细胞功能^[30]。

Ciani 等^[31]研究表明, 用 0.5~10 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 递增剂量的 UT-ex 处理鳞状癌细胞 (SCC 013、SCC

011、SCC 022 和 A431) 24、48、72 h, 显示出剂量依赖的细胞毒性和抗分裂作用。此外, UT-ex 诱导的细胞毒性与 ROS 产生有关, 低剂量 ROS 显示出促分裂作用, 当 ROS 水平超过细胞抗氧化能力时, 可能导致细胞损伤, 并诱导细胞凋亡。同时, UT-ex 会干扰蛋白酶体介导的 YB-1 (一种参与 DNA 损伤修复的核生存因子) 蛋白水解切割, 从而降低细胞修复受损 DNA 的能力。结果表明, UT-ex 通过增加氧化应激和受损 DNA 修复影响鳞状癌细胞活性, 同时诱导氧化 DNA 损伤和拮抗依赖于 YB-1 活性的 DNA 修复机制。

王伟等^[32]研究 HT 对肝癌的作用, 25~100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HT 可在体外显著抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞活性。HT 可促进磷酸化真核细胞起始因子 2 α (phosphorylated-eukaryotic initiation factor 2 α , p-eIF-2 α) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 蛋白表达, 而 eIF-2 α 磷酸化抑制剂 Salubrinal (Sal) 和抗氧化剂 *N*-乙酰半胱氨酸 (*N*-acetylcysteine, NAC) 可抑制该作用。表明 HT 可通过 ROS 触发内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS), 提示 ROS 生成和 ERS 在 HT 的抗肿瘤作用中发挥重要作用。

以上研究表明, HT 可使 ROS 生成增多, 进而激活 ERS, 下调 Bcl-2/Bax 比率, 最终导致细胞凋亡。UT-ex 通过增加 ROS 水平, 诱导 DNA 氧化损伤, 抑制 DNA 修复机制, 导致细胞死亡, 可能成为癌前病变和早期鳞状细胞癌的潜在治疗剂。

1.5 增加药物敏感性和逆转耐药性

多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 是指肿瘤细胞不但对化疗药物具有耐药性, 而且对其他不同结构和靶点的抗癌药物也会产生交叉耐药^[33]。癌细胞的 MDR 可能与多种机制有关, 有研究^[34-36]发现 Irhy 能够逆转人肺腺癌耐顺铂细胞株 A549/DDP 对化疗药物的耐药, 但逆转机制尚不清楚。

Lou 等^[37]研究了乳腺癌 MCF-7 细胞对 HT 耐药性的潜在分子途径, 并证实共济失调毛细血管扩张症突变蛋白 (ataxia-telangiectasia mutated, ATM) 途径是 MCF-7 细胞 HT 耐药的关键, 在 MCF-7 细胞中, HT 和 KU-60019 (一种特异性 ATM 抑制剂) 共同处理后, 通过 p38 MAPK 通路干扰 ATM 途径导致 DNA 损伤反应显著增强, 结

果表明, 干扰 ATM 途径以克服乳腺癌细胞 HT 耐药性的潜在效用, 其诱导不依赖于 p53 的 DNA 损伤反应和 ROS 产生。

黄宝媛等^[38-39]研究发现, 钩藤总生物碱能有效逆转 MDR 的 HepG2/ADM 和 MCF-7/ADM 细胞对化疗药物的耐药性, 且钩藤氧化类吡啶生物碱对耐药细胞株的逆转作用明显优于非氧化类吡啶生物碱, 这可能与钩藤吡啶生物碱结构中的吡啶环被氧化有关。对低毒且高效的 Icory 逆转肿瘤 MDR 机制作进一步探讨, 结果显示 Icory 作为 ATP 结合盒膜通道转运体 B1 (ATP-binding cassette transporter B1, ABCB1) 的竞争性底物, 可选择性与 ABCB1 结合, 减少 ABCB1 的外排, 提高胞内药物浓度, 发挥逆转肿瘤多药耐药作用。

郭晓敏等^[40]从多种钩藤生物碱中筛选具有逆转肝癌耐药细胞株 HepG2/ADM 耐药性的逆转剂。研究发现, 钩藤总生物碱与不同浓度的多柔比星联用, 两种药物分别作用于 HepG2/ADM 和 HepG2 细胞 72 h, 钩藤总生物碱在非毒剂量 (钩藤氧化类吡啶生物碱为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 非氧化类吡啶生物碱为 $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, Rhy、Irhy、Cory 和 Icory 为 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, HS 和 HST 为 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 下, 均可降低多柔比星 HepG2/ADM 细胞的半数抑制浓度 (half-inhibitory concentration, IC_{50}), 而对多柔比星敏感细胞 HepG2 上的 IC_{50} 则无明显影响, 表明钩藤总生物碱在非毒剂量下对 HepG2/ADM 细胞均具有耐药逆转活性。结果表明, 极性越小, 单位药物逆转倍数越高。钩藤氧化类吡啶生物碱极性最小的柯诺辛碱 B 在各单体中的单位药物逆转倍数最高, 说明药物逆转活性主要受极性影响, 但还与其化学构型相关, 即涉及到药物作用的位点以及蛋白的构型^[40]。

以上研究表明, 通过干预 ATM 通路可以增强 MCF-7 细胞对 HT 诱导的 DNA 损伤反应的敏感性, 显示出其提高 HT 治疗乳腺癌的临床效用。Icory 能促进药物在耐药细胞内的累积, 抑制药物的外排作用, 刺激 ATP 结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 转运蛋白的活性, 从而发挥其逆转作用, 后续可继续探究其作为单独治疗药物或辅助治疗药物的疗效。

1.6 调节机体免疫功能

肿瘤患者机体抗肿瘤通常需借助细胞免疫, 因此 T 细胞在抗肿瘤免疫中发挥着关键作用^[41]。

T 细胞经常在肿瘤中积聚, 可建立免疫抑制性肿瘤微环境并抑制抗肿瘤效应, 使其成为癌症免疫治疗的主要障碍和潜在治疗靶点^[42]。T 细胞主要分为 CD4^+ 辅助性 T 细胞和 CD8^+ 抑制性 T 细胞^[43], 效应 T 细胞和 T 细胞功能之间的平衡协调着免疫稳态和功能编程, 对癌症的发生和发展做出了重要贡献。

王晨宇等^[44]研究 HT 对结直肠癌荷瘤鼠的抑瘤作用, 结果表明, 环巴胺组及 HT 干预组中瘤体内和外周血中 CD4^+ 及 CD8^+ T 细胞水平均显著提高, HT 干预组还可抑制音猬因子 (sonic hedgehog, Shh) 信号通路, 从而增强机体免疫力, 发挥较好的抗肿瘤作用。

上述研究表明, HT 可以通过作用于免疫细胞, 激活效应 T 细胞来增强免疫治疗的效果。后续可进一步探讨 HT 在结直肠癌治疗中的作用机制, 特别是其对 Shh 信号通路的调控效应。

2 小结

综上所述, 钩藤生物碱对肝癌、结直肠癌、肺癌、宫颈癌、白血病、乳腺癌等均有抗肿瘤活性。尽管对钩藤生物碱的抗肿瘤作用研究日益增多, 但多数研究仍局限于体外实验, 后续可多利用裸鼠等动物造模进行相关研究。由于钩藤生物碱抗肿瘤作用机制的研究较少, 其抗肿瘤作用的直接靶点尚未明确, 阻碍了其进一步开发利用。目前, 随着网络药理学及大数据分析等研究手段的不断发展, 为揭示药物作用靶点创造了有利条件, 未来可由此预测钩藤生物碱相关作用靶点, 为钩藤生物碱作为抗肿瘤新药的开发提供科学依据。钩藤生物碱作为有效的抗癌药物比合成药物更安全、更便宜, 且更容易获取, 不易产生耐药性。但由于其成分复杂, 大部分单体溶解性差, 生物利用度有限, 非特异性治疗, 以及通过生物屏障的渗透性差, 在一定程度上限制了中药有效成分的临床应用, 因此急需开发新剂型和新载体。近年来, 随着化学合成技术的发展, 通过结构修饰或与其他化学物质、纳米载药制剂组合来提高钩藤生物碱的生物利用度和活性已经实现^[45]。总之, 钩藤生物碱具有巨大的抗肿瘤潜力, 有待学者们进一步开发。

参考文献

1 于潇, 祝琳琳, 刘婕, 等. 钩藤中单萜吡啶类生物碱成

- 分及其药理活性的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(19): 6052–6065. [Yu X, Zhu LL, Liu J, et al. Research progress on monoterpenoid indole alkaloids in *Uncaria ramulus cum uncis* and their pharmacological activities[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(19): 6052–6065.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.029](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.029).
- 2 中国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020: 268.
 - 3 Ndagijimana A, Wang XM, Pan GX, et al. A review on indole alkaloids isolated from *Uncaria rhynchophylla* and their pharmacological studies[J]. Fitoterapia, 2013, 86: 35–47. DOI: [10.1016/j.fitote.2013.01.018](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.01.018).
 - 4 蔡建, 郭庆兰, 李若斐, 等. 钩藤水提取物中的生物碱类成分[J]. 药学学报, 2019, 54(6): 1075–1081. [Cai J, Guo QL, Li RF, et al. Alkaloids from an aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla*[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2019, 54(6): 1075–1081.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2019-0215](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2019-0215).
 - 5 田丽娜, 高华武, 龙子江, 等. 钩藤碱对自发性高血压大鼠的降压作用及其对血管的调节机制探讨[J]. 中草药, 2014, 45(15): 2210–2213. [Tian LN, Gao HW, Long ZJ, et al. Antihypertensive effect of rhynchophylline on spontaneously hypertensive rats and its regulation on blood vessels[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2014, 45(15): 2210–2213.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2014.15.017](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2014.15.017).
 - 6 Shi JS, Yu JX, Chen XP, et al. Pharmacological actions of *Uncaria* alkaloids, rhynchophylline and isorhynchophylline[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(2): 97–101. DOI: [10.1021/ar020052o](https://doi.org/10.1021/ar020052o).
 - 7 Li Q, Niu CG, Zhang XJ, et al. Gastrodin and isorhynchophylline synergistically inhibit MPP⁺-induced oxidative stress in SH-SY5Y cells by targeting ERK1/2 and GSK-3 β pathways: involvement of Nrf2 nuclear translocation[J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9(3): 482–493. DOI: [10.1021/acschemneuro.7b00247](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00247).
 - 8 Lee H, Baek SH, Lee JH, et al. Isorhynchophylline, a potent plant alkaloid, induces apoptotic and anti-metastatic effects in human hepatocellular carcinoma cells through the modulation of diverse cell signaling cascades[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 1095. DOI: [10.3390/ijms18051095](https://doi.org/10.3390/ijms18051095).
 - 9 Xu D, Xu Z. Indole alkaloids with potential anticancer activity[J]. Curr Top Med Chem, 2020, 20(21): 1938–1949. DOI: [10.2174/1568026620666200622150325](https://doi.org/10.2174/1568026620666200622150325).
 - 10 Cardano M, Tribioli C, Prosperi E. Targeting proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as an effective strategy to inhibit tumor cell proliferation[J]. Curr Cancer Drug Tar, 2020, 20(4): 240–252. DOI: [10.2174/1568009620666200115162814](https://doi.org/10.2174/1568009620666200115162814).
 - 11 Santos KF, Gutierrez JM, Pillat MM, et al. *Uncaria tomentosa* extract alters the catabolism of adenine nucleotides and expression of ecto-5'-nucleotidase/CD73 and P2X7 and A1 receptors in the MDA-MB-231 cell line[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 108–116. DOI: [10.1016/j.jep.2016.08.051](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.08.051).
 - 12 Kim EH, Song HS, Yoo SH, et al. Tumor treating fields inhibit glioblastoma cell migration, invasion and angiogenesis[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 65125. DOI: [10.18632/oncotarget.11372](https://doi.org/10.18632/oncotarget.11372).
 - 13 Bhuia MS, Chowdhury R, Sonia FA, et al. Anticancer potential of the plant-derived Saponin Gracillin: a comprehensive review of mechanistic approaches[J]. Chem Biodivers, 2023, 20(9): e202300847. DOI: [10.1002/cbdv.202300847](https://doi.org/10.1002/cbdv.202300847).
 - 14 Davis FM, Stewart TA, Thompson EW, et al. Targeting emt in cancer: opportunities for pharmacological intervention[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(9): 479–488. DOI: [10.1016/j.tips.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.06.006).
 - 15 Hanwool L, Seung B, Jong L, et al. Isorhynchophylline, a potent plant alkaloid, induces apoptotic and anti-metastatic effects in human hepatocellular carcinoma cells through the modulation of diverse cell signaling cascades[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 1095. DOI: [10.3390/ijms18051095](https://doi.org/10.3390/ijms18051095).
 - 16 翟娜娜, 黄器伟, 陈奎生. 毛钩藤碱对缺氧乳腺癌 MCF-7 细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(11): 2009–2014. [Zhai NN, Huang QW, Chen KS. Effect of rhynchophylline on migration and invasion of hypoxic breast cancer MCF-7 cells [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2017, 33(11): 2009–2014.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-4718.2017.11.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2017.11.014).
 - 17 韩晓丽, 席作武, 王凯, 等. 毛钩藤碱调控 IL-6/STAT3 信号通路抑制结肠癌细胞增殖、迁移及诱导细胞凋亡的体外实验[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(18): 3955–3959. [Han XL, Xi ZW, Wang K, et al. Rhynchophylline regulates IL-6/STAT3 signal pathway to inhibit proliferation, migration and induce apoptosis of colon cancer cells *in vitro*[J]. Chinese

- Journal of Gerontology, 2020, 40(18): 3955–3959.] DOI: [CNKI:SUN:ZLXZ.0.2020-18-048](#).
- 18 李亚威, 谢磊, 王娜. 毛钩藤碱对人宫颈癌 Ca Ski 细胞增殖、凋亡、转移及侵袭的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 109–115. [Li YW, Xie L, Wang N. Effects of rhynchophylline on proliferation, apoptosis, metastasis and invasion of human cervical cancer Ca Ski cells[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(4): 109–115.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20220323](#).
- 19 陆佳. 钩藤碱抑制 PDHK1 抗结直肠癌转移的分子机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022. DOI: [10.27368/d.cnki.gtzyy.2022.000358](#).
- 20 Chaudhry GS, Md Akim A, Sung YY, et al. Cancer and apoptosis: the apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 842376. DOI: [10.3389/fphar.2022.842376](#).
- 21 Lou CH, Yokoyama S, Saiki I, et al. Selective anticancer activity of hirsutine against HER2-positive breast cancer cells by inducing DNA damage[J]. Oncol Rep, 2015, 33(4): 2072–2076. DOI: [10.3892/or.2015.3796](#).
- 22 黄宝媛, 曾常青, 曾宇, 等. 钩藤总生物碱对 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响及机制研究 [J]. 中药材, 2017, 40(3): 707–710. [Huang BY, Zeng CQ, Zeng Y, et al. Effects of total alkaloids of Uncaria sinensis on proliferation and apoptosis of HepG2 cells and its mechanism[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2017, 40(3): 707–710.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2017.03.045](#).
- 23 黄器伟, 翟娜娜, 黄涛, 等. 毛钩藤碱通过线粒体途径诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡 [J]. 生理学报, 2018, 70(1): 40–46. [Huang QW, Zhai NN, Huang T, et al. Rhynchophylline induces apoptosis of breast cancer MDA-MB-231 cells through mitochondrial pathway[J]. Acta Physiologica Sinica, 2018, 70(1): 40–46.] DOI: [10.13294/j.aps.2018.0010](#).
- 24 Zhang R, Li G, Zhang Q, et al. Hirsutine induces mPTP-dependent apoptosis through ROCK1/PTEN/PI3K/GSK3 β pathway in human lung cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 598. DOI: [10.1038/s41419-018-0641-7](#).
- 25 Meng J, Su R, Wang L, et al. Inhibitory effect and mechanism of action (MOA) of hirsutine on the proliferation of T-cell leukemia Jurkat clone E6-1 cells[J]. PeerJ, 2021, 9: e10692. DOI: [10.7717/peerj.10692](#).
- 26 Gao S, Guo T, Luo S, et al. Growth inhibitory and pro-apoptotic effects of hirsutine in chronic myeloid leukemia cells through targeting sphingosine kinase 1[J]. Biomol Ther, 2022, 30(6): 553. DOI: [10.4062/biomolther.2022.023](#).
- 27 Yun X, Qin H, Du B, et al. Inhibitory effect and mechanism of hirsutine on NCI-H1299 lung cancer cell lines[J]. Oncol Lett, 2023, 25(5): 202. DOI: [10.3892/ol.2023.13788](#).
- 28 Loenhout JV, Peeters M, Bogaerts A, et al. Oxidative stress-inducing anticancer therapies: taking a closer look at their immunomodulating effects[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(12): 1188. DOI: [10.3390/antiox9121188](#).
- 29 Islam MT, Martorell M, González-Contreras C, et al. An updated overview of anticancer effects of alternariol and its derivatives: underlying molecular mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1099380. DOI: [10.3389/fphar.2023.1099380](#).
- 30 Ding DN, Xie LZ, Shen Y, et al. Insights into the role of oxidative stress in ovarian cancer[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8388258. DOI: [10.1155/2021/8388258](#).
- 31 Ciani F, Tafuri S, Troiano A, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of Uncaria tomentosa aqueous extract in squamous carcinoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 211: 285–294. DOI: [10.1016/j.jep.2017.09.031](#).
- 32 王伟, 陈伟达. 毛钩藤碱诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡作用机制探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(11): 761–766. [Wang W, Chen WD. Study on the mechanism of apoptosis of hepatoma SMMC-7721 cells induced by rhynchophylline[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2018, 25(11): 761–766.] DOI: [CNKI:SUN:QLZL.0.2018-11-002](#).
- 33 刘海晔. 中药逆转肿瘤多药耐药性的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1096–1102. [Liu HY. Research progress on Chinese materia medica for reversing tumor multidrug resistance[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2015, 46(7): 1096–1102.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2015.07.026](#).
- 34 周于禄, 唐铭翔, 刘世坤. 异钩藤碱对人肺癌细胞 A549/DDP 多药耐药的逆转作用 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(14): 1338–1342. [Zhou YL, Tang MX, Liu SK. Reversal effect of isorhynchophylline on lung adenocarcinoma drug-resistant cell line A549/DDP[J].

- Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(14): 1338–1342.] DOI: CNKI:SUN:ZXYZ.0.2009–14–017.
- 35 周知午, 周于禄. 异钩藤碱脂质体逆转人肺腺癌细胞 A549/DDP 对顺铂耐药的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(3): 29–31. [Zhou ZW, Zhou YL. Effect of isorhynchophylline liposomes on cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cell line A549/DDP[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2008, 28(3): 29–31.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–070X.2008.03.011.
- 36 周于禄, 周知午, 曾嵘. 异钩藤碱逆转人肺腺癌细胞 A549/DDP 对顺铂耐药性 [J]. 中南药学, 2008, 6(3): 267–270. [Zhou YL, Zhou ZW, Zeng R. Reversal effect of isorhynchophylline on cisplatin resistance of line A549/DDP human lung adenocarcinoma cells[J]. Central South Pharmacy, 2008, 6(3): 267–270.] DOI: CNKI:SUN:ZNYX.0.2008–03–006.
- 37 Lou C, Yokoyama S, Abdelhamed S, et al. Targeting the ataxia telangiectasia mutated pathway for effective therapy against hirsutine-resistant breast cancer cells[J]. Oncol Lett, 2016, 12(1): 295–300. DOI: 10.3892/ol.2016.4554.
- 38 黄宝媛. 钩藤生物碱逆转肿瘤多药耐药活性及机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2018. https://www.zhangqiaokeyan.com/academic-degree-domestic_mphd_thesis/020314993004.html.
- 39 Huang BY, Zeng Y, Li YJ, et al. Uncaria alkaloids reverse ABCB1-mediated cancer multidrug resistance[J]. Int J Oncol, 2017, 51(1): 257–268. DOI: 10.3892/ijo.2017.4005.
- 40 郭晓敏, 黄宝媛, 曾常青. 钩藤生物碱提取物及其单体逆转 HepG2/ADM 细胞耐药活性的筛选 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(4): 447–451. [Guo XM, Huang BY, Zeng CQ. Screening the reversal effect of Uncaria alkaloid extract and its monomer on resistant-drug activity of HepG2/ADM cells[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2018, 34(4): 447–451.] DOI: 10.16809/j.cnki.2096–3653.2018050906.
- 41 杨平, 姬广辉. 实体肿瘤 T 细胞免疫治疗进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(3): 267–273. [Yang P, Ji GH. Advances in immunotherapy of solid tumors with T cells[J]. Chinese Clinical Oncology, 2018, 23(3): 267–273.] DOI: 10.3969/j.issn.1009–0460.2018.03.015.
- 42 Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(4): 707–723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- 43 于晓洁, 丘木水, 宋佳星. CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在结直肠癌诊治中的临床应用 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2758–2762. [Yu XJ, Qiu MS, Song JX. Clinical application of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes in the diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(18): 2758–2762.] DOI: 10.3969/j.issn.1672–9455.2021.18.037.
- 44 王晨宇, 李兴旺, 张军杰, 等. 毛钩藤碱调控 Shh 信号通路对结直肠癌荷瘤鼠的抑瘤作用及 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(20): 2473–2478. [Wang CY, Li XW, Zhang JJ, et al. Anti-tumor effect of hirsutine regulated Shh signaling pathway on colorectal cancer-bearing mice and effect of CD4⁺ and CD8⁺ T cells[J]. Chinese Journal of Immunology, 2022, 38(20): 2473–2478.] DOI: 10.3969/j.issn.1000–484X.2022.20.008.
- 45 Khan AU, Nazir S, El-Keblawy A, et al. Uncaria rhynchophylla mediated Ag/NiO nanocomposites: a new insight for the evaluation of cytotoxicity, antibacterial and photocatalytic applications[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 37: 102681. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102681.

收稿日期: 2024 年 03 月 18 日 修回日期: 2024 年 06 月 20 日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡