

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.013

## 澳洲茄碱的抗肿瘤活性及其机制研究进展

### Research progress on antitumor activity and mechanism of solasonine

韩秋荣<sup>1,2</sup>综述;张春泽<sup>2</sup>,张帅<sup>1</sup>审阅(1. 天津中医药大学 中西医结合学院,天津 301617; 2. 天津市人民医院 肛肠外科,天津 300121)

**[摘要]** 澳洲茄碱(SS)是一种天然来源的生物活性小分子化合物,已经被证实具有抗菌、抗炎和抗肿瘤等功效。在抗肿瘤作用方面,SS可以通过多种机制在不同类型肿瘤中有效发挥抗肿瘤作用,其作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞铁死亡、调控肿瘤相关非编码RNA、调节免疫和炎症反应、削弱肿瘤细胞的侵袭和转移能力、抑制糖酵解进程和肿瘤干细胞的产生等,涵盖了肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、胆管癌、膀胱癌、胰腺癌、白血病、骨肉瘤等多种癌症类型。阐明SS在不同类型肿瘤中的抗肿瘤活性及其作用机制,为促进SS抗肿瘤作用机制的进一步研究和开发更有效安全的抗肿瘤药物提供了重要的理论基础。

**[关键词]** 澳洲茄碱;肿瘤;天然产物;肿瘤治疗;作用机制

**[中图分类号]** R730.52;R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0404-06

中药的有效成分在多种疾病尤其是肿瘤生物治疗领域发挥着重要作用,逐渐成为研究热点,其具体作用机制被越来越多的研究所揭示。传统中药龙葵具有抗炎、降压、增强免疫等诸多功效。澳洲茄碱(solasonine, SS)作为龙葵中主要成分发挥抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。近年来,SS显示出一些重要的药理活性,包括抗微生物(细菌和真菌)、抗炎和抗肿瘤活性,但关于SS的研究仍处于早期阶段,还需要进一步的实验研究验证其药理作用和潜在的临床应用价值。本文就SS通过多种抗肿瘤机制在不同类型的肿瘤中发挥的抗肿瘤活性进行总结和讨论,旨在为SS在抗肿瘤方面的深入研究和进一步开发利用提供参考,为新药研发提供新思路 and 可能性。

#### 1 SS诱导肿瘤细胞凋亡

凋亡是一种重要的细胞程序性死亡方式,通过凋亡可以清除异常细胞、维持组织稳态和发育过程。凋亡可以通过多条途径进行,线粒体途径(又称为内源性凋亡)是其中一条重要的凋亡途径,当细胞受到内外因子的刺激时,B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白的平衡被破坏,导致线粒体膜通透性增加,细胞色素C释放到细胞质中,激活半胱天冬氨酸蛋白酶(caspases),最终引发细胞凋亡<sup>[2]</sup>。B细胞淋巴瘤2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, BAX)属于Bcl-2家族蛋白中的一员,在调控细胞凋亡过程中发挥关键作用。在肺癌中,SS可以显著抑制肺癌H446细胞<sup>[3]</sup>、A549细胞<sup>[4]</sup>的活力,并且呈时间和浓度依赖性。在对其机制进行探讨的过程中,发现SS可以抑制Bcl-2蛋白的表达,促进BAX和

caspase-3的表达,从而诱导肺癌细胞发生内源性凋亡并抑制肺癌细胞的增殖。多聚腺苷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)在DNA修复过程中发挥重要作用。在细胞凋亡过程中,caspase-3可以切割PARP蛋白,导致其活性丧失,这种切割产物的出现表明DNA修复能力的降低,会促使细胞进入凋亡状态。因此,切割后的PARP蛋白(cleaved PARP, C-PARP)通常被认为是凋亡出现的标志物之一<sup>[5]</sup>。Bcl-2相互作用杀手(Bcl-2-interacting killer, Bik)蛋白和Bcl-2拮抗因子/杀手1(Bcl-2-antagonist/killer 1, Bak)蛋白作为Bcl-2家族蛋白中的一员,与Bcl-2相互作用发挥促凋亡作用<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>表明,SS可以通过促进Bik与Bak蛋白表达,降低P65和Bcl-2的表达,激活caspase-3途径,切割PARP蛋白,继而诱导肺癌A549细胞凋亡。其中,P65作为NF- $\kappa$ B家族中的一个亚单位,同样参与调控细胞的生存和凋亡。在胃癌中,SS可以显著抑制胃癌SGC7901细胞<sup>[8]</sup>和MGC-803细胞<sup>[9]</sup>的活力,且呈浓度依赖性,在此过程中,SS下调Bcl-2蛋白的表达,上调BAX、caspase-3表达,诱导胃癌细胞发生内源性凋亡。在胆管癌中,SS被证明对QBC939细胞的活力具有明显的抑制作用,同时可以通过上调BAX、caspase-3、caspase-7和C-PARP蛋白的表达,下调PARP和Bcl-2蛋白的表达,诱导胆管癌细胞凋亡<sup>[10]</sup>。在膀胱癌中,SS可以提

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(No. 82273963)

**[作者简介]** 韩秋荣(1996—),女,硕士生,主要从事结直肠癌临床及基础研究。E-mail: hanqiurong0506@163.com

**[通信作者]** 张春泽, E-mail: chunze.zhang@nankai.edu; 张帅, E-mail: shuaizhang@tjutc.edu.cn

高 BAX、caspase-3 蛋白的表达, 抑制 Bcl-2 蛋白的表达, 诱导人膀胱癌 5637 细胞凋亡<sup>[11]</sup>。在白血病中, SS 可以抑制人急性髓系白血病细胞的活力, 并以浓度依赖的方式促进 caspase-3、caspase-9 和 C-PARP 蛋白的表达, 诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖, 且同样的促凋亡作用在裸鼠和斑马鱼体内也得到了验证<sup>[12]</sup>。

除了线粒体途径之外, P53 途径也可以引起细胞凋亡。P53 作为一个重要的凋亡调控因子, 可以通过转录调控、调控线粒体途径, 以及调控细胞周期等多种机制引起细胞凋亡<sup>[13]</sup>。其中, P53 与寿命蛋白 (mortalin, 也称为 Hsp70) 的结合可以促使 P53 降解, 减少 P53 在细胞内的水平, 降低 P53 的转录活性, 从而抑制 P53 介导的细胞凋亡途径<sup>[14]</sup>。据报道<sup>[15]</sup>, 在肝癌 HepG2 细胞中, SS 可以通过诱导 P53 蛋白从细胞质易位至细胞核内, 有效抑制 P53 和 mortalin 的结合, 诱导 HepG2 细胞凋亡。值得说明的是, 作为两种相似度较高的肝癌细胞, HepG2 细胞可以表达 P53, 而 Hep3B 细胞却不表达 P53, 但研究结果<sup>[15]</sup>显示, SS 同样可以诱导 Hep3B 细胞凋亡, 表明 SS 不仅可以诱导 P53 表达的细胞凋亡, 而且还可以诱导 P53 缺失的细胞凋亡。

SS 对膀胱癌 J82 细胞的活力具有抑制作用。研究<sup>[16]</sup>发现, SS 可以诱导 J82 细胞凋亡, 其机制可能与 SS 可以抑制 J82 细胞的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 的 mRNA 水平, 以及 mTOR 和 p70S6K 蛋白的磷酸化水平有关, 说明 SS 对 J82 细胞的抑制作用可能是通过抑制 mTOR/p70S6K 信号通路的异常激活而实现的, 但是具体的作用机制缺乏进一步的验证。

## 2 SS 阻滞肿瘤细胞周期

细胞周期阻滞是指细胞在不同的细胞周期阶段停滞不前, 无法继续向下一个阶段发展的现象。它可以通过引起 DNA 损伤、诱导细胞凋亡、增加药物对肿瘤细胞的杀伤效果, 以及阻止肿瘤细胞增殖等多种机制抑制肿瘤的生长和扩散, 从而提高抗肿瘤治疗的效果<sup>[17]</sup>。据报道<sup>[18-19]</sup>, 在肝癌中, SS 可以诱导 HepG2 和 HepRG 细胞 G2/M 期细胞周期阻滞, 诱导 HepG2 和 Huh7 细胞 S 期细胞周期阻滞。在膀胱癌中, SS 可以诱导 J82 细胞发生 S 期细胞周期阻滞, 其作用机制可能与 mTOR/p70S6K 信号通路有关<sup>[16]</sup>。细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 是一个关键的细胞周期调节蛋白激酶, 可以与细胞周期蛋白 B (cyclin B) 结合形成复合物, 在细胞周期过程中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。在白血病中, SS 可

以促进 CDK1 蛋白的磷酸化水平升高, 抑制 cyclin B 蛋白的表达, 诱导人急性髓系白血病 THP-1 和 MV4-11 细胞 G2/M 期细胞周期阻滞<sup>[21]</sup>。在对其作用机制的探索过程中发现, SS 可以通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 诱导叉头框蛋白 O3A (forkhead box O3A, FOXO3A) 的核易位, 而 AMPK 抑制剂多索吗啡 (dorsomorphin) 可以逆转 SS 细胞周期的阻滞作用, 说明 SS 诱导细胞周期阻滞的作用与 AMPK/FOXO3A 信号通路有关<sup>[22]</sup>。

## 3 SS 诱导肿瘤细胞铁死亡

铁死亡是一种不同于凋亡、坏死和自噬的新型的细胞死亡方式, 与细胞内铁离子 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) 的过载和铁代谢紊乱有关。在肿瘤中, 肿瘤细胞往往会因为对铁的需求比较旺盛而出现高水平铁代谢的特点, 因此, 研究铁死亡相关机制在肿瘤治疗中的作用成为抗肿瘤治疗的有效途径之一。在铁死亡复杂的调控机制中, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的主要功能是清除过氧化脂质, 维持细胞膜的完整性, 抑制 GPX4 可以直接诱导肿瘤细胞铁死亡, 而谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是 GPX4 催化过氧化物的辅助因子, 所以, GPX4/GSH 通路在铁死亡机制的研究中较为重要<sup>[21]</sup>。溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7, membrane 11, SLC7A11) 蛋白可以参与调节细胞内的半胱氨酸和 GSH 之间的交换运输, 维持细胞内的氧化还原平衡。当 SLC7A11 受到抑制时, 细胞内的 GSH 水平下降, 导致氧化还原平衡被破坏, 细胞内的氧化应激增加。同时, 还可能导致铁离子在细胞内的积累, 进一步加剧氧化应激的程度, 进而诱导细胞铁死亡<sup>[22]</sup>。据报道<sup>[23]</sup>, 在肺腺癌中, SS 可以促进癌细胞中过氧化脂质的积累, 提高  $\text{Fe}^{2+}$  水平, 促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 同时, 抑制 GPX4 和 SLC7A11 蛋白表达, 而铁死亡抑制剂甲磺酸去铁胺和铁抑素-1 可以显著逆转 SS 的上述作用。表明 SS 可以通过破坏氧化还原平衡, 诱导铁死亡的发生, 促进肺腺癌 CALU-1 和 A549 细胞死亡。在肝癌中, SS 诱导 HepG2 细胞铁死亡, 从而抑制肝癌细胞的增殖和转移<sup>[18]</sup>。转录因子 AP-2 $\alpha$  (transcription factor AP-2 alpha, TFAP2A) 在肿瘤生长过程中具有双重作用: 一方面, TFAP2A 被认为是一种抑癌基因, 可以抑制肿瘤细胞的增殖和转移, 促进肿瘤细胞的凋亡; 另一方面, TFAP2A 的过表达可能促进肿瘤的生长和转移。研究<sup>[24]</sup>发现, OTU 去泛素化酶, 泛素醛结合蛋白 1 (OTU deubiquitinase, ubiquitin aldehyde binding 1, OTUB1) 在一些肿瘤中

高表达,与肿瘤的恶性程度和不良预后相关。在胰腺癌中,SS可以通过抑制TFAP2A/OTUB1 SLC7A11轴进而促进癌细胞铁死亡。其中,TFAP2A的过表达可以促进胰腺癌细胞的增殖并抑制其凋亡和促进下游OTUB1、SLC7A11、GPX4的蛋白表达;PANC-1和CFPAC-1细胞构建的异种移植小鼠模型同样证实了细胞实验的结果。

#### 4 SS调控肿瘤相关非编码RNA

基因调控对肿瘤细胞增殖至关重要,基因的突变或异常表达会使肿瘤细胞的增殖调控失去平衡,导致肿瘤细胞异常增殖和转移。长链非编码RNA(lncRNA)在肿瘤中可以充当促进因子或抑制因子,调控肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭和凋亡等过程<sup>[25]</sup>。miRNA是一类短小的非编码RNA,可以通过靶向调控基因的转录或翻译来影响基因表达<sup>[26]</sup>。lncRNA和miRNA之间的相互作用可以形成lncRNA-miRNA-mRNA网络,共同调控基因的表达和肿瘤生长<sup>[27]</sup>。作为肿瘤抑制基因,miR-375在几种类型的肿瘤中具有抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用<sup>[28-29]</sup>。在肿瘤细胞中,lncRNA结肠癌相关转录本1(colon cancer-associated transcript 1,CCAT1)的表达水平高于正常组织<sup>[30-31]</sup>。干扰素调节因子5(interferon regulatory factor 5,IRF5)在肿瘤生长中具有负向调节作用<sup>[33]</sup>。特异性蛋白1(specificity protein 1,SP1)可能会影响基因的转录调控和细胞功能<sup>[34]</sup>。据报道<sup>[35]</sup>,在肝癌中,SS可以抑制lncRNA CCAT1的表达、促进miR-375-3p的表达,无论是miR-375-3p的抑制剂还是过表达的CCAT1都可以显著促进肿瘤细胞增殖。荧光素酶报告基因实验和RNA免疫沉淀实验证明了CCAT1是miR-375-3p的靶点,并且CCAT1和miR-375-3p之间存在直接的相互作用。同时,SS和miR-375-3p模拟物抑制SP1蛋白的表达,而过表达CCAT1增强了SP1蛋白的表达。SS可以降低IRF-5蛋白表达和启动子活性,而过表达SP1可以逆转这一作用;过表达IRF5可以逆转SS对肝癌细胞的增殖抑制及对CCAT1的抑制作用和对miR-375-3p的促进作用。因此,SS被认为可以通过miR-375-3p和lncRNA CCAT1之间的相互调节抑制肝癌HepG2和QGY-7703细胞的增殖,从而导致SP1介导的IRF5表达减少。体内实验结果与体外实验结果一致,证实了SS对肝癌细胞增殖的抑制作用,以及SS可以通过调控lncRNA CCAT1/miR-375-3p/SP1/IRF5轴抑制肝癌细胞的增殖<sup>[35]</sup>。

#### 5 SS调节免疫和炎症反应

肿瘤与炎症密切相关。慢性炎症是肿瘤发展的一个重要促进因素,长期存在的炎症状态会导致细

胞内环境的改变,促进细胞的异常分化与增殖<sup>[36]</sup>。炎症过程中产生的炎症介质(如细胞因子、趋化因子)可以改变肿瘤微环境,进而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[36]</sup>。炎症状态下的免疫系统可能受到抑制,无法有效清除异常细胞,为肿瘤的发生与进展提供了有利条件<sup>[37]</sup>。某些炎症介质也可能影响免疫细胞的功能,导致免疫抑制状态,使肿瘤逃避免疫监视<sup>[36]</sup>。因此,控制炎症、预防慢性炎症的发生、调节炎症介质和免疫系统功能对于预防和治疗肿瘤具有重要意义。IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 是两种重要的炎症介质,能够促进炎症反应的发生并参与调节免疫应答,可以激活JNK/P38 MAPK信号通路,进而影响细胞的增殖、凋亡等生物学过程<sup>[38]</sup>。过度活化的IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 与慢性炎症状态相关,可能促进肿瘤的发生和发展<sup>[38]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>发现,SS可以降低非小细胞肺癌A549细胞中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达水平和JNK/P38 MAPK蛋白的磷酸化水平,表明SS可能通过调节JNK/P38 MAPK信号通路抑制A549细胞的炎症反应,从而抑制肿瘤细胞的增殖。

#### 6 SS抑制肿瘤细胞的转移

##### 6.1 调节基质金属蛋白酶(MMP)

MMP能够降解和改造细胞外基质,与肿瘤的侵袭、转移、血管生成和免疫逃逸等恶性生物学特征密切相关<sup>[39]</sup>。MMP能够降解基质蛋白,包括胶原蛋白、纤维连接蛋白等,提高肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[39]</sup>。研究<sup>[40]</sup>发现,SS可以通过抑制PI3K/AKT信号通路降低肺癌H1299细胞中MMP2、MMP9、组织金属蛋白酶2、细胞外MMP诱导因子等蛋白的表达,进而抑制肺癌细胞的增殖和转移。

##### 6.2 调节肿瘤细胞的EMT进程

EMT指上皮细胞失去极性和细胞间连接,获得间充质细胞特征的转变。Snail、Slug、Twist等转录因子为EMT的主要调控因子,能够抑制上皮细胞相关基因的表达,促进细胞向间充质细胞的转变<sup>[41]</sup>。锌指E盒结合同源蛋白1(zinc finger E-box-binding homeobox protein 1,ZEB1)和ZEB2也参与了EMT的调控,能够抑制上皮细胞特征的表达,促进间充质细胞特征的表达<sup>[41]</sup>。上皮钙黏素(E-cadherin)是上皮细胞间的主要黏附蛋白,E-cadherin的缺失是EMT过程中的一个关键特征,导致细胞间连接的解除;神经钙黏素(N-cadherin)在间充质细胞中高表达,促进细胞间的黏附和迁移能力增强;波形蛋白(vimentin)通常被认为是上皮细胞发生EMT时的标志物之一,可以增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力<sup>[42]</sup>。抑制EMT过程中这些蛋白的表达有利于阻止细胞从上皮细胞表型

向间充质细胞表型转变过程,抑制细胞的迁移和侵袭能力,对肿瘤转移、组织再生和疾病发展具有重要影响。据报道<sup>[43]</sup>,SS可以通过下调 Snail、Slug 和 ZEB1 等转录因子的表达,抑制肺癌 A549 细胞中 N-cadherin、vimentin 的表达,上调 E-cadherin 的表达,从而抑制 EMT 进程及 A549 细胞的增殖和转移。在骨肉瘤细胞中,SS 可以通过上调 E-cadherin 的表达水平、下调 N-cadherin 和 vimentin 的表达水平,从而抑制骨肉瘤细胞的 EMT 进程和肿瘤细胞的转移<sup>[44]</sup>。

### 6.3 其他

在肝癌中,SS 可以通过浓度依赖的方式降低肝癌 HepG2 细胞的活力,同时抑制其迁移和侵袭能力。WB 实验结果证明了 SS 对 ERK/MAPK 通路的抑制作用,同时利用 ERK/MAPK 通路激动剂异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO),证明 SS 可以逆转 ISO 对 ERK/MAPK 磷酸化蛋白的激动作用,继而逆转一系列肝癌细胞表型中 ISO 的促迁移和转移的作用,表明 SS 可以通过调控 ERK/MAPK 信号通路抑制肝癌细胞的增殖和转移<sup>[45]</sup>,但关于 SS 抑制肝癌细胞转移的具体的分子机制还不清楚,仍需进一步的实验加以验证。

## 7 SS 抑制肿瘤干细胞(CSC)的产生

CSC 为肿瘤细胞中存在一小部分具有干细胞特征的细胞亚群。这些 CSC 具有自我更新、多向分化和肿瘤形成能力,可以驱动肿瘤的生长、复发和转移。在骨肉瘤的研究中发现,SS 可以抑制骨肉瘤 HOS 细胞和 U2OS 细胞的干细胞特性:在球体形成实验中,与对照组相比,SS 处理组肿瘤细胞形成聚集体和球体的能力明显减弱,表明 SS 可以明显抑制 CSC 增殖<sup>[44]</sup>。整合素受体 CD133 (cluster of differentiation 133, CD133)、ATP 结合盒转运蛋白 G2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2, ABCG2)、八聚体结合转录因子 4 (octamer-binding transcription factor 4, Oct4) 和同源盒转录因子 (Nanog homeobox, NANOG) 是一些常用的干细胞标志物,通常被用于鉴定肿瘤细胞的干细胞亚群<sup>[46-49]</sup>。在一项实验<sup>[44]</sup>中,SS 处理组 CD133<sup>+</sup> 细胞比例明显低于对照组,CD133、ABCG2、Oct4 和 NANOG 的表达水平也明显低于对照组,证明了 SS 对 CSC 的显著抑制作用,SS 可以通过抑制 CSC 的产生抑制肿瘤细胞的增殖和转移。

## 8 SS 抑制肿瘤细胞的糖酵解水平

肿瘤细胞即使在有氧条件下也倾向于通过糖酵

解产生能量,这种现象被称为“Warburg 效应”。糖酵解的增强与肿瘤的侵袭、转移和耐药性等恶性特性密切相关,通过调节糖酵解途径,可以影响肿瘤细胞的增殖、转移和对治疗药物的敏感性。据报道<sup>[44]</sup>,SS 可以降低骨肉瘤细胞中葡萄糖消耗量和乳酸分泌量,增加 ROS 的产生。SS 还可以降低糖酵解限速酶醛缩酮酸还原酶 A (aldolase A, ALDOA) mRNA 和蛋白水平,同时降低由过表达 ALDOA 增加的 HOS 和 U2OS 细胞中的乳酸分泌和葡萄糖消耗水平,充分证明了 SS 对骨肉瘤细胞中糖酵解水平的调控作用。但天然药物抗肿瘤的作用机制通常不是单一的,SS 不仅可以抑制骨肉瘤细胞的糖酵解水平,还可以抑制 CSC 的产生和 EMT 进程,而 SS 对 CSC 增殖和 EMT 进程的抑制作用则依赖于糖酵解,同时,糖酵解途径还受到 Wnt/ $\beta$ -catenin/Snail 信号通路的调控,即 SS 可以通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin/Snail 信号通路抑制骨肉瘤细胞的糖酵解,继而影响 CSC 增殖和 EMT 进程,抑制骨肉瘤的生长和转移。

## 9 结语

传统的肿瘤生物治疗方案存在耐药性、非特异性、毒副作用强、免疫抑制、器官损伤、周期限制等诸多问题<sup>[50-53]</sup>。因此,探索疗效及安全性更高的肿瘤生物治疗策略十分必要。具有生物活性的天然小分子产物具有以下特点:来源广泛且具有丰富的自然资源基础;具有多样的化学结构和药理活性;相比合成药物,毒副作用较小,潜在的抗肿瘤活性较高;多靶点作用有助于提高治疗效果;具有免疫调节作用。总之,小分子天然药物在肿瘤生物治疗领域中具有巨大的潜力。

通过对天然小分子药物 SS 的抗肿瘤活性及其作用机制的总结,可以看出 SS 已经在多种类型的肿瘤细胞中被证明具有显著的抗肿瘤效果。但是目前对 SS 的研究大多数还停留在肿瘤细胞水平,SS 在体内的治疗效果及机制研究非常缺乏。关于 SS 在发挥抗肿瘤作用过程中是否对正常细胞具有细胞毒性,以及 SS 在小鼠体内是否具有肝肾毒性以及其他不良反应仍不清楚,关于用药安全性等问题缺乏研究。再者,对 SS 的研究主要集中于单一的 SS 的抗肿瘤作用,是否考虑将 SS 联合其他药物一起使用以更好地发挥抗肿瘤作用,以及 SS 对于目前临床中常规使用的药物是否具有相应的增效和减毒作用也是值得研究的方向。总之,SS 在抗肿瘤治疗方面已经表现出了巨大的潜力,但仍然需要更多的基础实验和临床试验为其提供支撑,以便其成为重要的抗肿瘤候选药物。

## [参 考 文 献]

- [1] WANG Y Z, WANG T, LIU W D, *et al.* Anticancer effects of solasonine: evidence and possible mechanisms[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116146[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38198952/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116146.
- [2] WINTER J M, YADAV T, RUTTER J. Stressed to death: mitochondrial stress responses connect respiration and apoptosis in cancer[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(18): 3321-3332. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.07.012.
- [3] 黄文斯, 王颖, 朱海涛, 等. 澳洲茄碱诱导肺癌细胞株H446凋亡及其机制探讨[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(7): 416-421. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.07.05.
- [4] LIU T, ZHANG B K, GAO Y T, *et al.* Identification of ACHE as the hub gene targeting solasonine associated with non-small cell lung cancer (NSCLC) using integrated bioinformatics analysis[J/OL]. *PeerJ*, 2023, 11: e16195[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37842037/>. DOI: 10.7717/peerj.16195.
- [5] HU Y Q, WEN Q L, CAI Y F, *et al.* Alantolactone induces concurrent apoptosis and GSDME-dependent pyroptosis of anaplastic thyroid cancer through ROS mitochondria-dependent caspase pathway[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154528[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36343549/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154528.
- [6] HAFEZI S, RAHMANI M. Targeting BCL-2 in cancer: advances, challenges, and perspectives[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1292[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33799470/>. DOI: 10.3390/cancers13061292.
- [7] 李龙妹, 黄锦鹏, 河文峰, 等. 龙葵提取物澳洲茄碱诱导A549细胞凋亡的机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(12): 1422-1427. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2020.12.006.
- [8] LI T C, CHEN N J, CHEN Y Y, *et al.* Solasonine induces apoptosis of the SGC-7901 human gastric cancer cell line *in vitro* via the mitochondria-mediated pathway. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(12): 3387-3395. DOI: 10.1111/jcmm.17343.
- [9] 蒋彬. 澳洲茄碱对人胃癌细胞株MGC-803增殖、凋亡的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [10] 严展鹏, 王晓松, 徐婷婷, 等. 澳洲茄碱诱导胆管癌QBC939细胞凋亡及作用机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(4): 559-562, 578. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.4.004.
- [11] 郭风, 石理冉, 张晓颖, 等. 澳洲茄碱抑制人膀胱癌5637细胞增殖及其机制研究[J]. *生物技术*, 2020, 30(5): 489-494. DOI: 10.16519/j.cnki.1004-311x.2020.05.0077.
- [12] 张弘. 澳洲茄碱通过AMPK/FOXO3A通路抑制急性髓系白血病细胞增殖的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [13] XU B H, LI Q, ZHANG J J, *et al.* LIM domain-containing protein Ajuba inhibits chemotherapy-induced apoptosis by negatively regulating p53 stability in colorectal cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(8): 1678-1691. DOI: 10.1002/1878-0261.13421.
- [14] SARI A N, ELWAKEEL A, DHANJAL J K, *et al.* Identification and characterization of Mortaparib<sup>plus</sup>-a novel triazole derivative that targets mortalin-p53 interaction and inhibits cancer-cell proliferation by wild-type p53-dependent and-independent mechanisms[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(4): 835[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33671256/>. DOI: 10.3390/cancers13040835.
- [15] PHAM M Q, TRAN T H V, PHAM Q L, *et al.* *In silico* analysis of the binding properties of solasonine to mortalin and p53, and *in vitro* pharmacological studies of its apoptotic and cytotoxic effects on human HepG2 and Hep3b hepatocellular carcinoma cells[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33(4): 385-396. DOI: 10.1111/fcp.12447.
- [16] 刘容, 方潇, 高宇文, 等. 澳洲茄碱通过mTOR信号通路抑制膀胱癌细胞增殖[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(6): 572-577. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.06.004.
- [17] LIU Y Q, GU W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 4-32. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.010.
- [18] JIN M M, SHI C Z, LI T, *et al.* Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells *via* glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110282[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531676/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110282.
- [19] FEKRY M I, EZZAT S M, SALAMA M M, *et al.* Bioactive glycoalkaloids isolated from *Solanum melongena* fruit peels with potential anticancer properties against hepatocellular carcinoma cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1746[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741973/>. DOI: 10.1038/s41598-018-36089-6.
- [20] CLEMM VON HOHENBERG K, MÜLLER S, SCHLEICH S, *et al.* Cyclin B/CDK1 and cyclin A/CDK2 phosphorylate DENR to promote mitotic protein translation and faithful cell division[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 668[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115540/>. DOI: 10.1038/s41467-022-28265-0.
- [21] LI K, XU K, HE Y, *et al.* Oxygen self-generating nanoreactor mediated ferroptosis activation and immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(5): 4667-4687. DOI: 10.1021/acsnano.2c10893.
- [22] HE F, ZHANG P, LIU J L, *et al.* ATF4 suppresses hepatocarcinogenesis by inducing SLC7A11 (xCT) to block stress-related ferroptosis[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 362-377. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.016.
- [23] ZENG Y Y, LUO Y B, JU X D, *et al.* Solasonine causes redox imbalance and mitochondrial oxidative stress of ferroptosis in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 874900[2024-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9158126/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.874900.
- [24] LIANG X Q, HU C, HAN M, *et al.* Solasonine inhibits pancreatic cancer progression with involvement of ferroptosis induction[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 834729[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35494004/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.834729.
- [25] HASHEMI M, MOOSAVI M S, ABED H M, *et al.* Long non-coding RNA (lncRNA) H19 in human cancer: from proliferation and metastasis to therapy[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2022, 184: 106418[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038043/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106418.
- [26] SZCZEPANEK J, SKORUPA M, TRETYN A. MicroRNA as a potential therapeutic molecule in cancer[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(6): 1008[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326459/>. DOI: 10.3390/cells11061008.
- [27] SCHWARZENBACH H, GAHAN P B. Interplay between lncRNAs and microRNAs in breast cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8095[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37175800/>.

- DOI: 10.3390/ijms24098095.
- [28] MIAO Z Y, LI J F, WANG Y, *et al.* Hsa\_circ\_0136666 stimulates gastric cancer progression and tumor immune escape by regulating the miR-375/PRKDC Axis and PD-L1 phosphorylation[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 205[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38093288/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01883-y.
- [29] CHAO F M, ZHANG Y, LV L, *et al.* Extracellular vesicles derived circSH3PXD2A inhibits chemoresistance of small-cell lung cancer by miR-375-3p/YAP1[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 2989-3006. DOI: 10.2147/IJN.S407116.
- [30] ZHANG C, WANG H X, LIU Q W, *et al.* LncRNA CCAT1 facilitates the progression of gastric cancer via PTBP1-mediated glycolysis enhancement[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 246[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37740243/>. DOI: 10.1186/s13046-023-02827-6.
- [31] LIU F, WANG Y, CAO Y, *et al.* Transcription factor B-MYB activates lncRNA CCAT1 and upregulates SOCS3 to promote chemoresistance in colorectal cancer[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2023, 374: 110412[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36812959/>. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110412.
- [32] ROBERTS B K, COLLADO G, BARNES B J. Role of interferon regulatory factor 5 (IRF5) in tumor progression: prognostic and therapeutic potential[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(1): 189061[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38141865/>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189061.
- [33] GAO C, CHENG K M, LI Y, *et al.* Injectable immunotherapeutic hydrogel containing RNA-loaded lipid nanoparticles reshapes tumor microenvironment for pancreatic cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2022, 22(22): 8801-8809. DOI: 10.1021/acs.nanolett.2c01994.
- [34] ZHU Z H, GUO Y G, LIU Y, *et al.* ELK4 promotes colorectal cancer progression by activating the neoangiogenic factor LRG1 in a noncanonical SP1/3-dependent manner[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(32): e2303378[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37786278/>. DOI: 10.1002/adv.202303378.
- [35] 刘征. 澳洲茄碱通过LncRNA CCAT1/miR-375-3p下调IRF5抑制肝癌HepG2细胞增殖的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [36] LATTANZI R, SEVERINI C, MIELE R. Prokineticin 2 in cancer-related inflammation[J/OL]. *Cancer Lett*, 2022, 546: 215838[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921971/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215838.
- [37] KIELY M, LORD B, AMBS S. Immune response and inflammation in cancer health disparities[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(4): 316-327. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.11.010.
- [38] RANNEY Y, AKIM A M, HAMID H A, *et al.* Stingless bee honey protects against lipopolysaccharide induced-chronic subclinical systemic inflammation and oxidative stress by modulating Nrf2, NF- $\kappa$ B and p38 MAPK[J/OL]. *Nutr Metab*, 2019, 16: 15[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858869/>. DOI: 10.1186/s12986-019-0341-z.
- [39] COX T R. The matrix in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(4): 217-238. DOI: 10.1038/s41568-020-00329-7.
- [40] 石芳, 巫林, 王妍, 等. 龙葵提取物澳洲茄碱对肺癌细胞侵袭及MMPs/TIMPs表达的影响[J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(3): 337-341, 346. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2018.03.08.
- [41] ZHOU X L, MEN X Y, ZHAO R Y, *et al.* MiR-200c inhibits TGF- $\beta$ -induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2018, 25(3/4): 68-76. DOI: 10.1038/s41417-017-0005-y.
- [42] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.12.001.
- [43] 龙顺钦, 河文峰, 廖桂雅, 等. 龙葵提取物澳洲茄碱抑制A549细胞转移的分子机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(8): 1802-1805. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.08.004.
- [44] WANG B J, ZHOU Y, ZHANG P, *et al.* Solasonine inhibits cancer stemness and metastasis by modulating glucose metabolism via Wnt/ $\beta$ -catenin/snail pathway in osteosarcoma[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(5): 1293-1308. DOI: 10.1142/S0192415X23500593.
- [45] 刘英琦, 施喆, 孙树刚, 等. 澳洲茄碱通过MAPK/ERK信号通路调控肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(2): 182-186. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.011.
- [46] POSPIESZNA J, DAMS-KOZLOWSKA H, UDOMSAK W, *et al.* Unmasking the deceptive nature of cancer stem cells: the role of CD133 in revealing their secrets[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10910[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37446085/>. DOI: 10.3390/ijms241310910.
- [47] LU H, JU D D, YANG G D, *et al.* Targeting cancer stem cell signature gene SMOC-2 overcomes chemoresistance and inhibits cell proliferation of endometrial carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 276-289. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.044.
- [48] THIRUSANGU P, RAY U, SARKAR BHATTACHARYA S, *et al.* PFKFB3 regulates cancer stemness through the hippo pathway in small-cell lung carcinoma[J]. *Oncogene*, 2022, 41(33): 4003-4017. DOI: 10.1038/s41388-022-02391-x.
- [49] SHER G, MASOODI T, PATIL K, *et al.* Dysregulated FOXM1 signaling in the regulation of cancer stem cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 107-121. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.07.009.
- [50] OUN R, MOUSSA Y E, WHEATE N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(19): 6645-6653. DOI: 10.1039/c8dt00838h.
- [51] PI M F, KUANG H X, YUE C Y, *et al.* Targeting metabolism to overcome cancer drug resistance: a promising therapeutic strategy for diffuse large B cell lymphoma[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2022, 61: 100822[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257981/>. DOI: 10.1016/j.drug.2022.100822.
- [52] LIU Y, WANG Y, LI X, *et al.* FOXO3a in cancer drug resistance [J/OL]. *Cancer Lett*, 2022, 540: 215724[2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35545128/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215724.
- [53] MATOS A I, CARREIRA B, PERES C, *et al.* Nanotechnology is an important strategy for combinational innovative chemotherapies against colorectal cancer[J]. *J Control Release*, 2019, 307: 108-138. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.06.017.

[收稿日期] 2024-01-11

[修回日期] 2024-03-25

[本文编辑] 党瑞山