本文引用:田龙夫,崔云峰,张琦,等. 天然植物中生物碱类药物抗胰腺癌作用的研究进展[J]. 新乡医学院学报,2018,35(4):343-346. DOI:10.7683/xxyxyxb.2018.04.023.

【综述】

天然植物中生物碱类药物抗胰腺癌作用的研究进展

田龙夫[1,2], 崔云峰[3], 张 琦[4], 陈旭红[1], 马 波[2]
(1. 天津中医药大学,天津 300193;2. 天津市南开医院肿瘤外二科,天津 300100;3. 天津市南开医院肝胆胰外一科,天津 300100;4. 天津市南开医院分子生物实验室,天津 300100)

摘要: 胰腺癌是常见的消化道恶性肿瘤,目前,全球胰腺癌的发病率呈逐年上升趋势,病死率极高,确诊时绝大多数患者已丧失手术治疗的最佳时机,全身化学治疗是治疗晚期胰腺癌的主要方法,但患者对化学治疗易产生耐药性,治疗药物受到一定限制,因此,寻找更加有效的抗胰腺癌新药是科学研究者的重要工作之一。随着生物碱类药物的问世,紫杉醇类生物碱等初步显示了较好的临床疗效,已经成为国内外抗胰腺癌治疗的研究热点。本文就紫杉醇类、苦参碱类、小檗碱类、喜树碱类、长春碱类以及其他类生物碱在抗胰腺癌应用中的研究进展作一综述。

关键词: 天然植物;生物碱;胰腺癌;研究进展
中图分类号: R735.9;R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)04-0343-04

胰腺癌是一种起病隐匿、进展快、恶性程度及病死率极高、患者生存期短的恶性肿瘤[1],目前其病因尚不十分明确,吸烟和慢性胰腺炎是主要的危险因素,遗传因素、饮食因素、糖尿病、职业因素等也与其发病相关[2]。目前,胰腺癌患者在确诊时绝大多数已存在局部组织或其他器官多处转移,已丧失手术切除治疗的最佳时机,治疗晚期胰腺癌的主要方法是全身化学治疗,且5 a生存率低于5%[3]。因此,积极寻找更有效的抗胰腺癌新药成为临床亟待解决的问题。生物碱是来源于植物、动物、微生物等生物体内的一类碱性含氮化合物,其结构多为复杂的多环含氮有机化合物。近年研究发现,紫杉醇类、苦参碱类、小檗碱类、喜树碱类、长春碱类以及其他种类生物碱具有抗胰腺癌作用,其作用机制可能有抑制细胞有丝分裂及细胞增殖、控制细胞周期、抑制基质蛋白酶、调控信号通路、诱导细胞凋亡和自噬等多方面,是最具潜力的抗肿瘤药物,已成为国内外抗肿瘤新药研究的热点[4-6]。本文就近年来生物碱类药物抗胰腺癌研究新进展作一概述。

1 紫杉醇类生物碱

紫杉醇类生物碱是从红豆杉科植物短叶红豆杉的干燥根、树皮及树叶中提取获得。该类生物碱及其衍生物包括紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇等。紫杉醇类生物碱是一类抗微管蛋白的药物,可抑制细胞有丝分裂,与多数化学治疗药物无交叉耐药,是一类具有显著抗肿瘤活性且临床广泛应用的抗肿瘤剂,已经成为全球第一大抗肿瘤化学治疗药物[7]。白蛋白结合型紫杉醇是由紫杉醇结合于白蛋白形成的全新纳米颗粒紫杉醇制剂,目前,它为晚期胰腺癌的个体化治疗开启了新的篇章。2011年,VON HOFF等[8]报道采用白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨(gemcitabine,GEM)(NG方案)一线治疗晚期胰腺癌,Ⅰ、Ⅱ期临床研究取得可喜的结果,其毒副作用相对较小。随后,他们进一步开展采用NG方案治疗晚期胰腺癌的Ⅲ期临床试验研究,结果证明其可增加胰腺癌患者的存活率,疗效显著[9]。2015年,TABERNERO等[10]采用NG方案对比GEM单药治疗对转移性胰腺癌患者进行随机Ⅲ期临床研究,结果显示,NG方案的总生存期、无进展生存期、客观缓解率比单药组均显著改善,且没有增加危及生命的严重不良反应。ZHANG等[11]研究发现,用NG方案治疗中国人晚期胰腺癌的客观缓解率约为41.67%,疾病控制率约为83.33%,中位总生存期约为12.17个月,显示其具有相对较好的治疗效果。采用NG方案在日本和西欧治疗转移性胰腺癌患者的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床研究证实,NG方案组与单用紫彬醇组或GEM组比较患者生存期差异无统计学意义,但该研究显示,接受NG方案治疗的转移性胰腺癌患者有相对可观的治疗效果和可控的安全

DOI:10.7683/xxyxyxb.2018.04.023
收稿日期:2017-12-26
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81602496)。
作者简介:田龙夫(1987-),男,湖北恩施人,硕士研究生在读,医师,主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究。
通信作者:马 波(1968-)男,吉林省吉林市人,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究;E-mail:mabo1968@sina.cn。

性[12-13];同时,GIORDANO 等[14]也提出在转移性胰腺癌一线治疗中,NG 方案能更有效地改善患者的生存期和总体生存率。因此,紫杉醇类药物在治疗晚期胰腺癌中取得了突破性的进展。

2 苦参碱类生物碱

苦参碱是从广豆根、苦豆子、苦参等豆科植物中提取的生物碱,已成为治疗肿瘤最广泛的生物碱。目前苦参碱抗胰腺癌作用也成为研究热点。苦参碱可抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,调控信号通路,抑制细胞迁移和侵袭等。侯武卫等[15]将苦参碱作用于胰腺癌 SW1990 细胞,发现其能抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡。LIU 等[16]用苦参碱孵育人胰腺癌细胞 BxPC-3、PANC-1 及人肝细胞 HL-7702,检测发现其可下调增殖细胞核抗原的表达,降低 Bcl-2 表达,升高 Bax 表达,上调脂肪酸合成酶并增加 caspase-3、caspase-8、caspase-9 的活化来诱导细胞凋亡。MA 等[17]研究显示,苦参碱能抑制细胞增殖,下调 Wnt 信号通路膜型基质金属蛋白酶的表达,抑制人胰腺癌细胞 HPAC 迁移和侵袭。朱锦辉等[18]研究发现,苦参碱联合 GEM 对人胰腺癌细胞 PANC-1 具有抑制细胞增殖作用,同时也能抑制对 GEM 耐药的 PANC-1 细胞的增殖,其机制可能是通过诱导细胞凋亡途径而发挥作用。槐定碱也属于苦参碱类生物碱,又名苦参次碱-15-酮,其具有抑制胰腺癌 capan-1 细胞增殖和侵袭的作用[19-20],提示苦参碱具有潜在的抗胰腺癌作用。

3 小檗碱类生物碱

小檗碱是从毛茛科黄连属植物黄柏的根和茎、黄连中提取的生物碱,又称黄连素。近年来,其在抗肿瘤方面的作用也备受重视。MING 等[21]研究发现,小檗碱可在 G_1 期阻滞细胞周期,抑制胰腺导管腺癌 PDAC 细胞系 DNA 合成及增殖,其机制可能是降低线粒体膜电位和细胞内三磷腺苷水平,并诱导腺苷酸活化蛋白激酶的活化。PARK 等[22]研究发现,小檗碱具有减少胰腺癌细胞系 PANC-1 和 MIA PaCa-2 中的侧群细胞和下调胰腺癌干细胞相关基因的作用。进一步研究证明,小檗碱是通过调控细胞周期和诱导细胞凋亡来抑制细胞增殖,其机制可能是通过作用于 PANC-1 和 MIA-PaCa2 细胞的活性氧而不是产生活化的 caspase-3、caspase-7 级联反应诱导细胞凋亡[23]。

4 喜树碱类生物碱

喜树碱类生物碱是从珙桐科植物喜树的根、茎、皮和种子中提取获得,该类生物碱及其衍生物包括喜树碱、10-羟喜树碱等。喜树碱是一种喹啉类生物碱,是真核拓扑异构酶 I 的有效抑制剂。目前,喜树碱与其衍生物在临床上常用于治疗卵巢癌和小细胞肺癌,是世界市场上第三大抗癌药物[24]。近年来,其抗胰腺癌的作用也被国内学者重视。赖日勇等[25]研究发现,羟喜树碱能调控细胞周期、诱导细胞凋亡和激活 caspase-3 活性,抑制人胰腺癌细胞 PANC-1 的生长。高显峰等[26]研究显示,喜树碱协同肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体具有诱导 PANC-1 细胞凋亡的作用,通过下调蛋白细胞同源 FLICE 样抑制蛋白,上调 caspase-8 蛋白表达,激活死亡受体通路。

5 长春碱类生物碱

长春碱类生物碱是从夹竹桃科植物长春花属中提取的生物碱,作为一类新型的化学治疗药物,具有抑制微管蛋白组成的作用,毒性较小,临床应用广泛。该类生物碱及其衍生物有长春新碱、长春瑞滨、长春花碱等,在抗胰腺肿瘤方面研究报道甚少。DHAMNE 等[27]采用长春瑞滨和环磷酰胺联合对 2 例复发性胰腺母细胞瘤进行姑息性化学治疗,经临床和影像学等综合评估,尽管未达到治愈,但是复发晚期胰腺癌患者对此方案容易耐受,有助于提高患者的生活质量。SHARBEEN 等[28]报道,分别用长春新碱、长春瑞滨和长春花碱处理胰腺癌细胞 Mia-PaCa-2、HPAF-II、AsPC1 后,发现均具有抑制 β-微管蛋白 IVb mRNA 表达的作用,其机制可能是通过诱导细胞凋亡和调控细胞周期而发挥抗胰腺癌作用。

6 其他类生物碱

除上述以外,一些其他种类的生物碱也具有抗胰腺癌作用。血根碱是从博落回和白屈菜的全草、紫堇的块和根、血水草的地上部分提取的一种苯菲啶喹啉类生物碱。AHSAN 等[29]研究发现,血根碱抑制人胰腺癌 AsPC-1、BxPC-3 细胞增殖,控制细胞周期及诱导细胞凋亡,其机制可能是使细胞周期停滞于 G_0/G_1 期,降低 Bcl-2 蛋白表达、升高 Bcl-2 相

关蛋白(Ba、Bid、Bak)表达,同时减少抑癌基因 p53 蛋白表达。SINGH 等[30]发现,血根碱在人胰腺癌 BxPC-3 和 MIA PaCa-2 细胞中上调双特异性磷酸酶 4 蛋白表达,下调低氧诱导因子-1 和增殖细胞核抗原蛋白表达,同时降低聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶和 caspase-7 表达,也具有抗胰腺癌作用。龙葵碱是一种从马铃薯中提取的甾体类生物碱,又名茄碱。研究表明,龙葵碱在体外可抑制 Panc-1 细胞增殖[31],也可抑制 Panc-1 中基质金属蛋白酶2 和基质金属蛋白酶 9 的表达,调控 Sata3 信号通路,发挥其抗肿瘤转移能力[32]。研究发现,在体外龙葵碱可阻断血管表皮生长因子,抑制新生血管形成,同时具有抑制肿瘤细胞增殖的能力;在体内龙葵碱通过改变线粒体膜的通透性,诱导胰腺癌细胞凋亡,发挥抗胰腺癌作用[33]。吴茱萸碱是芸香科属植物吴茱萸中提取有效的生物碱,王强等[34]应用吴茱萸碱干预 BxPC-3 和 PANC-1 后,降低 Wnt 信号通路下游靶分子 Bcl-2、c-Myc 和 CyclinD1 表达,升高 Bax 表达,诱导胰腺癌细胞凋亡和自噬。吴茱萸在体内也能协同 GEM 抑制胰腺癌细胞中总蛋白激酶 B、总磷脂酰肌醇3 激酶、蛋白激酶 A、雷帕霉素靶蛋白和人第 10 号染色体缺失的磷酸酶的活性,降低核转录因子 κB 活化及其调节产物的表达,促进细胞凋亡[35]。蝙蝠葛酚性碱(alkaloids from menispermum dauricum, PAMD)是从防己科植物蝙蝠葛根茎中提取的脂溶性生物碱的混合物,PAMD 及其单体成分对 BxPC-3 细胞增殖有抑制作用[36];进一步体内外试验研究证明,PAMD 诱导细胞凋亡,通过抑制细胞增殖和侵袭转移,使胰腺癌细胞株 BxPC-3 裸鼠移植瘤生长得到抑制[37];PAMD 同时也可通过激活 Hedgehog 信号通路中核心转录因子 Glil mRNA 基因表达起到抗胰腺癌的作用[38]。

7　小结和展望

国内外对生物碱类药物抗胰腺癌治疗的研究越来越深入,天然植物中抗胰腺癌作用的生物碱具有资源丰富、抗肿瘤范围广、疗效高、毒副作用低、药物协同且耐受性好等优点,因此,生物碱类药物是最具潜力的抗肿瘤剂。在利用生物碱类药物治疗胰腺癌的道路上,目前面临的问题可能有:如何进一步明确生物碱类药物抗胰腺癌的作用机制;如何将更多生物碱类药物应用于临床试验;如何降低药物的不良反应、减少对药物的耐药性;如何挖掘出更加经济的生物碱类药物;如何提高生物靶向性和疗效等。尽管存在上述问题,生物碱类药物仍然给胰腺癌的治疗带来了曙光。伴随着现代生物制药技术及医药科学研究的进步,相信在胰腺癌治疗领域中,生物碱类药物将发挥更加重要的作用。

参考文献:

[1] 贾如江,侯丽艳,尹清臣,等. 轴突诱导因子 4D 和血管内皮生长因子在胰腺癌组织中的表达[J]. 新乡医学院学报,2016,33(11):950-953.

[2] AMUNDADOTTIR L T. Pancreatic cancer genetics[J]. *Int J Biol Sci*, 2016,12(3): 314-325.

[3] PETERSEN G M. Familial pancreatic cancer[J]. *Semin Oncol*,2016,43(5):548-553.

[4] QIU S,SUN H,ZHANG A H,*et al*. Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives[J]. *Chin J Nat Med*,2014,12(6):401-406.

[5] 李滢,张紫薇,李晓岩. 新型天然生物碱抗癌机制研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2016(11):1850-1855.

[6] NWODO J N,IBEZIM A,SIMOBEN C V,*et al*. Exploring cancer therapeutics with natural products from African medicinal plants, part Ⅱ: alkaloids, terpenoids and flavonoids[J]. *Anticancer Agents Med Chem*,2016,16(1):108-127.

[7] MENG Z,LV Q,LU J,*et al*. Prodrug strategies for paclitaxel[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(5):e796.

[8] VON HOFF D D V,RAMANATHAN R K,BORAD M J,*et al*. Gemcitabine plus nab-Paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(34):4548-4554.

[9] VON HOFF D D,ERVIN T,ARENA F P,*et al*. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*,2013,369(18):1691-1703.

[10] TABERNERO J,CHIOREAN E G,INFANTE J R,*et al*. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial(MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer[J]. *Oncologist*, 2015,20(2):143-150.

[11] ZHANG D S,WANG D S,WANG Z Q,*et al*. Phase Ⅰ/Ⅱ study of albumin-bound nab-paclitaxel plus gemcitabine administered to Chinese patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2013,71(4):1065-1072.

[12] UENO H,IKEDA M,UENO M,*et al*. Phase Ⅰ/Ⅱ study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2016,77(3):595-603.

[13] TABERNERO J,KUNZMANN V,SCHEITHAUER W,*et al*. Nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: a

subgroup analysis of the Western European cohort of the MPACT trial[J]. *Onco Targets Ther*,2017,10:591-596.

[14] GIORDANO G,PANCIONE M,OLIVIERI N,*et al*. Nano albumin bound-paclitaxel in pancreatic cancer:Current evidences and future directions[J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(32):5875-5886.

[15] 侯武卫,徐玉生,苗金红. 苦参碱诱导胰腺癌细胞凋亡的实验研究[J]. 医药论坛杂志,2007,28(5):20-21.

[16] LIU T Y,YAN S,HUA C,*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.

[17] MA Y,ZOU F,XIONG J,*et al*. Effect of Matrine on HPAC cell migration by down-regulating the expression of MT1-MMP via Wnt signaling[J]. *Cancer Cell Int*,2015,15(1):59-66.

[18] 朱锦辉,陈燕,叶清煌,等. 苦参碱对胰腺癌吉西他滨耐药及 Aurora-A 表达的影响[J]. 浙江临床医学,2016,18(7):1191-1193.

[19] 任丽平,李先佳,金少举. 槐定碱对人胰腺癌细胞株 capan-1 增殖及侵袭能力的影响[J]. 河南科技大学学报(医学版),2016,34(4):244-246.

[20] 任丽平,李先佳,金少举. 槐定碱对人胰腺癌细胞株 capan-1 增殖及侵袭能力、MMP-2 和 MMP-9 水平的影响[J]. 社区医学杂志,2017,15(1):26-28.

[21] MING M,SINNETT-SMITH J,WANG J,*et al*. Dose-dependent AMPK-dependent and independent mechanisms of berberine and metformin inhibition of mTORC1,ERK,DNA synthesis and proliferation in pancreatic cancer cells[J]. *PLoS One*,2014,9(12):e114573.

[22] PARK S H,SUNG J H,CHUNG N. Berberine diminishes side population and down-regulates stem cell-associated genes in the pancreatic cancer cell lines PANC-1 and MIA PaCa-2[J]. *Mol Cell Biochem*,2014,394(1/2):209-215.

[23] PARK S H,SUNG J H,KIM E J,*et al*. Berberine induces apoptosis via ROS generation in PANC-1 and MIA-PaCa2 pancreatic cell lines[J]. *Braz J Med Biol Res*,2015,48(2):111-119.

[24] SHWETA S,BINDU J H,RAGHU J,*et al*. Isolation of endophytic bacteria producing the anti-cancer alkaloid camptothecine from Miquelia dentata Bedd[J]. *Phytomedicine*,2013,20(10):913-917.

[25] 赖日勇,李小波,许春鹃,等. 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞 PANC-1 生长的抑制作用[J]. 时珍国医国药,2009,20(8):2039-2040.

[26] 高显峰,王广义,谢淑丽,等. TRAIL 联合喜树碱诱导胰腺癌细胞凋亡的研究[J]. 中国肿瘤临床,2010,37(23):1334-1337.

[27] DHAMNE C,HERZOG C E. Response of relapsed pancreatoblastoma to a combination of vinorelbine and oral cyclophosphamide [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2015,37(6):e378-e380.

[28] SHARBEEN G,MCCARROLL J,LIU J,*et al*. Delineating the role of βⅣ-tubulins in pancreatic cancer:βⅣb-tubulin inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to vinca alkaloids[J]. *Neoplasia*,2016,18(12):753-764.

[29] AHSAN H,REAGAN-SHAW S,BREUR J,*et al*. Sanguinarine induces apoptosis of human pancreatic carcinoma AsPC-1 and BxPC-3 cells via modulations in Bcl-2 family proteins[J]. *Cancer Lett*,2007,249(2):198-208.

[30] SINGH C K,KAUR S,GEORGE J,*et al*. Molecular signatures of sanguinarine in human pancreatic cancer cells:a large scale label-free comparative proteomics approach[J]. *Oncotarget*,2015,6(12):10335-10348.

[31] 王英秀,孙洪伟,杨龙龙,等. 龙葵碱诱导胰腺癌细胞 Panc-1 凋亡的实验研究[J]. 肝胆胰外科杂志,2012,24(5):411-414.

[32] 吴素娜,刘乐伟,黄智铭. 茄碱通过调控 Stat3 信号通路影响胰腺癌细胞 Panc-1 中 MMP-2 和 MMP-9 表达[J]. 肝胆胰外科杂志,2016,28(5):401-404.

[33] 周怡,李影,孔鸿儒,等. 龙葵碱对胰腺癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及机制研究[J]. 肝胆胰外科杂志,2016,28(3):209-212.

[34] 王强,王志敏. 吴茱萸碱抑制 Wnt 通路诱导人胰腺癌细胞凋亡和自噬的作用研究[J]. 全科医学临床与教育,2015(4):368-371.

[35] WEI W T,CHEN H,WANG Z H,*et al*. Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine by evodiamine on pancreatic cancer via regulating PI3K/Akt pathway[J]. *Int J Biol Sci*,2012,8(1):1-14.

[36] 仲丽丽,孙忠人,张维嘉. 蝙蝠葛碱对胰腺癌 BxPC-3 细胞 DPC4、Ki-67 表达的影响[J]. 世界中医药,2016(6):1589-1590.

[37] 仲丽丽,周忠光,尹丽颖. 浅谈蝙蝠葛酚性碱对胰腺癌 BxPC-3 荷瘤抑制机理的研究[J]. 中医药信息,2014(2):105-107.

[38] 魏冬梅,陈宏,尹钢,等. 蝙蝠葛酚性碱(PAMD)调控 Gli1 基因抗胰腺癌的机制研究[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(3):64-65.

(本文编辑:李胜利)