

本文引文格式:苏坤俊,林德安,韦星.β-苦茄碱通过Fas介导的死亡受体途径诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡[J].右江民族医学院学报,2024,46(4):497-502.

【论著与临床报道】

β-苦茄碱通过Fas介导的死亡受体途径 诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡

苏坤俊¹,林德安¹,韦星²

(1. 广西钦州市妇幼保健院乳腺外科,广西 钦州 535000;

2. 右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨β-苦茄碱(Beta-solamarine, BSM)诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡及其对Fas介导的死亡受体途径相关蛋白的影响。方法 将不同浓度的BSM对体外培养的乳腺癌MCF-7细胞进行干预。采用MTT法测定细胞增殖抑制率,细胞侵袭试验观察细胞侵袭能力,TUNEL法检测细胞凋亡情况,采用Western Blot对Fas、FADD、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3、Cleaved PARP和PARP蛋白表达水平进行检测。结果 BSM处理后的细胞组显示出了较高的抑制率、侵袭细胞数明显下降、细胞凋亡率显著增加,各BSM组的细胞抑制率、侵袭细胞数和凋亡率与正常对照组相比,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。Caspase-8抑制剂Z-IETD-FMK处理组的细胞凋亡率显著降低,相较于与BSM同剂量组,细胞凋亡率差异具有统计学意义($P < 0.01$)。在BSM的作用下,MCF-7细胞中Fas、FADD、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3以及Cleaved PARP的表达水平显著提升,而PARP的表达水平下降明显,与正常对照组相比差异均具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 BSM在抑制MCF-7细胞的增殖、侵袭和促进细胞凋亡方面显示出显著效果,激活Fas介导的死亡受体途径可能是BSM诱导细胞凋亡的机制之一。

关键词:β-苦茄碱;MCF-7细胞;细胞凋亡;Fas途径

中图分类号:R737

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)04-0497-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.04.007

β-Solamarine induces apoptosis in breast cancer MCF-7 cells via the Fas-mediated death receptor pathway

SU Kunjun¹, LIN Dean¹, WEI Xing²

(1. Department of Breast Surgery, Qinzhou Maternal and Child Health Care Hospital,

Qinzhou 535000, Guangxi, China; 2. School of Basic Medicine, Youjiang

Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the apoptotic effects of β-solamarine (BSM) on breast cancer MCF-7 cells and its effect on proteins associated with the Fas-mediated death receptor pathway. **Methods** Different concentrations of BSM were used to interfere with breast cancer MCF-7 cells cultured in vitro. The cell proliferation inhibition rate was measured using MTT assay, while cell invasion assay was used to observe cell invasion ability. TUNEL assay was used to detect cell apoptosis. Western blot analysis was employed to detect the

第一作者:苏坤俊,副主任医师,研究方向:乳腺肿瘤防治,E-mail:20738377@qq.com

通讯作者:韦星,博士,教授,研究方向:细胞凋亡,E-mail:116895009@qq.com

expression levels of Fas, FADD, Cleaved Caspase-8, Cleaved Caspase-3, Cleaved PARP, and PARP proteins.

Results The cell group treated with BSM showed a higher cell inhibition rate, a significant decrease in the number of invasive cells and a significant increase in cell apoptosis rate, demonstrating statistically difference compared to the normal control group ($P < 0.01$). Treatment with the Caspase-8 inhibitor Z-IETD-FMK group significantly reduced apoptosis rate, demonstrating statistically difference ($P < 0.01$) compared to the BSM-treated group with the same dose. BSM treatment significantly upregulated the expression of Fas, FADD, Cleaved Caspase-8, Cleaved Caspase-3, and Cleaved PARP, while downregulating PARP expression in MCF-7 cells compared to the normal control group, demonstrating statistically difference. ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** BSM shows significant effects in inhibiting the proliferation, invasion and promoting apoptosis in MCF-7 cells. The activation of the Fas-mediated death receptor pathway appears to be one of the mechanisms through which BSM induces apoptosis.

Key words: β -solamarrine; MCF-7 cells; apoptosis; FAS pathway

乳腺癌是女性癌症相关死亡中最常见的恶性肿瘤诊断类型和主要原因^[1]。根据世界卫生组织国际癌症研究机构提供的数据,2020 年全球新发乳腺癌病例约 230 万、死亡人数达 68.5 万,且其数量正在呈稳步上升^[2],这些统计数据表明乳腺癌对女性健康构成了严重威胁。近年来,虽然放射治疗和化学治疗在乳腺癌治疗领域取得了显著成就,但绝大多数药物仍具有较高的毒副作用和耐药性特征^[3]。因此,研究者当前特别关注的是寻找既能有效治疗乳腺癌又具有低毒性的新型天然药物。

从茄属植物白英(又称千年不烂心、白毛藤等)提取的甾体糖苷生物碱,该类物质已被证实具有广泛的抗肿瘤效果,特别对血管内皮细胞瘤的迁移、侵袭以及血管生成,抑制效果明显。HAN L 等^[4]研究发现,白英的糖苷生物碱类能够显著阻止肿瘤细胞的这些关键过程;刘良裕等^[5]研究也证实了白英的甾体糖苷生物碱在抑制血管内皮瘤的转移方面的有效性;DU X 等^[6]研究进一步揭示,从白英中提取的总甾体糖苷生物碱能够有效抑制非小细胞肺癌 A549 细胞产生的外泌体,并且这种抑制作用通过阻断血管生成活性,从而有效地抑制肿瘤生长。然而,在前述研究中,仍未明确指出哪些甾体糖苷生物碱单体化合物在抑制肿瘤方面发挥主导作用。 β -苦茄碱(Beta-solamarine, BSM)作为中草药白英甾体糖苷生物碱的核心成分之一,不仅具备抗菌特性,同时在抗肿瘤方面亦展现出一定的效果^[7]。据相关文献报道,早在 1965 年,KUPCHAN S M 等^[8]从中草药白英中分离出甾体糖苷生物碱单体化合物 BSM,该化合物能够显著抑制 S180 荷瘤小鼠模型的肿瘤生长。然而,BSM 是否在抑制乳腺癌进展中发挥重要作用,以及它如何发挥抗肿瘤作用机制也尚待深入研究。本实验通过探讨 BSM 对体外培养乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡作用效果,以及其对 Fas

介导的死亡受体途径相关基因表达的影响,对其可能的抗肿瘤作用分子机制进行了初步研究,为探索 BSM 作为未来乳腺癌治疗的有效候选天然药物提供线索。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 Beta-Solamarine 购于四川省维克奇生物科技有限公司(分子式为 $C_{45}H_{73}NO_{15}$, 分子量为 868.06, 纯度: HPLC $\geq 98\%$, CAS 号为 3671-38-3。将部分 Beta-Solamarine 溶解于 DMSO, 然后分装在 2~8 °C 的环境中储存以备后用)。本实验所购置的主要试剂中, DMEM(货号: 12800017)和 FBS(货号: 10437-028)均为 GIBCO 产品; MTT(货号: M2128)为 Sigma-Aldrich 产品; TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司; Z-IETD-FMK(货号: 1064-20C)为 Biovision 产品; 而用于提取细胞质和细胞核蛋白的试剂盒, 则由 Amresco 公司提供的产品; β -actin、Cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-8、Cleaved PARP、PARP、Fas 和 FADD 抗体、以及羊抗兔 IgG-HRP 二抗(货号: 7074P2)均购于 Cell Signaling Technology(CST)公司。实验所使用的主要仪器中, 酶标仪 ELx800 为 Bio-Tek 公司生产; 冷冻离心机 1-15PK 型为德国 SIGMA 公司生产; 垂直电泳转印系统和 Chemidoc XRS 凝胶成像系统均由 Bio-Rad 公司供应; BX51 显微镜为 OLYMPUS 产品。

1.2 细胞培养 MCF-7 细胞由中科院上海细胞生物研究所提供。配制 10% FBS+DMEM+100 万 U/L 青霉素+100 mg/L 链霉素作为 MCF-7 细胞培养液, MCF-7 细胞在 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养, 待细胞达到对数增殖期后, 取用于实验。

1.3 MTT 法检测 BSM 对 MCF-7 细胞的抑制率 将 MCF-7 细胞配制成密度为 2×10^4 个/毫升单细胞悬液, 在 96 孔培养板中每孔加入 200 μ L; 在细胞培养过程中, 24 h 后待细胞达到适宜状态, 每组细胞分别

设立 6 个复孔,实验将分为不同浓度的 BSM 组、正常对照组以及空白对照组。在 BSM 组中,先用培养液稀释 BSM,使药物最终浓度分别为 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 $\mu\text{mol/L}$,每个孔滴加 200 μL ;在正常对照组和空白对照组中加入相同体积 PBS 缓冲液,细胞培养分别至 8 h、20 h、44 h 和 68 h 后,每孔添加浓度为 5 mg/mL 的 MTT 溶液 20 μL ;再经过 4 h 的细胞培养之后移除上清液,然后加入 150 μL 的 DMSO,在恒温避光环境下进行 10 min 的振荡处理。酶标仪(490 nm 波长)测定 OD 值,最后计算出抑制率。此外,为了解 BSM 作用于 MCF-7 细胞的 IC_{50} 值,采用 SPSS 24.0 软件来计算分析。

1.4 细胞侵袭试验观察 BSM 对 MCF-7 细胞的侵袭能力 用 transwell 小室和 Matrigel 检测细胞侵袭水平。将 MCF-7 细胞接种到含有 DMEM+20% Matrigel 基质凝胶的上腔室中;在底室中加入完全培养基以刺激细胞侵袭,刺激上室中的细胞移动到底部;根据 MTT 法检测 BSM 对细胞的抑制率数据结果,在上腔室中加入 BSM 终浓度分别为 0 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 20 $\mu\text{mol/L}$ 处理 48 h 后,然后移除上腔室;将底部迁移的细胞固定在 PFA 中,用 0.1% 结晶紫染色 20 min;显微镜下随机取 3 个视野计数细胞。

1.5 TUNEL 法检测 BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡率

以密度为 2×10^5 个/孔的 MCF-7 细胞种植于 6 孔板,细胞培养 24 h 后,以 BSM 终浓度分别为 0 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 20 $\mu\text{mol/L}$ 为对照组,以 BSM(终浓度分别为 0 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 20 $\mu\text{mol/L}$)+Z-IETD-FMK 为实验组。在实验组中,每孔分别添加了 20 $\mu\text{mol/L}$ 的 Z-IETD-FMK,先培养 2 h;随后加入不同浓度的 BSM,继续培养 48 h;培养结束后收集细胞;先用 PBS 缓冲液漂洗 2 次,再进行细胞涂片,风干后用丙酮固定 15 min;在渗透液(0.2% Triton X-100,0.1% 柠檬酸钠)中孵育细胞 5 min 后,使用双蒸水清洗玻片以去除表面杂质;然后将 TUNEL 反应混合液滴加于载玻片上(阴性对照组细胞不添加 TUNEL 反应混合液),并将其放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 的湿盒中孵育 30 min;加入转化剂-POD,并再次将玻片放回 37 $^{\circ}\text{C}$ 的湿盒中孵化 30 min,之后用双蒸水清洗;滴入 DAB 以后,常温下再静置 7 min;玻片清洗干净后,采用苏木素进行二次染色,然后进行脱水、封闭处理。实验结果通过光学显微镜观察,随机取 6 个高倍视野下计数阳性细胞和全部细胞,阳性细胞所占百分比即为细胞凋亡率。

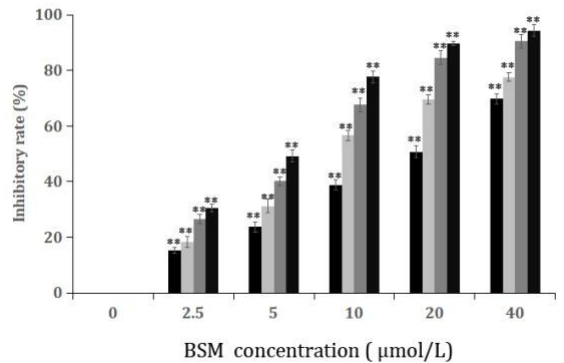
1.6 Western Blot 检测 BSM 对 MCF-7 细胞蛋白的表达 设正常对照组和 BSM 实验组。实验组 BSM 终浓度分别为 5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 20 $\mu\text{mol/L}$,

BSM 作用于 MCF-7 细胞 48 h 后,收集各组细胞,用冰 PBS 缓冲液洗涤细胞后,再用 lysis buffer 裂解液孵育细胞;以旋转速度为 10 000 r/min、温度控制在 4 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下进行离心。采用 Bradford 法测定蛋白质含量,通过 SDS-PAGE 分离蛋白样品之后,按半干操作步骤转移到 PVDF 膜上;使用 5% 脱脂奶粉封闭后,先加入相应的一抗,再加入 IgG-HRP 二抗进行孵育;TBST 缓冲液洗涤,用 ECL 发光液加于 PVDF 膜上,经 X 线胶片曝光、显影和定影,扫描图像后观察结果。通过应用 Image-Pro Plus 软件,测定目标蛋白和 β -actin 条带的定量灰度,两个条带的灰度值比即为目标蛋白的相对表达水平。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件统计分析,XLSX 作图,平均值用($\bar{x} \pm s$)表示。方差分析用于多组间比较,LSD 用于组间变量差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

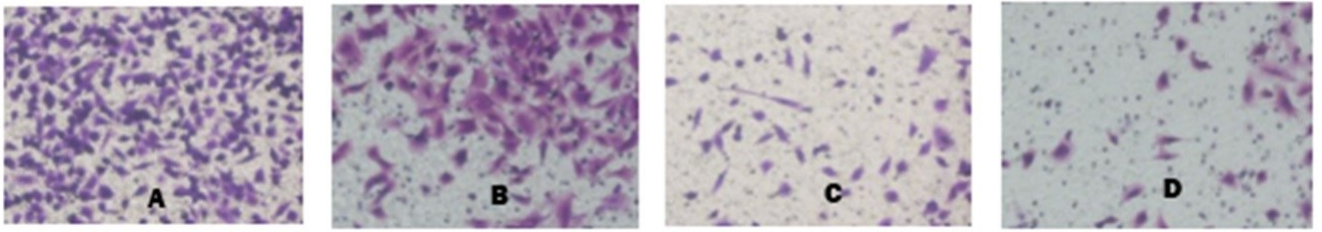
2.1 BSM 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖抑制的影响 结果如图 1 所示,BSM 干预 MCF-7 细胞 12 h、24 h、48 h、72 h 后,BSM 各浓度组的细胞抑制率明显上升,与正常对照组比较,细胞抑制率差异有统计学意义($P < 0.01$)。采用 SPSS 24.0 软件对 IC_{50} 进行了分析,结果显示,在 12 h、24 h、48 h 和 72 h 的时间点上,BSM 对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 值分别为 20.61 $\mu\text{mol/L}$ 、9.78 $\mu\text{mol/L}$ 、6.01 $\mu\text{mol/L}$ 和 4.66 $\mu\text{mol/L}$ 。



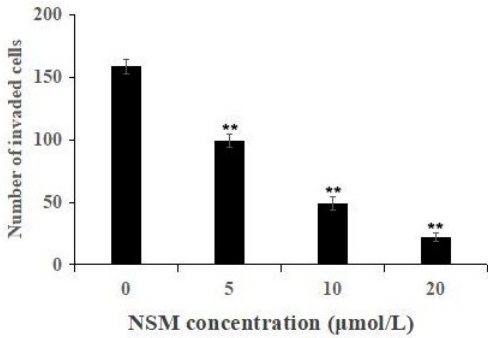
注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;每组 $n = 6$

图 1 BSM 对 MCF-7 细胞抑制率的影响

2.2 BSM 对乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭能力的影响 结果如图 2 所示,BSM 干预 MCF-7 细胞 48 h 后,观察到 BSM 各浓度组穿膜细胞的数量明显减少。进一步统计数据结果如图 3,随着 BSM 浓度的增加,侵袭细胞的数量显著下降,与正常对照组比较,侵袭细胞数量差异有统计学意义($P < 0.01$)。

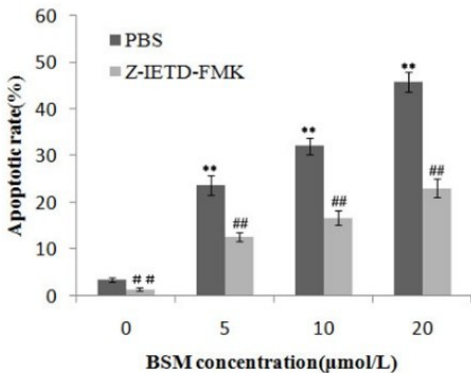


注:A. 正常对照组(0 μmol/L);B. 5 μmol/L 组;C. 10 μmol/L 组;D. 20 μmol/L 组
图 2 细胞侵袭试验观察 MCF-7 细胞侵袭能力



注:与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 每组 $n = 3$ 。
图 3 BSM 对 MCF-7 细胞侵袭能力的影响

2.3 BSM 对乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的影响 结果如图 4 所示,BSM 干预 MCF-7 细胞 48 h 后,BSM 各浓度组细胞凋亡率明显升高,与正常对照组比较,细胞凋亡率差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。Caspase-8 抑制剂 Z-IETD-FMK 处理 MCF-7 细胞后,能明显抑制 BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡,BSM+Z-IETD-FMK 组与相同剂量 BSM 组比较,细胞凋亡率差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。



注:与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与同剂量 BSM 组比较, ## $P < 0.01$; 每组 $n = 6$ 。

图 4 BSM 对细胞凋亡及 Z-IETD-FMK 对 BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡的影响

2.4 BSM 对乳腺癌 MCF-7 细胞相关蛋白表达的影响 结果如图 5 所示,经过 BSM 处理的 MCF-7 乳腺癌细胞,在 48 h 后呈现一系列蛋白质表达条带的变

化,具体涉及 Fas、FADD、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3、PARP 以及 Cleaved PARP。进一步观察见图 6,可以发现随着 BSM 浓度的增加,Fas、FADD、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3、Cleaved PARP 蛋白质的表达量也呈逐步上升趋势,与未经 BSM 处理的正常对照组相比,这些蛋白质表达水平的差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而 PARP 蛋白的表达水平随着 BSM 浓度的提高而呈现逐渐降低的趋势,各个不同浓度 BSM 组与正常对照组之间的蛋白表达水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

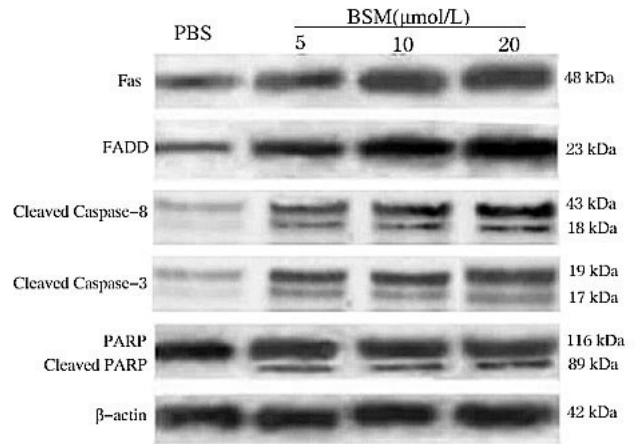
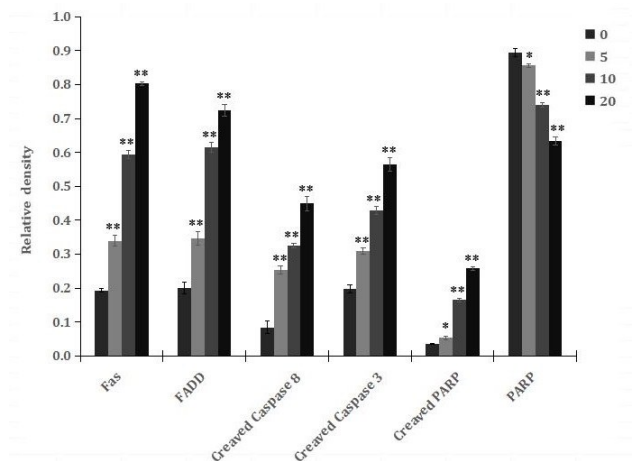


图 5 Western Blot 检测 MCF-7 细胞蛋白条带



注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; 每组 $n = 3$ 。

图 6 BSM 对 MCF-7 细胞蛋白表达影响

3 讨论

中草药白英在我国历史上应用广泛,作为临床常用的抗肿瘤中药,其药用价值不容忽视。研究发现,从白英中分离出的甾体类化合物,特别是甾体生物碱,被认为是具有抗肿瘤效果的关键活性成分^[9]。鉴于甾体生物碱具有类固醇分子的特征,其与胆固醇的亲合性较高,因此能够迅速与癌细胞融合,进而调控癌细胞内部基因或蛋白质表达,破坏癌细胞^[10]。截至目前,已经鉴定出几百种甾体糖苷生物碱^[11],并且揭示了它们具有多种生物学功能,尤其在抗肿瘤领域表现出广泛的应用潜力,这些化合物可以通过细胞膜简单扩散机制,对癌症进程产生影响,如干预细胞周期、诱导细胞凋亡、触发铁死亡等途径^[12-15]。本研究采用不同浓度的 BSM,在多个时间点对体外培养的癌细胞进行处理,以评估 BSM 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖抑制效果。结果显示,BSM 作用于 MCF-7 细胞后,BSM 各浓度组细胞抑制率明显升高;进一步分析发现,BSM 干预 MCF-7 细胞在 12 h、24 h、48 h 和 72 h 的时间点上,IC₅₀ 值分别为 20.61 μmol/L、9.78 μmol/L、6.01 μmol/L 和 4.66 μmol/L;特别是在 BSM 处理 48 h 后,随着 BSM 浓度的增加,侵袭细胞的数量显著下降,细胞凋亡率显著增加。以上结果表明了 BSM 在抑制 MCF-7 细胞增殖和侵袭方面的有效性,并揭示了其通过促进细胞凋亡进程来执行抗癌功效。因此,BSM 在抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖、侵袭和促进细胞凋亡方面具有潜在的应用价值。

为深入探索 BSM 诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的分子机制,本研究采用 Caspase-8 抑制剂 Z-IETD-FMK 干预后,观察 Z-IETD-FMK 对 BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡的影响。结果显示,Caspase-8 抑制剂干预组可以明显抑制 BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡。提示在 BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡过程中,Caspase-8 在一定程度上介入了其中的调控作用。鉴于 Caspase-8 在 Fas/FasL 凋亡信号传导途径中发挥关键作用,据此推测,BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡的分子机制,可能与激活 Fas 介导的死亡受体通路密切相关。为了阐明这一观点,课题组对 Fas 介导死亡途径中相关蛋白表达进一步检测。Fas 死亡受体所介导的凋亡信号通路,涉及多个关键信号分子,包括 Fas、FADD、Caspase-8 和 Caspase-3。在这个过程中,Fas 死亡受体与其配体结合后,利用其胞质端的死亡结构域吸引并结合接头蛋白 FADD 以及 Caspase-8 前体,从而组装成死亡诱导信号复合体。在此复合体内,Caspase-8 前体经自我裂解而激活,随后激活 Caspase-3 前体,转化为执行细胞凋亡的 Caspase-3 效应酶^[16]。在 Caspase-3 自我激活过程中,其能够进一步促使 PARP 降解,从而引发染色

体 DNA 的断裂和片段化,最终导致细胞凋亡。因此,剪切激活 Caspase-3 和降解 PARP 通常被视为细胞凋亡发生的关键标志^[17]。以往研究发现,BSM 的同分异构体澳洲茄边碱可通过上调蛋白水解酶 Caspase-3 及其活性形式 Cleaved Caspase-3 的表达,诱导食管癌细胞 KYSE150 细胞^[18]和大肠癌 HCT116 细胞^[19]凋亡;通过剪切激活 Caspase-3 和降解 PARP 诱导胶质母细胞瘤 U251 细胞凋亡^[20]。另一个 BSM 的同分异构体龙葵碱可通过阻断 FAK-PI3K/Akt 信号传导途径,增强人乳腺癌 MCF-7 细胞对顺铂的敏感性^[21];通过精细调控卵巢癌细胞内的 p-AKT、Cleaved Caspase-3 和 p53 蛋白的表达水平,可以显著促进 SKOV3 卵巢癌细胞的凋亡^[22]。此外,龙葵碱通过提升 Caspase-3 的活性,增加 Bax 蛋白的表达量,同时降低 Bcl-2 蛋白的表达,进而有效触发乳腺癌细胞的凋亡机制^[23]。鉴于以上 2 种 BSM 的同分异构体甾体糖苷生物碱诱导癌细胞凋亡的分子机制,有理由推测,除了 Fas 介导的死亡受体途径外,其他凋亡途径如线粒体通路等也有可能参与 BSM 诱导癌细胞凋亡。本实验通过 BSM 干预 MCF-7 细胞后,采用免疫印迹技术检测 Fas、FADD、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3、PARP 和 Cleaved PARP 的蛋白表达水平。结果显示,在 BSM 浓度逐渐增加的情况下,MCF-7 乳腺癌细胞中的 Fas、FADD、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3 和 Cleaved PARP 蛋白表达水平显著上升,而 PARP 蛋白表达水平则呈现出下降的趋势。提示激活 Fas 介导的死亡受体途径可能是 BSM 诱导 MCF-7 细胞凋亡的分子机制之一。本研究结果与刘良裕^[9]的研究基本一致,但在研究对象等方面仍存在差异,具体而言,后者以结肠癌细胞株 HCT116 为研究对象,且白英中的甾体生物碱类成分尚未被明确鉴定。

在本研究中,证实了 BSM 是一种较强而有效的抗乳腺癌 MCF-7 细胞的天然化合物,BSM 通过激活 Fas 介导的死亡受体途径促使 MCF-7 细胞发生凋亡,从而抑制癌细胞增殖和侵袭。因此,在乳腺癌治疗药物研发领域中,BSM 具有潜力成为一种候选药物。然而,本项研究的局限性以及未来值得关注的研究方向:一是本研究仅证实了 BSM 对 MCF-7 细胞 Fas 信号通路中相关蛋白的调节作用,其他靶点还需要深入探索。二是本研究仅限于体外实验探讨了 BSM 对 MCF-7 细胞增殖、侵袭及细胞凋亡的影响,因此,为了进一步确认其抗乳腺癌效应,需要通过体内实验加以验证。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] MALIK J A, AHMED S, JAN B, et al. Drugs repurposed: an advanced step towards the treatment of breast cancer and associated challenges [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145:112375.
- [3] LIN H C, LIN J Y. GSF3, a polysaccharide from guava (*Psidium guajava* L.) seeds, inhibits MCF-7 breast cancer cell growth via increasing Bax/Bcl-2 ratio or Fas mRNA expression levels [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 161: 1261-1271.
- [4] HAN L, WANG J N, SUN C X, et al. Anti-angiogenic activities of glycoalkaloids isolated from *Solanum lyratum* in tumor-derived vascular endothelial cells [J]. Phytochem Lett, 2019, 29:212-219.
- [5] 刘良裕, 杨宇珂, 杜肖, 等. 白英中三个未被报道的甾体糖苷生物碱及其抗肿瘤活性(英文)[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2022, 31(3):192-201.
- [6] DU X, WANG J N, SUN J, et al. Steroidal glycoalkaloids from *Solanum lyratum* inhibit the pro-angiogenic activity of A549-derived exosomes [J]. Fitoterapia, 2020, 141: 104481.
- [7] 金丹丹. 白英甾体化合物和总皂苷的抗炎作用研究[D]. 长春: 长春师范大学, 2022.
- [8] KUPCHAN S M, BARBOUTIS B S J, KNOX J R, et al. Beta-solamarine: tumor inhibitor isolated from *Solanum dulcamara* [J]. Science, 1965, 150(3705):1827-1828.
- [9] 刘良裕. 中药龙葵、白英的甾体生物碱类成分及抗肿瘤作用研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [10] 杨丽杰. 白英甾体生物碱的抗炎活性及相关机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [11] 吴桐, 王建农, 杜肖. 白英总甾体生物碱有效部位对体内肿瘤抑制及体外免疫调节作用研究[J]. 中南药学, 2020, 18(11):1786-1790.
- [12] LI J, TANG W, YANG Y, et al. A programmed cell-mimicking nanoparticle driven by potato alkaloid for targeted cancer chemioimmunotherapy [J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(13):e2100311.
- [13] LIU C Y, YANG S S, WANG K L, et al. Alkaloids from Traditional Chinese Medicine against hepatocellular carcinoma [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120:109543.
- [14] JIN M M, SHI C Z, LI T, WU Y, et al. Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110282.
- [15] YIN S S, JIN W K, QIU Y L, et al. Solamargine induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis and autophagy via inhibiting LIF/miR-192-5p/CYR61/Akt signaling pathways and eliciting immunostimulatory tumor microenvironment [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):32.
- [16] AGALAKOVA N I, PETROVA T I, GUSEV G P. Activation of fas receptors, caspase-8 and caspase-3 by fluoride ions in rat erythrocytes [J]. J Evol Biochem Phys, 2019, 55(2):97-103.
- [17] MCCOMB S, CHAN P K, GUINOT A, et al. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or-7 [J]. Sci Adv, 2019, 5(7):eaau9433.
- [18] 巫雪茹, 郑世勤, 严展鹏, 等. 澳洲茄边碱诱导食管癌细胞 KYSE150 凋亡及其机制研究 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(8):803-808.
- [19] 胡兵, 安红梅, 闫霞, 等. 龙葵单体澳洲茄边碱对大肠癌 HCT116 细胞增殖和凋亡作用 [J]. 中医药学报, 2019, 47(1):61-63.
- [20] 赵祎博, 张琳, 傅若秋, 等. 澳洲茄边碱诱导胶质母细胞瘤 U251 细胞凋亡的机制研究 [J]. 中国药业, 2024, 33(1):35-39.
- [21] 叶斌, 魏健, 熊正宁, 等. 龙葵碱提高人乳腺癌 MCF-7 细胞对顺铂的敏感性的作用机制研究 [J]. 四川中医, 2021, 39(10):44-49.
- [22] 朱军义, 马繁华, 徐亚辉. 龙葵碱调控 p-AKT、Cleaved caspase3 和 p53 蛋白表达抑制卵巢癌细胞增殖实验研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(5):556-560.
- [23] 刘红梅, 刘志刚, 王志鹏. 龙葵碱通过抑制 Med19 表达增加多柔比星耐药乳腺癌细胞对多柔比星的敏感性 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2023, 32(1):41-47.

收稿日期:2024-05-11;修回日期:2024-06-10