

综述与专论

吲哚类生物碱的抗肿瘤作用机制研究进展

权慧艳¹, 陈玉琳¹, 商洪玉¹, 金玉雪¹, 何述钟^{1,2}, 杨岚^{*1,2}

(1. 贵州大学 药学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州省合成药物工程实验室, 贵州 贵阳 550025)

摘要: 吲哚类生物碱是一类重要的杂环生物碱, 因来源广、结构多样、药理作用广泛而成为抗肿瘤药物研究热点, 其抗肿瘤机制涵盖诱导凋亡、抑制侵袭、调控细胞周期与 miRNA、促进自噬及增强免疫等多个方面, 在肿瘤治疗领域具有巨大的开发潜力。结合文献, 针对吲哚类生物碱的抗肿瘤作用机制进行综述, 以期为进一步研究和应用提供参考。

关键词: 吲哚类生物碱; 抗肿瘤; 作用机制; 研究进展; 信号通路

中图分类号: O626.24 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2025)02-0001-07

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0400

Research Progress on the Anti-tumor Mechanism of Indole Alkaloids QUAN Hui-yan¹, CHEN Yu-lin¹, SHANG Hong-yu¹, JIN Yu-xue¹, HE Shu-zhong^{1,2}, YANG Lan^{*1,2} (1. College of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. Guizhou Provincial Engineering Laboratory for Synthetic Drugs, Guiyang 550025, China)

Abstract: As an important class of heterocyclic alkaloids, indole alkaloids have become a research hotspot in anti-tumor drugs, because of their wide sources, diverse structures, and broad pharmacological effects. The anti-tumor mechanisms of indole alkaloids encompass multiple aspects, such as inducing apoptosis, inhibiting invasion, regulating cell cycle and miRNA, promoting autophagy, and enhancing immunity, which shows great potential for development in the field of tumor treatment. The anti-tumor mechanisms of indole alkaloids based on existing literature were summarized. It aimed to provide reference for further research and application.

Key words: indole alkaloid; anti-tumor; mechanism; research progress; signaling pathway

癌症是全球人口发病和死亡的重要原因之一, 据全球癌症负担数据 GLOBOCAN 2022 显示^[1], 2022 年全球癌症新增病例近 2 000 万例, 癌症死亡病例近 1 000 万例。癌症常规的治疗方法主要包括手术、放疗和化疗。其中手术和放疗适用于早期癌症的治疗, 当肿瘤在患者体内发生转移, 产生多个病灶时, 化疗就成为了最有效的疗法之一^[2]。但是, 传统的化疗药物在使用过程中常伴随着毒副作用大、容易产生耐药性等弊端。因此, 开发新型抗肿瘤药物成为研究热点。吲哚类生物碱主要存在于马钱子、吴茱萸、长春花、海绵、藻类等多种植物和微生物中, 根据结构分为简单吲哚类和萜类^[3]。此外, 吲哚是以苯并吡咯结构为骨架的化合物, 其化学修饰位点多, 具有较强的生理活性, 如抗菌^[4]、抗炎^[5]、抗肿瘤^[6]、抗病毒^[7]、降血压^[8]等。研究最广泛的药用植物长春花产生的长春碱作为一种天然的抗肿瘤药物, 相较于顺铂、卡铂等通过化学合成得到的抗肿瘤药物, 其在化疗后产生的副作用更小, 在临床应用中

展现出独特优势^[9,10]。此外, 马钱子碱、吴茱萸碱、喜树碱也因具有良好的抗肿瘤活性而备受关注^[11-13]。目前已成功上市含吲哚结构的商品药(图 1)有治疗高血压的利血平(Reserpine)、治疗类风湿性关节炎的吲哚美辛(Indometacin)、治疗术后恶心呕吐的多拉司琼(Dolasetron)、治疗转移性非小细胞肺癌的艾乐替尼(Alectinib)、用于治疗晚期肾细胞癌的舒尼替尼(Sunitinib)以及治疗晚期结直肠癌的伊利替康(Irinotecan)等, 吲哚类生物碱或能成为攻克癌症的强有力方法之一。因此本文对吲哚类生物碱的抗肿瘤机制进行归纳总

收稿日期: 2024-09-04; 修回日期: 2024-10-25

基金项目: 贵州大学基础科研项目(贵大基础[2023]49号); 贵州大学大学生创新创业训练计划项目(gzuc2024045); 贵州大学 2024 年实验室开放项目(SYSKF2024-011)。

作者简介: 权慧艳(2005-), 女, 贵州铜仁人, 本科生, 主要研究方向为药物合成化学。

通讯作者: 杨岚, E-mail: yanglan20ty@163.com。

结, 以期对吲哚类生物碱的进一步研究提供理论参考。

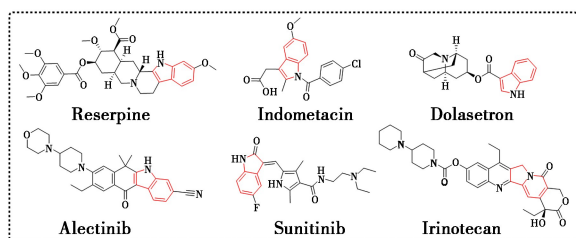


图 1 部分含吲哚骨架的商品化药物

Fig.1 Structures of some commercial agents containing indole skeleton

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称为程序性细胞死亡, 是细胞发生“自杀”的过程, 有内源性通路和外源性通路两条途径^[14]。内源性通路主要由线粒体介导, 在细胞凋亡早期线粒体膜的通透性增加, 导致细胞色素 C (Cyt C) 从线粒体膜中释放, 并与凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1) 和半胱氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9) 前体结合形成凋亡小体, 启动级联反应使细胞发生凋亡; 外源性通路由死亡受体介导, 当死亡配体与死亡受体结合会导致一系列级联反应的激发, 诱导细胞凋亡^[15,16]。细胞凋亡对于肿瘤的防治有着重要意义, 吲哚类生物碱主要通过内源性通路使肿瘤细胞发生凋亡。

促凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 在肿瘤细胞的内源性凋亡过程中起着重要作用 (图 2), 吲哚类生物碱可以通过多种途径对 Bax 和 Bcl-2 进行调节, 使肿瘤细胞发生由线粒体介导的细胞凋亡。从海绵中提取的吲哚化合物 Fascaplysin

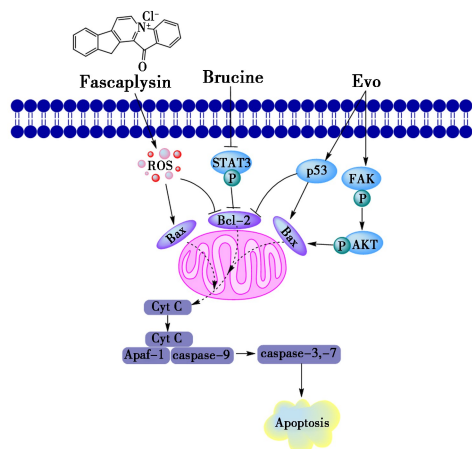


图 2 诱导肿瘤细胞凋亡的作用机制图

Fig.2 Mechanism diagram of inducing tumor cell apoptosis

可以促进非小细胞肺癌 (NSCLC) 中活性氧 ROS 的产生, 促进 Bax 的表达抑制 Bcl-2 表达进而诱导 NSCLC 细胞凋亡^[17]。马钱子碱 (Brucine) 可以抑制人结肠癌 HT-29 细胞中 STAT3 的表达降低 STAT3 磷酸化, 从而下调 Bcl-2 的表达诱导 HT-29 细胞凋亡^[18]。吴茱萸碱 (Evo) 能够抑制 FAK/AKT 信号通路减少 FAK 和 AKT 蛋白磷酸化, 进而升高 Bax 的表达促进胃癌细胞凋亡^[19,20]。除了以上信号通路, Evo 通过促进抑癌基因 p53 的表达也能调控 Bax 和 Bcl-2 蛋白含量, 使肿瘤细胞凋亡^[21]。

2 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

恶性肿瘤具有侵袭性, 能够进入血管和淋巴管随血液传播到远处的器官, 从而发生转移产生多个病灶^[22]。肿瘤细胞的侵袭和转移使得化疗药物的疗效有所降低。李治等^[23]在探究 Evo 抑制胃癌 SGC7901 细胞侵袭、转移的作用机制时发现其能够抑制跨膜蛋白 Frizzled-1 的表达, 调节 Frizzled-1 下游的 Wnt/ β -catenin 信号通路, 通过减少 β -catenin 蛋白的积累, 降低 Cyclin D1 基因表达抑制 SGC7901 细胞增殖、迁移和侵袭能力。

上皮-间质转化 (EMT) 使得具有上皮表型的肿瘤细胞失去上皮特征, 呈现出间充质细胞表型, 从而获得更强的细胞迁移、转移能力^[24,25]。EMT 是肿瘤细胞发生转移的关键步骤, 见图 3, 吲哚类生物碱主要通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节与 EMT 相关蛋白质、转录因子的表达, 抑制肿瘤细胞的侵袭转移。Yang 等^[26]发现 Evo 能够促进 GSK-3 β 的表达抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激

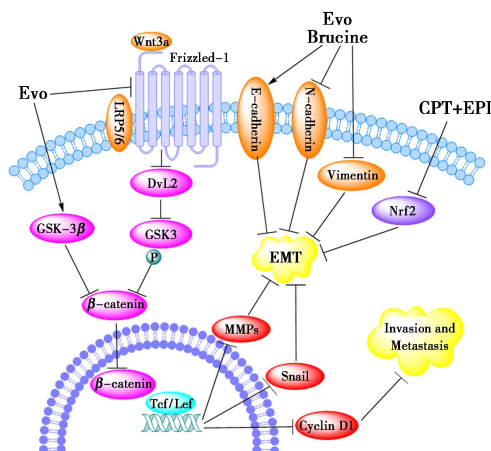


图 3 抑制肿瘤细胞侵袭转移的作用机制图

Fig.3 Mechanism diagram of inhibiting tumor cell invasion and metastasis

活,进而减少基质金属蛋白酶(MMPs)和锌指转录因子(Snail)的转录,并且 Evo 还能上调 E-钙粘蛋白(E-cadherin)表达、降低 N-钙粘蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)从而对骨肉瘤细胞的 EMT 起到抑制作用^[27]。Brucine 能够显著降低三阴性乳腺癌细胞 MMP-2 和 MMP-9 的表达并且调控 EMT 相关蛋白,说明 Brucine 可能通过抑制 EMT 来抑制三阴性乳腺癌细胞的侵袭转移^[28]。化疗药物表柔比星(EPI)会使肝细胞癌(HCC)中核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的表达上升,喜树碱(CPT)与 EPI 联用能够下调 Nrf2 的表达进而抑制 HCC 发生 EMT,降低 HCC 的耐药性^[29]。

3 诱导肿瘤细胞自噬

自噬作为细胞程序性死亡的方式之一,当细胞受到外界环境的刺激或细胞内部细胞器老化损伤时就会启动自噬机制^[30]。发生自噬的细胞内受损细胞器和异常蛋白会形成自噬体,当自噬体与溶酶体结合就会被溶解酶水解成小分子化合物,为新结构的合成提供原料^[31]。肿瘤细胞的自噬可能会导致肿瘤细胞对药物产生抗性,使抗肿瘤药物的疗效不佳,因此可以通过抑制肿瘤细胞的自噬来增强药物的活性。3-甲基腺嘌呤(3-MA)作为自噬早期抑制剂能够特异性抑制磷酸肌醇 3 磷酸激酶(PI3K)的表达阻断自噬(图 4)。王晓娜等^[32]发现 3-MA 与 CPT 联用能够降低 CPT 引起的宫颈癌 Hela 细胞自噬,通过降低自噬体标志物 LC3-II 的表达抑制自噬体与溶酶体结合,从而升高自噬特异性底物 p62 表达,抑制 Hela 细胞自噬,增强 CPT 诱导 Hela 细胞凋亡能力。Tu 等^[33]通过体内和体外实验证明 3-MA 与 Evo 联合同样能够抑制肺癌(LLC)细胞自噬促使凋亡,但在体内外细胞的凋亡方式有所不同。研究发现自噬晚期抑制剂氯喹(CQ)与 Evo 联用也能抑制肝癌 HepG2 细胞发生自噬,并且降低 HepG2 细胞活性的作用更加显著,但具体的作用机制还有待探索^[34]。当抗肿瘤药物促使肿瘤细胞过度自噬时,就能使肿瘤细胞发生死亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[35]。研究发现 Brucine 可以激活 AMPK-mTOR 通路,促进 HCC 细胞自噬降解铁蛋白,使细胞质中 Fe^{2+} 的浓度增加,从而诱导 HCC 细胞发生铁死亡^[36,37]。鱼藤素(Deguelin)联合 CPT 能够抑制 PI3K/Akt 通路,激活宫颈癌 Hela 细胞的自噬进而促使其凋亡^[38,39]。

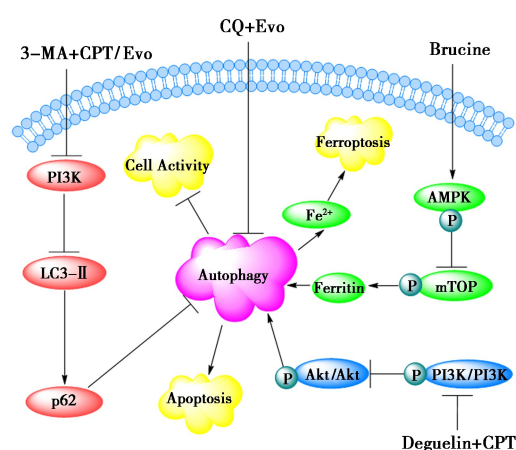


图 4 诱导肿瘤细胞自噬的作用机制图

Fig.4 Mechanism diagram of inducing autophagy in tumor cells

4 阻滞肿瘤细胞周期

肿瘤细胞的细胞周期分为 DNA 的合成和细胞分裂两个时期,其中 DNA 的合成又分成 G1 期、S 期和 G2 期。G1 期主要合成细胞所需 RNA 和蛋白质;S 期 DNA 合成且含量增加一倍;到了 G2 期细胞开始合成与分裂相关 RNA 和蛋白质。当肿瘤细胞完成分裂后,一部分细胞会转入 G0 期,此时细胞的功能处于静止状态^[40-42]。阻滞肿瘤细胞的细胞周期能够有效抑制肿瘤细胞增殖,达到抗肿瘤作用(图 5)。徐绘华等^[43]发现 Evo 可以诱导人骨肉瘤 HOS 细胞发生 G2/M 期阻滞,从而抑制 HOS 细胞的增殖能力,并且抑制效果呈现出剂量依赖性,不仅如此,Evo 还能诱导人肺癌 A549 细胞、人结肠癌细胞凋亡发生 G2/M 期阻滞^[44,45]。Brucine 作用于人肺癌细胞株 PC-9 后发现细胞周期相关基因 Cyclin D1、Cyclin E 表达下降,用流式细胞仪检测 PC-9 细胞的细胞周期,结果显示 PC-9 被阻滞于 G0/G1 期^[46]。但是对于同一种癌症的不同细胞系,Brucine 促使肿瘤细胞周期阻滞也不完全相同。Brucine 能使人结肠癌

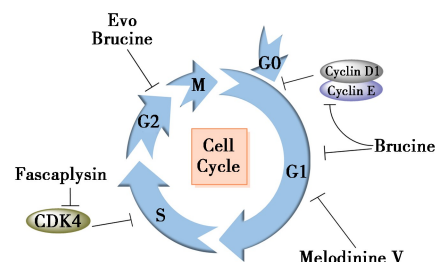


图 5 阻滞肿瘤细胞周期的作用机制图

Fig.5 Mechanism diagram of blocking tumor cell cycle

HT-29 细胞的细胞周期阻滞于 G1 期,而对人结肠癌 SW480 细胞则是发生 G2/M 期阻滞^[47,48]。Fascaplysin 能够使细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 表达失调从而将卵巢癌 A2780 和 OVCAR3 细胞的细胞周期阻滞于 S 期^[49]。双呋喃生物碱 Melodinine V 能够诱导人结肠癌 HT-29 细胞发生 G1 期停滞^[50]。

5 抑制肿瘤周血管增生

血管发挥着运输氧气、营养物质和代谢废物的作用,对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移有着重要意义。由于肿瘤细胞的无限增长使得细胞内部微环境缺氧,从而诱导血管生成因子(VEGF)的分泌,调控新血管形成以满足自身生长增殖的需要(图 6)^[51,52]。在二氯化钴模拟人脐静脉内皮细胞内部缺氧的情况下,Evo 能够分别独立地抑制 HIF 和 VEGFR 两条信号通路的表达,进而降低缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、代谢酶(PFKFB3)和血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)的表达水平使人脐静脉内皮细胞的血管增生得到抑制^[53,54]。靛玉红(Indirubin)能够抑制 VEGFR2 介导的 JAK/STAT3 信号通路,从而抑制人前列腺癌 PC-3 细胞的血管增生^[55,56]。Sadala 等^[57]以 CPT、聚乙二醇 9000(PG9)和金纳米颗粒(AuNPs)为原料制备纳米粒 AuNPs-PG9-CPT,鸡胚绒毛尿囊膜实验表明该纳米粒表现出更加优良的抗血管生成活性。金纳米粒子的使用可以保护抗肿瘤药物不被提前分解,并且还能实现药物的精准释放,由此使抗肿瘤药物展现出更强的药效^[58]。

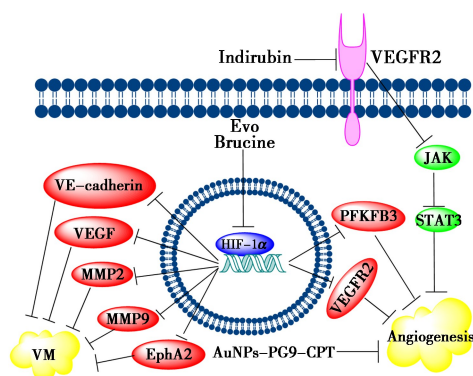


图 6 抑制肿瘤周围血管增生的作用机制图

Fig.6 Mechanism diagram of inhibiting peritumoral vascular proliferation

血管生成拟态(VM)是一种普遍存在于高侵袭性肿瘤中的血管生成模式,是高侵袭性肿瘤细

胞与细胞外基质形成的一种类似血管的结构^[59]。体内外实验均表明 Evo 能够抑制 HIF-1 α 表达,促使 VE-cadherin、VEGF 以及 MMP2、MMP9 的表达水平降低,从而抑制人结直肠癌 HCT116 细胞的血管生成拟态^[60]。EPH 受体 A2(EphA2)能够促进血管生成拟态通道形成,Xu 等^[61]发现 Brucine 可以破坏三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的细胞骨架并且下调 EphA2、MMP2 和 MMP9 表达,抑制血管拟态的形成。

6 调控 miRNA

微小核糖核酸(miRNA)是在真核生物的细胞核或细胞质中合成的大小为 19~25 核苷酸的单链非编码 RNA^[62]。作为一种功能型 RNA,miRNA 在细胞的基因表达、蛋白翻译等过程中起着重要的调控作用,能够影响细胞的增殖、侵袭和转移(图 7)^[63]。Evo 可能通过上调 miR-143-3p 的表达,从而降低成纤维细胞生长因子 1 mRNA 的翻译,减少成纤维细胞生长因子 1(FGF1)的表达,进而发挥对胃癌 BGC-823 细胞增殖、侵袭和转移的抑制作用^[64]。王婷^[65]发现 Evo 处理胰腺癌细胞后 miR-489 的表达上升,并且将 miR-489 mimics 转染到胰腺癌细胞,胰腺癌细胞糖酵解、增殖、迁移和侵袭的能力得到抑制。研究发现 CPT 可以增加 miR-17-5p 和 miR-155 表达从而降低 HIF-1 α 和 VEGF 活性,使肿瘤中血管的生成得到抑制^[66]。MiR-149-5p 可以增强药物对乳腺癌细胞的敏感性。傅立娟^[67]制备了一种阳离子脂质体,它能够将 Brucine 与 MiR-149-5p 有效地运输至 MDA-MB-231 细胞中,从而抑制 MDA-MB-231 细胞增殖与迁移,诱导细胞凋亡。

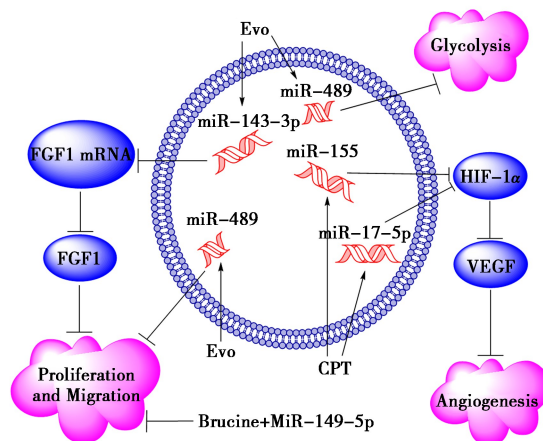


图 7 调控 miRNA 的作用机制图

Fig.7 Mechanism diagram of regulating miRNA

7 其他

除了上述几种机制外, 吡啶生物碱还能通过调节免疫功能、逆转肿瘤细胞多药耐药等多种机制达到抗肿瘤目的。江丽^[68]建立黑色素瘤荷瘤小鼠模型发现 Evo 能够改善小鼠免疫器官脾脏的受损程度, 并且使免疫细胞 T 细胞的含量上升, 说明 Evo 可以改善肿瘤微环境。吴茱萸次碱能使 ABCB1 的表达下调, 从而增加耐药细胞株对 ABCB1 底物药物的敏感性, 逆转肿瘤细胞多药耐药, 并且将吴茱萸次碱与抗肿瘤药物联合使用能够增强耐药细胞的凋亡效果, 还能抑制耐药细胞的侵袭转移^[69]。

8 结论与展望

吡啶类生物碱可以通过内源性通路使肿瘤细胞发生凋亡, 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节与上皮-间质转化相关蛋白质、转录因子的表达、调控 miRNA 从而影响或抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移, 还能与 3-MA 结合抑制肿瘤细胞自噬促使其凋亡, 能阻滞肿瘤细胞的细胞周期, 降低缺氧因子的表达, 从而诱导细胞血管增生等。但是吡啶类生物碱的抗肿瘤机制还有待进一步探索, 吡啶类生物碱溶解度低、结构不稳定、生物利用度差等缺陷, 限制了其临床应用, 通常导致体外活性显著而体内实验效果未达预期。因此将吡啶类生物碱与免疫疗法或靶向疗法相结合能进一步推动吡啶类生物碱在抗肿瘤方面的发展; 此外, 纳米制剂还能实现靶向定点释放药物以减少药物的过早释放, 从而更好地应对癌症带来的全球性挑战。

总之, 吡啶类生物碱在抗肿瘤机制方面的研究为开发针对性更强的抗癌药提供物质基础。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Soerjomataram I, Jemal A. *CA Cancer J. Clin.*, 2024, **74**(3): 229-263.
- [2] Mu S C M. *Encyclopedic Knowledge*, 2021, (2): 40-44. 暮色苍茫. 百科知识, 2021, (2): 40-44.
- [3] Chen Y, Zhang Q L, Huang Y X, Tan H X, Diao Y, Zhang L. *World Sci. Tech.-Modern. Tradit. Chin. Med.*, 2016, **18**(11): 1 914-1 920. 陈越, 张青磊, 黄玉香, 谭何新, 刁勇, 张磊. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, **18**(11): 1 914-1 920.
- [4] Liu Y, Cui Y, Lu L, Gong Y, Han W, Piao G. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2020, **353**(10): e2 000 120.
- [5] Rosales P F, Bordin G S, Gower A E, Moura S. *Fitoterapia*, 2020, **143**: 104 558.
- [6] Liu X Y, Chen L L, Sun P, Zhan Z S, Wang J F. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae*, 2023, **29**(13): 264-272. 刘新月, 陈乐乐, 孙鹏, 展照双, 王加锋. 中国实验方剂学杂志, 2023, **29**(13): 264-272.
- [7] Hegazy A, Mahmoud S H, Elshaier Y A M M, Shama N M A, Nasr N F, Ali M A, El-Shazly A M, Mostafa I, Mostafa A. *Sci. Rep.*, 2023, **13**(1): 1 612.
- [8] Li Y J, Cao F X, Li M. *Chem. Life*, 2015, **35**(2): 258-263. 李雅娟, 曹福祥, 李萌. 生命的化学, 2015, **35**(2): 258-263.
- [9] Nobre L, Pauck D, Golbourn B, Maue M, Bouffet E, Remke M, Ramaswamy V. *Pediatr. Blood. Cancer.*, 2019, **66**(6): e27 694.
- [10] El-Beltagi H S, El-Sayed S M, Abdelhamid A N, Hassan K M, Elshalakany W A, Nossier M I, Alabdallah N M, Al-Harbi N A, Al-Qahtani S M, Darwish D B E, Abbas Z K, Ibrahim H A. *Molecules*, 2023, **28**(8): 3 642.
- [11] Miao L, Liu Y, Chen W, Gao C, Zhang Y, Wei J, Cao X. *Cell. Biochem. Biophys.*, 2024, **82**(3): 2 373-2 385.
- [12] Lin L, Liu Y, Tang R, Ding S, Lin H, Li H. *Int. J. Nanomedicine*, 2024, **19**: 9 843-9 870.
- [13] Wang X, Zhuang Y, Wang Y, Jiang M, Yao L. *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, **260**: 115 710.
- [14] Chen W B, Cai Z Y. *J. Med. Res.*, 2013, **42**(9): 6-8. 陈武兵, 蔡志毅. 医学研究杂志, 2013, **42**(9): 6-8.
- [15] Cai J, Yang J, Jones D P. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, **1 366**(1/2): 139-149.
- [16] Sartorius U, Schmitz I, Krammer P H. *Chembiochem*, 2001, **2**(1): 20-29.
- [17] Luo L, Xu G. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**(22): 13 774.
- [18] Wang X, Jin L, Wang B Q. *Chin. J. Gerontol.*, 2017, **37**(17): 4 194-4 196. 王雪, 金朗, 王炳强. 中国老年学杂志, 2017, **37**(17): 4 194-4 196.
- [19] Yang J Y, Woo H J, Lee P, Kim S H. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2022, **44**(9): 4 339-4 349.
- [20] Qiao D, Xing J, Duan Y, Wang S, Yao G, Zhang S, Jin J, Lin Z, Chen L, Piao Y. *Phytomedicine*, 2022, **100**: 154 046.
- [21] Chien C C, Wu M S, Chou S W, Jargalsaikhan G, Chen Y C. *Chin. Med.*, 2021, **16**(1): 134.
- [22] Xiong H, Zhang M X, Yang M, Zheng Q, Zhao H T, Cai K Z, Wu M Q. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae*, 2022, **28**(22): 224-230. 熊慧, 张明霞, 杨明, 郑琴, 赵海婷, 蔡可珍, 吴梦琪. 中

- 国实验方剂学杂志, 2022, **28**(22): 224-230.
- [23] Li Z, Guo H, Wei S M, Jin R Y, Si H L, Qian W N. *J. Chin. Med. Mater.*, 2020, **43**(8): 1 971-1 975.
李治, 郭惠, 魏思敏, 靳如意, 司海龙, 千维娜. 中药材, 2020, **43**(8): 1 971-1 975.
- [24] Cho E S, Kang H E, Kim N H, Yook J I. *Arch. Pharm. Res.*, 2019, **42**(1): 14-24.
- [25] Wang Q L, Pan C, Zheng Y F. *Chin. Med. Herald*, 2020, **17**(2): 25-28.
王庆兰, 潘岑, 郑永法. 中国医药导报, 2020, **17**(2): 25-28.
- [26] Yang S, Chen J, Tan T, Wang N, Luo X. *Cancer Manag. Res.*, 2020, **12**: 2 875-2 888.
- [27] Zhang Y, Wang X. *J. Hematol. Oncol.*, 2020, **13**(1): 165.
- [28] Li M, Li P, Zhang M, Ma F. *Chin. J. Integr. Med.*, 2018, **24**(1): 40-46.
- [29] Liu Q, Zhao S, Meng F, Chen F. *Front. Oncol.*, 2021, **11**: 661 157.
- [30] Liu J, Ouyang L, Chen Y, Liu B. *Int. J. Pharma*, 2013, **40**(6): 688-694.
刘捷, 欧阳亮, 陈亿, 刘博. 国际药学研究杂志, 2013, **40**(6): 688-694.
- [31] Nakatogawa H. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2020, **21**(8): 439-458.
- [32] Wang X N, Ren L F, Zhao A J, Yang W X, Ren Y Q. *Chin. J. Immunol.*, 2016, **32**(8): 1 128-1 132.
王晓娜, 任来峰, 赵安江, 杨万霞, 任云青. 中国免疫学杂志, 2016, **32**(8): 1 128-1 132.
- [33] Tu Y J, Fan X, Yang X, Zhang C, Liang H P. *Oncol. Rep.*, 2013, **29**(2): 481-490.
- [34] Shen X X, Shi L, Yao L Y, Niu Y Z, Liang T. *J. Nanjing Uni. Trad. Chin. Med.*, 2021, **37**(3): 400-403.
沈星星, 时乐, 姚亮宇, 牛玉珍, 梁涛. 南京中医药大学学报, 2021, **37**(3): 400-403.
- [35] Li J, Li X, Gao Y Y, Che S H, Cao M M. *J. Liaoning Uni. Trad. Chin. Med.*, 2019, **21**(6): 5-9.
李冀, 李想, 高彦宇, 车思桦, 曹明明. 辽宁中医药大学学报, 2019, **21**(6): 5-9.
- [36] You G Q. Brucine Triggers Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma Cells Via Activation of Autophagy by AMPK. Jilin: Jilin University, 2023.
由广强. AMPK 介导的自噬在马钱子碱诱导肝细胞癌铁死亡中的作用及机制研究. 吉林: 吉林大学, 2023.
- [37] Wang R, Hu W. *J. Cell. Physiol.*, 2021, **236**(1): 215-221.
- [38] Kong Q X, Li S Y, Zhang J Z, Luo L M, Xu W P. *Tradit. Chin. Drug Res. Clin. Pharma.*, 2022, **33**(7): 882-888.
孔庆新, 李思阳, 张径舟, 罗丽梅, 徐伟平. 中药新药与临床药理, 2022, **33**(7): 882-888.
- [39] Ghafouri-Fard S, Balaei N, Shoorai H, Hasan S, Hussien B M, Talebi S F, Taheri M, Ayatollahi S A. *Mol. Biol. Rep.*, 2022, **49**(7): 6 701-6 716.
- [40] Tang G. Effects and mechanisms of silencing ATRX on cell cycle arrest induced by ionizing radiation. Jilin: Jilin University, 2020.
唐庚. 沉默 ATRX 对电离辐射诱导肿瘤细胞周期阻滞的影响及其机制. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [41] Dai Q S, Guo Q L. *Pract. Geriatr.*, 2011, **25**(3): 255-258.
戴琴升, 郭青龙. 实用老年医学, 2011, **25**(3): 255-258.
- [42] Tang X, Gou X C. *Negative*, 2019, **10**(1): 26-28; 32.
唐旭, 苟兴春. 医学争鸣, 2019, **10**(1): 26-28; 32.
- [43] Xu H H, Su W Z, Chen C T, Huang Q F, Huang Z T, Guo Q F. *Guangzhou Med. J.*, 2020, **51**(2): 10-14.
徐绘华, 苏文洲, 陈存特, 黄千峰, 黄智通, 郭奇峰. 广州医药, 2020, **51**(2): 10-14.
- [44] Hong J Y, Park S H, Min H Y, Park H J, Sang K L. *J. Cancer Prev.*, 2014, **19**(1): 7-13.
- [45] Chien C C, Wu M S, Shen S C, Ching-Huai K, Chen C H, Yang L L, Chen Y C, Malka C A. *PLoS One*, 2014, **9**(6): e99 729.
- [46] Li M, Li P, Zhang M, Ma F, Su L. *Chin. J. Lung Cancer*, 2014, **17**(6): 444-450.
李苗, 李平, 张梅, 马峰, 苏丽. 中国肺癌杂志, 2014, **17**(6): 444-450.
- [47] Feng Z Y, Meng S, Ma X J, Zhou X R, Shi M, Zhao J P. *Chin. J. Tradit. Chin. Med. Pharma.*, 2021, **36**(4): 2 359-2 362.
冯振宇, 孟霜, 马小娟, 周晓荣, 史敏, 赵建平. 中华中医药杂志, 2021, **36**(4): 2 359-2 362.
- [48] Wang W J, Si F Y, Zhao F, Zhang R, Hao J. *Chin. Arch. Tradit. Chin. Med.*, 2020, **38**(8): 106-109.
王文佳, 司方莹, 赵飞, 张瑞, 郝洁. 中华中医药学刊, 2020, **38**(8): 106-109.
- [49] Chen S, Guan X, Wang L L, Li B, Sang X B, Liu Y, Zhao Y. *Gene*, 2017, **635**: 3-8.
- [50] Liu Y P, Yue G L, Lee K M, Feng T, Zhao Y L, Li Y, Lau B S, Luo X D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, **26**(20): 4 895-4 898.
- [51] Jiang B, Zhang Z. *Chin. J. Modern Appl. Pharm.*, 2005, **22**(5): 374-377.
江波, 张仲苗. 中国现代应用药学, 2005, **22**(5): 374-377.
- [52] Wang H, Jin Y, Wu N. *Cancer Res. Preven. Treat.*, 2023, **50**(7): 721-725.

- 王浩, 金焰, 吴楠. 肿瘤防治研究, 2023, **50**(7): 721-725.
- [53] Liu L, Peng Q, Wu Z M, Huang X H, Zhang G X, Tan Y H. *Herald. Med.*, 2023, **42**(9): 1 305-1 311.
- 刘磊, 彭琴, 吴泽明, 黄欣慧, 张广献, 谭宇蕙. 医药导报, 2023, **42**(9): 1 305-1 311.
- [54] Guo J, Hu Z, Yan F, Lei S, Chen L. *Free. Radic. Biol. Med.*, 2020, **160**: 447-457.
- [55] Zhang X, Song Y, Wu Y, Dong Y, Li L, Zhang J, Lu B, Dai F, He F, Liu M. *Int. J. Cancer*, 2011, **129**(10): 2 502-2 511.
- [56] Gao C, Song X D, Chen F H, Wei G L, Guo C Y. *Front. Pharmacol.*, 2024, **15**: 1380 098.
- [57] Sadalage P S, Patil R V, Havaladar D V, Gavade S S, Pawar K D. *J. Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 84.
- [58] Li K Z, Liu Y H, Dai Y H, Wang D K. *Chin. J. Pharm. (Online)*, 2022, **20**(4): 139-155.
- 李昆钊, 刘颖慧, 代英辉, 王东凯. 中国药理学杂志 (网络版), 2022, **20**(4): 139-155.
- [59] Xin H, Fan Y W. *Chin. J. Clin. Neurosurg.*, 2024, **29**(2): 119-122.
- 辛恒, 樊友武. 中国临床神经外科杂志, 2024, **29**(2): 119-122.
- [60] Zeng D, Zhou P, Jiang R, Li X P, Huang S Y, Li D Y, Li G L, Li L S, Zhao S, Hu L. *Anti-cancer Drugs*, 2021, **32**(3): 314-322.
- [61] Xu M R, Wei P F, Suo M Z, Hu Y, Ding W, Su L, Zhu Y D, Song W J, Tang G H, Zhang M, Li P. *Biomed Res. Int.*, 2019, **2 019**: 6 543 230.
- [62] Boufraquech M, Klubo-gwiedzinska J, Kebebew E. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, **30**(5): 603-619.
- [63] Chen H, Gao Y Z, Dang Y, Liu Z J. *J. Med. Theory. Pract.*, 2024, **37**(11): 1 839-1 842.
- 陈卉, 高永泽, 党云, 刘志杰. 医学理论与实践, 2024, **37**(11): 1 839-1 842.
- [64] Yuan W W, Huang J X, Wang C H, Bie L Y. *J. Gastroen. Hepatol.*, 2021, **30**(10): 1 091-1 095.
- 原伟伟, 黄晋熙, 王程虎, 别良玉. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, **30**(10): 1 091-1 095.
- [65] Wang T. The Role and Mechanism of Evodiamine on MiR-489 Expression in Pancreatic Cancer Cells. Guilin: Guilin Medical University, 2021.
- 王婷. 吴茱萸碱在胰腺癌细胞中诱导 miR-489 表达及其作用和机制研究. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [66] Bertozzi D, Marinello J, Manzo S G, Fornari F, Gramantieri L, Capranico G. *Mol. Cancer Ther.*, 2014, **13**(1): 239-48.
- [67] Fu L J. Construction of Cationic Liposomes Co-loaded with Brucine and MiR-149-5p for Targeted Treatment of Triple Negative Breast Cancer. Hefei: Anhui Medical University, 2023.
- 傅立娟. 构建共载马钱子碱兼 MiR-149-5p 的阳离子脂质体靶向治疗三阴性乳腺癌. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [68] Jiang L. Evodiamine Affects the Expression of PD-L1 on Melanoma in Mice Through PI3K/AKT Pathway. Lanzhou: Lanzhou University, 2023.
- 江丽. 吴茱萸碱通过 PI3K/AKT 通路影响小鼠黑色素瘤 PD-L1 表达的研究. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [69] Zou T T. Effect and Mechanism of Rutaecarpine Reversing ABCB1-Mediated Multidrug Resistance. Chongqing: Chongqing University, 2022.
- 邹婷婷. 吴茱萸次碱逆转 ABCB1 介导的肿瘤多药耐药性作用及其机制研究. 重庆: 重庆大学, 2022.