综　　述

龙葵碱抗肿瘤作用及机制

闫　霞[1]　郑佳露[2]　胡　兵[1]

（1 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科，中医肿瘤研究所，上海，200032；2 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤五科，上海，200032）

摘要　龙葵碱是龙葵的主要成分，主要包括澳洲边茄碱、澳洲茄碱及龙葵碱等；研究表明龙葵碱在肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌、宫颈癌、前列腺癌、黑色素瘤、脑胶质瘤、骨髓瘤、白血病等肿瘤中具有广泛的抗癌作用；可以抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、诱导细胞自噬、增强放化疗作用、抑制上皮-间质转化、抑制肿瘤转移和抑制血管生成；这些研究为龙葵碱的合理应用及开发提供了新的基础。

关键词　龙葵碱；中药药理学；抗肿瘤作用；机制

Anti-cancer Effects and Mechanism of Glycoalkaloids from Solanum nigrum L

Yan Xia[1], Zheng Jialu[2], Hu Bing[1]

(1 *Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology*, *Department of Oncology*, *Longhua Hospital*, *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 200032, *China*; 2 *The 5th Department of Oncology*, *Longhua hospital*, *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 200032, *China*)

Abstract　Glycoalkaloids is one of the main constituents of Solanum nigrum L., including solamargine, solasonine, and solanine. Glycoalkaloids was proved to have anti-cancer effects against lung cancer, breast cancer, liver cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, cervical cancer, prostate cancer, leukemia and other malignancies. Glycoalkaloids can inhibit cell proliferation, induce apoptosis and autophagy, block cell cycle, enhance effects of chemotherapy, inhibit epithelial-mesenchymal transition, metastasis and angiogenesis. These studies provide new basis for rational application and development of Glycoalkaloids.

Key Words　Solanum Glycoalkaloids; Pharmacology of Chinese materiamedica; Anti-cancer effects; Mechanism

中图分类号：R285　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2017.09.062

龙葵是 *Solanum nigrum L.* 的全草入药，性寒，味苦、微甘，有小毒，具有清热解毒、利水消肿等功效，在临床中常作为抗肿瘤中药使用。龙葵碱是龙葵的主要成分，包括澳洲边茄碱（Solamargine）、澳洲茄碱（Solasonine）及龙葵碱（Solanine）等，具有广泛的抗肿瘤作用[1]。本文总结了近年龙葵碱的抗肿瘤作用研究，为龙葵碱的合理应用与开发提供线索与基础。

1　抑制细胞增殖

肿瘤细胞呈现失控增殖，抑制增殖是药物治疗肿瘤的重要作用及机制。Chen 等研究发现澳洲边茄碱可以下调 Akt 表达，促 EP4 磷酸化；通过 PI3-K/Akt 的灭活和抑制 SP1 和 NF-κB 亚基 p65 的表达，抑制肺癌细胞的生长[2]。Chen 等研究发现澳洲边茄碱可以降低 EP4，DNMT1 和 c-Jun 蛋白表达，增加 ERK1/2 磷酸化抑制人非小细胞肺癌的生长[3]。高世勇等研究发现龙葵碱能显著降低人肝癌 HepG2 细胞中 NAT1 的活性，从而抑制人肝癌 HepG2 细胞增殖[4]。Lv 等观察 α-茄碱可以通过抑制 PCNA 表达、AKT 磷酸化等机制抑制胰腺癌细胞增殖和肿瘤生长[5]。杨嘹嘹等研究发现龙葵碱能显著抑制胰腺癌细胞贴壁非依赖性增殖，且呈剂量依赖关系，其作用机制可能是下调胰腺癌细胞 AKT、mTOR 磷酸化蛋白表达，阻断下游靶基因的转录发挥抗肿瘤增殖的能力[6]。

张秋红等研究发现澳洲边茄碱可以抑制人前列腺癌细胞增殖，且呈时间和剂量依赖性；阻滞细胞周期于 G1 期，其作用机制可能与激活 MAKP 信号通

基金项目：国家自然科学基金（81273726，81473625）；上海市中医药事业发展三年行动计划（ZY3-CCCX-3-3025）；上海市科技支撑项目（16401902500）

作者简介：闫霞（1989.05—），女，硕士研究生，研究方向：肿瘤生物学与中医药抗癌作用及配伍研究，E-mail：gracemihe@163.com

通信作者：胡兵（1971.09—），男，博士，研究员，硕士研究生导师，研究方向：肿瘤生物学与中医药抗癌作用及配伍研究，E-mail：beearhu@hotmail.com

路以及下调 MUC1 表达有关[7]。Xiang 等研究发现澳洲边茄碱可促 AMPKα 磷酸化下调 p65，降低 MUC1 表达，抑制前列腺癌细胞的生长；同时发现二甲双胍可以增强澳洲边茄碱对前列腺癌细胞的抗肿瘤作用[8]。赵逸斌等研究龙葵碱可以抑制结肠癌细胞的增殖，其作用机制可能与抑制 MEK/ERK 和 PI3K/AKT 蛋白表达相关[9]。

Yamashoji 等研究证实 α-茄碱和 α-卡茄碱等比例混合对 C6 大鼠神经胶质瘤细胞具有协同细胞毒作用，可以通过损伤细胞膜引起代谢紊乱而抑制肿瘤细胞增殖[10]。Al Sinani 等研究发现澳洲边茄碱能抑制原发性和转移性黑素瘤细胞生长，其作用机制与诱导细胞坏死和凋亡相关[11]。Munari 等研究澳洲茄碱和澳洲边茄碱在小鼠黑色素瘤 B16 和 F10，人结肠癌 HT29，人乳腺癌 MCF-7，人宫颈腺癌 HeLa 细胞，人肝细胞肝癌 HepG2 细胞和人胶质细胞瘤 MO59J、U343、U251 细胞中可以抑制细胞增殖[12]。Sun 等研究发现澳洲边茄碱通过降解微管和肌动蛋白破坏细胞骨架系统，引发细胞膜急性损伤和破裂，诱导人类 K562 白血病和鳞状细胞癌 KB 细胞胀亡(Oncosis)[13]。陈来等研究发现澳洲茄碱能抑制黑色素瘤 B16，肺癌细胞 A549 及小鼠 Lewis 肺癌细胞的生长，作用机制可能是上调 Puma 激活 p53 表达[14-16]。

2 激发细胞凋亡

细胞凋亡是细胞内在基因调控的自主性细胞死亡过程，是肿瘤治疗的重要作用机制。张新红等证实龙葵碱可促乳腺癌细胞凋亡，其机制可能与升高胞内 Ca^{2+} 浓度、降低线粒体膜电位和活化 Caspase-3、8 有关[17]。Shiu 等研究发现澳洲边茄碱在乳腺癌细胞中，可上调凋亡受体 TNFR-I、Fas 及 Bax 表达，下调 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达；促使细胞色素释放 C，活化 Caspase-3，-8 和-9；诱导细胞凋亡[18]。Zhou 等研究发现澳洲边茄碱能抑制肺癌细胞增殖并诱导其凋亡，作用机制可能与上调 p38MAPK 磷酸化、抑制 Stat3 表达与磷酸化，进而诱导 p21 表达相关[19]。Huang 等研究发现澳洲茄碱能降低小细胞肺癌 H446 的存活率，抑制其增殖，具有剂量相关性，存活率可降低至 16.77%，最高凋亡率为 44.62%；同时可上调 Bax、Caspase3，下调 Bcl-2[20]。

Ji 等研究证实龙葵碱促肝癌细胞凋亡，阻滞细胞周期于 S 期，并可抑制 Bcl-2 表达[21]。Meng 等研究发现龙葵碱在肝癌细胞中可诱导活性氧生成，上调 ASK1 和 TBP-2 表达及其激酶活性，抑制 HDAC1 表达，激发肝癌细胞凋亡[22]。Xie 等研究发现澳洲边茄碱能有效抑制人肝癌细胞 SMMC7721 和 HepG2 的增殖和促细胞凋亡，阻滞细胞周期于 G2/M 期，下调 Ki67、PC NA、Bcl-2 表达[23]。

周怡等通过体外实验证实龙葵碱可以诱导裸鼠人胰腺癌细胞 SW1990 凋亡，上调 Bax、Caspase3，下调 Bcl-2 表达[24]。王英秀等观察龙葵碱可以抑制胰腺癌细胞增殖，呈时间与剂量依赖性；同时可促胰腺癌细胞凋亡，呈浓度依赖性[25]。Sun 等研究发现龙葵碱通过促细胞色素 C 线粒体释放和 caspase 活化，下调 Bcl-2/Bax 比值，降低 MMP-2 和 MMP-9 表达激发胰腺癌细胞凋亡[26]。Zhong 等通过体外实验证实龙葵碱可以抑制裸鼠前列腺癌肿瘤生长，阻滞细胞周期于 G1/S 期，并可抑制 C-myc、D1、E1、CDK2、CDK4 和 CDK6 表达，上调 p21 表达诱导细胞凋亡[27]。Pan 等观察发现龙葵碱可以抑制人前列腺癌细胞 DU145 生长，作用机制可能与活化 P38，并通过 ROS 诱导细胞凋亡有关[28]。

房昭等观察发现龙葵碱可促宫颈癌细胞凋亡，抑制 COX-2 表达[29]。郝敬全等研究发现龙葵总碱对可抑制骨髓瘤细胞增殖，促骨髓瘤细胞凋亡，其机制可能与抑制 NF-κB 相关[30]。Li 等研究发现澳洲边茄碱能诱导诱导骨肉瘤 U2OS 细胞凋亡，其作用机制上调 mRNA、p53、Bax 表达，下调 Bcl-2 表达[31]。Sun 等观察发现澳洲边茄碱作用于人白血病细胞 K562 细胞，可以诱导早期溶酶体破裂，细胞色素 C 释放；出现明显的细胞内 Ca^{2+} 超载，下调 Bcl-2，上调 Bax 和 caspase-3，-9，通过线粒体途径促细胞凋亡[32]。Li 等研究发现澳洲边茄碱有促多药耐药细胞 MDR K562/A02 凋亡的作用，可能与肌动蛋白破坏和下调 MDR1mRNA 表达有关[33]。Wu 等研究发现澳洲边茄碱提取物 SR-T100 可通过上调肿瘤坏死因子受体 TNFR、Fas、细胞色素 C 和 Bax 表达，下调 Bcl-X(L)，诱导细胞凋亡[34]。

3 阻滞细胞周期

肿瘤细胞呈现失控的增殖周期，阻滞细胞周期可以抑制肿瘤的生长。季宇彬等研究证实龙葵碱在乳腺癌细胞中可以促进 α-微管蛋白和 MAP-2 的合成，使细胞内微管系统发生紊乱，阻滞细胞周期于 S 期，抑制细胞增殖[35]。Cui 等研究发现澳洲边茄碱可以抑制人癌 MCF-7，KB，K562 和 PC3 细胞生长，阻滞细胞于 G2/M 期[36]。Ding 等研究表明澳洲边茄碱在肝癌细胞中可阻滞细胞周期于 G2/M 期，上调 Caspase-3 表达而诱导细胞凋亡[37]。章俊等研究

发现龙葵碱能显著抑制人前列腺癌细胞生长，诱导细胞周期 S 期阻滞，激发细胞凋亡，其作用机制可能与活化 IκB 蛋白以及抑制 Bcl-2 蛋白表达相关[38]。

4　诱导细胞自噬

细胞自噬（Autophagy）也称 II 型程序性细胞死亡（Type II Programmed Cell Death），是通过自噬溶酶体降解胞内无用的或功能失常的细胞组分，维持细胞稳态的生物过程；是肿瘤治疗重要靶点及作用机制[39]。Hasanain 等研究证实在肺癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌细胞中，龙葵碱通过提升细胞内 ROS 水平，下调的 Akt/ mTOR 表达激活自体吞噬；触发 ER 应激和激活 UPR 途径诱导细胞死亡，发挥抗肿瘤活性[40]。

5　抑制上皮-间质转化

上皮-间质转化（Epithelial-mesenchymal Transition，EMT）是指上皮细胞失去上皮细胞的特征获得间质细胞表型的生物过程，EMT 细胞呈现上皮标志蛋白表达下调，如 E-cadherin 等；间质标志蛋白表达上调，如 N-cadherin、波形蛋白（Vimentin）；EMT 与肿瘤转移密切相关[41-43]。Shen 等发现 α-龙葵碱可抑制人前列腺癌 PC-3 细胞存活；低剂量 α-龙葵碱可抑制前列腺癌细胞侵袭，上调上皮标志蛋白 E-cadherin 表达，同时降低间质标记波形蛋白表达，提示 α-龙葵碱能抑制前列腺癌细胞上皮-间质转化；此外 α-龙葵碱还可下调 MMPs 表达，抑制 ERK 和 PI3K/Akt 信号转导，下调 miR-21，上调 miR-138 表达[44]。

6　抑制肿瘤转移

肿瘤转移涉及多个生物过程，如细胞黏附、移动、侵袭，失巢凋亡耐受以及上皮-间质转化等，抑制这些生物过程是防治肿瘤转移的重要策略。Wang 等研究证实 α-茄碱可以抑制人食管癌 EC9706 和 Eca109 细胞的迁移和侵袭且呈剂量依赖性，其作用机制可能与降低 MMP-2 和 MMP-9 表达有关[45]。Zhang 等研究证实 α-龙葵碱能增强肺癌细胞 A549 和 H1299 的放化疗敏感性，并可能影响 miR-138 和 FAK 表达限制肿瘤细胞的迁移和侵袭[46]。Sani 等研究发现澳洲边茄碱能抑制 HepG2 细胞存活，抑制细胞迁移和侵袭，可能与降低 MMP-2 和 MMP-9 表达和功能有关[47]。Lv 等研究证实 α-茄碱可以剂量依赖性方式抑制 MMP-2/9，ENOS，EMMPRIN 和 CD44 的表达，下调 Wnt/β-catenin，Akt/mTOR 和 JAK/STAT 信号通路从而抑制胰腺癌的浸润与转移[48]。Lu 等发现龙葵碱可通过降低 MMP-2 和 MMP-9 活性，抑制 JNK 和 PI3K/Akt 以及 NF-κB 活性，抑制黑素瘤细胞迁移和侵袭，呈剂量依赖性[49]。

7　增强放化疗作用

放化疗是肿瘤治疗的主要方法之一，中药联合放化疗已成为我国肿瘤治疗的一大特色。Wang 等研究发现 α-茄碱可以通过诱导 microRNA-138 表达增强食管癌细胞的放射敏感性，并且可能是治疗食管癌的有效放射增敏剂[50]。Shiu 等研究发现澳洲边茄碱通过下调 HER2/neu 基因表达，增强乳腺癌细胞对化疗药物 MTX、5-FU、CDDP 的敏感性[51]。Shiu 等研究发现澳洲边茄碱上调乳腺癌细胞中的 HER2/neu 基因的表达，协同曲妥单抗增强抑制乳腺癌细胞的增殖；还可增强表柔比星诱导的细胞毒性[52]。Liang 等研究发现澳洲边茄碱作用于非小细胞肺癌，能上调 Fas，下调 HER2，增强阿霉素对肺癌细胞的细胞毒作用[53]。Liang 等研究发现澳洲边茄碱能上调 HER2 表达，增强人肺癌 H661 和 H69 细胞对曲妥单抗和表柔比星的敏感性[54]。Wu 等研究发现澳洲边茄碱提取物 SR-T100，可通过下调 ALDH1，Notch1 和 FoxM1 表达，增加顺铂和紫杉醇对卵巢癌化疗的敏感性，抑制小鼠 A2780 CP70 卵巢癌细胞的生长[55]。Cham 等研究发现澳洲边茄碱可以增强小鼠肉瘤造模组的免疫力，降低肺癌和乳腺癌细胞对顺铂的耐药[56]。

8　抑制血管生成

血管生成与肿瘤生长和转移密切相关，抗血管生成已成为肿瘤常规治疗。Wen 等研究在低氧条件下，α-龙葵碱可抑制低氧诱导的血管内皮生长因子表达，并可抑制 ERK1/2-HIF-1α 和 STAT3 信号转导[57]。Mohsenikia 等证实龙葵碱可抑制乳腺癌细胞增殖和肿瘤生长，其作用机制与增加 Bax 表达，下调 Bcl-2 表达诱导凋亡，以及抑制血管生成相关[58]。张桃等在人结肠癌 HT-29 鸡胚移植模型中，观察到龙葵碱干预后血管新生面积明显降低，微血管密度降低，同时 ki-67 表达下降；提示龙葵碱能明显抑制人结肠癌 HT-29 细胞诱导的血管生成[59]。杨雪峰等研究龙葵碱联合 VEGF 抗体可增强对人结肠癌细胞诱导血管生成的抑制作用[60]。

综上所述，龙葵碱在肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌、宫颈癌、前列腺癌、黑色素瘤、脑胶质瘤、骨髓瘤、白血病等肿瘤中具有广泛的抗癌作用；可以抑制细胞增殖、激发细胞凋亡、阻滞细胞周期、诱导细胞自噬、抑制上皮-间质转化、抑制肿瘤转移、抑制血管生成和增强放化疗作用。龙葵碱具有很好的抗癌活性和良好的研究前景，但缺乏相关制剂及临床

应用研究,相关的研究进展可以为龙葵碱的临床应用提供新的科学依据。

参考文献

[1] Jain R, Sharma A, Gupta S, et al. Solanum nigrum: current perspectives on therapeutic properties[J]. Altern Med Rev, 2011, 16(1): 78-85.

[2] Chen Y, Tang Q, Wu J, et al. Inactivation of PI3-K/Akt and reduction of SP1 and p65 expression increase the effect of solamargine on suppressing EP4 expression in human lung cancer cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34: 154.

[3] Chen Y, Tang Q, Xiao Q, et al. Targeting EP4 downstream c-Jun through ERK1/2-mediated reduction of DNMT1 reveals novel mechanism of solamargine-inhibited growth of lung cancer cells[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(2): 222-233.

[4] 高世勇,苏怡君,季宇彬. 龙葵碱对 HepG2 细胞 NAT1 酶活性的影响[J]. 哈尔滨商业大学学报:自然科学版, 2010, 26(5): 513-517, 535.

[5] Lv C, Kong H, Dong G, et al. Antitumor efficacy of α-solanine against pancreatic cancer in vitro and in vivo[J]. PLoS One, 2014, 9(2): 87868.

[6] 杨嘹嘹,刘乐伟,谢建亮,等. 龙葵碱对 Panc-1 细胞增殖和血管形成能力的影响及对 AKT-mTOR 通路的调节作用[J]. 肝胆胰外科杂, 2016, 28(1): 59-62.

[7] 张秋红,李静,周建甫,等. 澳洲茄边碱对前列腺癌细胞增殖的抑制作用及机制研究[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2016, 8(1): 36-40.

[8] Xiang S, Zhang Q, Tang Q, et al. Activation of AMPKα mediates additive effects of solamargine and metformin on suppressing MUC1 expression in castration-resistant prostate cancer cells[J]. Sci Rep. 2016, 6: 36721.

[9] 赵逸斌,邓科,杨少辉,等. 龙葵碱体外诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡及其对相关因子的影响[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(12): 73-77.

[10] Yamashoji S, Matsuda T. Synergistic cytotoxicity induced by α-solanine and α-chaconine[J]. Food Chem, 2013, 141(2): 669-674.

[11] Al Sinani SS, Eltayeb EA, Coomber BL, et al. Solamargine triggers cellular necrosis selectively in different types of human melanoma cancer cells through extrinsic lysosomal mitochondrial death pathway [J]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 11.

[12] Munari CC, de Oliveira PF, Campos JC, et al. Antiproliferative activity of Solanum lycocarpumalkaloidic extract and their constituents, solamargine and solasonine, in tumor cell lines[J]. J Nat Med, 2014, 68(1): 236 - 241.

[13] Sun L, Zhao Y, Yuan H, et al. Solamargine, a steroidal alkaloid glycoside, induces oncosis in human K562 leukemia and squamous cell carcinoma KB cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(4): 813-21.

[14] 陈来,胡珺,李姗姗,等. 澳洲茄碱对黑色素瘤细胞的抑制作用[J]. 江西中医药, 2014, 45(12): 29-30.

[15] 陈来,郭权,金德忠,等. 澳洲茄碱和澳洲茄胺抑制肺癌细胞的构效比较[J]. 江西中医药, 2015, 46(12): 63-65.

[16] 陈来,李姗姗,金德忠,等. 中药龙葵提取物澳洲茄碱对肺癌细胞抑制作用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 333-334.

[17] 张新红,朱佳,徐水凌. 龙葵碱通过线粒体途径诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(16): 1404-1409.

[18] Shiu LY, Chang LC, Liang CH, et al. Solamargine induces apoptosis and sensitizes breast cancer cells to cisplatin[J]. Food ChemToxicol, 2007, 45(11): 2155-2164.

[19] Zhou Y, Tang Q, Zhao S, et al. Targeting signal transducer and activator of transcription 3 contributes to the solamargine-inhibited growth and-induced apoptosis of human lung cancer cells [J]. Tumour Biol, 2014, 35(8): 8169-8178.

[20] 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, 17(3): 284-287.

[21] Ji YB, Gao SY, Ji CF, et al. Induction of apoptosis in HepG2 cells by solanine and Bcl-2 protein[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115(2): 194-202.

[22] Meng XQ, Zhang W, Zhang F, et al. Solanine-induced reactive oxygen species inhibit the growth of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. Oncol Lett, 2016, 11(3): 2145-2151.

[23] Xie X, Zhu H, Yang H, et al. Solamargine triggers hepatoma cell death through apoptosis[J]. Oncol Lett, 2015, 10(1): 168-174.

[24] 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.

[25] 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.

[26] Sun H, Lv C, Yang L, Wang Y, et al. Solanine induces mitochondria-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cells[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 805926.

[27] 钟伟枫,刘思平,潘斌,等. 龙葵素通过诱导细胞周期 G1/S 阻滞抑制裸鼠前列腺癌细胞 Du145 移植瘤生长[J]. 南方医科大学学报, 2016, 6(5): 665-670.

[28] Pan B, Zhong W, Deng Z, et al. Inhibition of prostate cancer growth by solanine requires the suppression of cell cycle proteins and the activation of ROS/P38 signaling pathway [J]. Cancer Med, 2016, 5(11): 3214-3222.

[29] 房昭,杨爱莲,高福云,等. 龙葵碱诱导人宫颈癌细胞 HeLa 凋亡的体外实验研究[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(3): 266-268.

[30] 郝敬全,刘璇,温少瑾,等. 龙葵总碱对骨髓瘤细胞凋亡及 NF-κB 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(9): 126-129.

[31] Li X, Zhao Y, Wu WK, et al. Solamargine induces apoptosis associated with p53 transcription-dependent and transcription-independent pathways in human osteosarcoma U2OS cells[J]. Life Sci, 2011, 88(7-8): 314-321.

[32] Sun L, Zhao Y, Li X, et al. A lysosomal-mitochondrial death pathway is induced by solamargine in human K562 leukemia cells[J]. Toxicol In Vitro, 2010, 24(6): 1504-1511.

[33] Li X, Zhao Y, Ji M, et al. Induction of actin disruption and downregulation of P-glycoprotein expression by solamargine in multidrug-resistant K562/A02 cells. Chin Med J(Engl)[J]. 2011, 124(13): 2038-2044.

[34] Wu CH, Liang CH, Shiu LY, et al. Solanum incanum extract(SR-T100) induces human cutaneous squamous cell carcinoma apoptosis through modulating tumor necrosis factor receptor signaling pathway [J]. J Dermatol Sci. 2011, 63(2): 83-92.

[35]季宇彬,刘家源,高世勇.龙葵碱对乳腺癌 MCF-7 细胞微管系统的影响[J].中草药,2012,43(1):111-114.

[36]Cui CZ,Wen XS,Cui M,et al. Synthesis of solasodine glycoside derivatives and evaluation of their cytotoxic effects on human cancer cells[J]. Drug Discov Ther. 2012,6(1):9-17.

[37]Ding X,Zhu FS,Li M,et al. Induction of apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells by solamargine from Solanum nigrum L[J]. J Ethnopharmacol,2012,139(2):599-604.

[38]章俊,施国伟.龙葵碱对前列腺癌细胞系 PC-3 的体外抑制作用[J].中华男科学杂志,2011,17(3):284-287.

[39]Li S,Wang L,Hu Y,et al. Autophagy regulators as potential cancer therapeutic agents:a review[J]. Curr Top Med Chem,2015,15(8):720-744.

[40]Hasanain M,Bhattacharjee A,Pandey P,et al. α-Solanine induces ROS-mediated autophagy through activation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of Akt/mTOR pathway[J]. Cell Death Dis,2015,6(8):1860.

[41]Hu B,An HM,Wang SS,et al. Preventive and therapeutic effects of Chinese herbal compounds against hepatocellular carcinoma[J]. Molecules,2016,21(2):142.

[42]Shang Y,Cai X,Fan D. Roles of epithelial-mesenchymal transition in cancer drug resistance[J]. Curr Cancer Drug Targets,2013,13(9):915-929.

[43]Lai YJ,Tai CJ,Wang CW,et al. Anti-cancer activity of Solanum nigrum(AESN)through suppression of mitochondrial function and epithelial-mesenchymal transition(EMT)in breast cancer cells[J]. Molecules,2016,21(5):553.

[44]Shen KH,Liao AC,Hung JH,et al. α-Solanine inhibits invasion of human prostate cancer cell by suppressing epithelial-mesenchymal transition and MMPs expression[J]. Molecules,2014,19(8):11896-11914.

[45]Wang L,Sun QQ,Zhang SJ,et al. Inhibitory effect of α-solanine on esophageal carcinoma in vitro[J]. Exp Ther Med,2016,12(3):1525-1530.

[46]Zhang F,Yang R,Zhang G,et al. Anticancer function of α-solanine in lung adenocarcinoma cells by inducing microRNA-138 expression[J]. Tumor Biol,2016,37(5):6437-6346.

[47]Sani IK,Marashin SH,Kalalinia F. Solamargine inhibits migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through downregulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 expression and activity[J]. Toxicol In vitro,2015,29(5):893-900.

[48]Lv C,Kong H,Dong G,et al. Antitumor efficacy of α-solanine against pancreatic cancer in vitro and in vivo[J]. PLoS One,2014,9(2):87868.

[49]Lu MK,Shih YW,Chang Chien TT,et al. α-Solanine inhibits human melanoma cell migration and invasion by reducing matrix metalloproteinase-2/9 activities[J]. Biol Pharm Bull,2010,33(10):1685-1691.

[50]Wang Y,Wu J,Guo W,et al. α-Solanine modulates the radiosensitivity of esophageal cancer cells by inducing microRNA 138 expression[J]. Cell Physiol Biochem,2016,39(3):996-1010.

[51]Shiu LY,Liang CH,Huang YS,et al. Downregulation of HER2/neu receptor by solamargine enhances anticancer drug-mediated cytotoxicity in breast cancer cells with high-expressing HER2/neu[J]. Cell Biol Toxico,2008,24(1):1-10.

[52]Shiu LY,Liang CH,Chang LC,et al. Solamargine induces apoptosis and enhances susceptibility to trastuzumab and epirubicin in breast cancer cells with low or high expression levels of HER2/neu[J]. Biosci Rep,2009,29(1):35-45.

[53]Liang CH,Shiu LY,Chang LC,et al. Solamargine upregulation of Fas,downregulation of HER2,and enhancement of cytotoxicity using in NSCLC cells[J]. Mol Nutr Food Res,2007,51(8):999-1005.

[54]Liang CH,Shiu LY,Chang LC,et al. Solamargine enhances HER2 expression and increases the susceptibility of human lung cancer H661 and H69 cells to trastuzumab and epirubicin[J]. Chem Res Toxicol,2008,21(2):393-399.

[55]Wu YH,Chiu WT,Young MJ,et al. Solanum Incanum Extract Downregulates Aldehyde Dehydrogenase 1-Mediated Stemness and Inhibits Tumor Formation in Ovarian Cancer Cells[J]. J Cancer. 2015,6(10):1011-1019.

[56]Cham BE,Chase TR. Solasodine rhamnosyl glycosides cause apoptosis in cancer cells. Do they also prime the immune system resulting in long-term protection against cancer[J]. Planta Med. 2012,78(4):349-353.

[57]Wen Z,Huang C,Xu Y,et al. α-Solanine inhibits vascular endothelial growth factor expression by down-regulating the ERK1/2-HIF-1α and STAT3 signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol,2016,771(15):93-98.

[58]Mohsenikia M,AlizadehAM,Khodayari S,et al. The protective and therapeutic effects of alpha-solanine on mice breast cancer[J]. Eur J Pharmacol,2013,718(1-3):1-9.

[59]张桃,谢铭,贺新媛,等.龙葵碱对人结肠癌鸡胚移植模型血管生成的影响[J].重庆医学,2015,44(2):155-157,160.

[60]杨雪峰,邓冬雪,张桃,等.龙葵碱联合 VEGF 抗体对人结肠癌鸡胚移植模型血管生成的影响[J].重庆医学,2016,45(3):342-344,347.

(2016-08-09 收稿　责任编辑:徐颖)