

本文引用: 马小迪, 王婧欢, 聂宏, 孙丹, 陈着, 何瑞瑞, 董晓红. 药食同源植物中的生物碱抗肿瘤的研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(3): 569-576.

药食同源植物中的生物碱抗肿瘤的研究进展

马小迪¹, 王婧欢¹, 聂宏², 孙丹¹, 陈着², 何瑞瑞³, 董晓红^{1*}

1. 黑龙江中医药大学佳木斯学院, 黑龙江 佳木斯 154007; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;
3. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003

[摘要] 生物碱是一类天然有机化合物, 广泛存在于多种中草药中, 其结构复杂、种类多样, 含有丰富的生物活性物质, 可有效抑制肿瘤生长, 改善患者生存质量, 可用于治疗肿瘤在内的多种慢性疾病。然而, 其抗肿瘤的具体机制尚不明确。近年来, 基因组学、转录组学、代谢组学等多组学研究技术和分析方法不断发展和完善, 为药食同源植物中的生物碱抗肿瘤研究提供了新的认知路径, 通过该技术对药食同源植物中的生物碱抗肿瘤机制进行系统归纳和分析, 有利于揭示药食同源植物中的生物碱与恶性肿瘤病理进程, 进而为开发针对抗肿瘤及其并发症的功能性食品提供指导, 有助于推动中医药与现代医学在系统科学和生命组学领域的融合与创新, 同时为抗肿瘤治疗提供思路与借鉴。基于此, 阐述药食同源植物中的生物碱在抗肿瘤中的多组学联合作用机制, 为恶性肿瘤的防治提供重要理论依据。

[关键词] 药食同源; 抗肿瘤; 生物碱; 多组学; 文献计量

[中图分类号]R285.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.03.029

Research progress on the anti-tumor effects of alkaloids in medicinal and edible homologous plants

MA Xiaodi¹, WANG Jinghuan¹, NIE Hong², SUN Dan¹, CHEN Zhuo², HE Ruirui³, DONG Xiaohong^{1*}

1. Jiamusi College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi, Heilongjiang 154007, China; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 3. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710003, China

[Abstract] Alkaloids, a class of natural organic compounds widely present in various Chinese medicinal herbs, possess complex structures, diverse types, and rich bioactive substances. They can effectively inhibit tumor growth and improve patients' quality of life, and can be used to treat chronic diseases including tumors. However, their specific anti-tumor mechanisms remain unclear. In recent years, multi-omics research technologies and analytical methods, such as genomics, transcriptomics, and metabolomics, have continuously developed and improved, providing a new cognitive path for the anti-tumor research of alkaloids in medicinal and edible homologous plants. By systematically summarizing and analyzing the anti-tumor mechanisms of alkaloids from these plants using these technologies, it is conducive to revealing the relationship between alkaloids in medicinal and edible homologous plants and the pathological processes of malignant tumors, thereby guiding the development of functional foods targeting

[收稿日期]2024-11-12

[基金项目]黑龙江省教育科学规划课题项目(2024GJB1424175); 黑龙江省中医药科研课题项目(ZHY2022-134); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2024yjsex025)。

[通信作者]* 董晓红, 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: hheiaa2023@163.com。

tumor and their complications. This approach helps promote the integration and innovation of Chinese medicine and modern medicine in the fields of systems science and life omics, and also provides ideas and references for anti-tumor treatment. Based on this, this study elucidates the multi-omics integrated mechanisms of alkaloids in medicinal and edible homologous plants in anti-tumor effects, providing theoretical support for the optimization of prevention and treatment strategies for malignant tumors.

[**Keywords**] medicinal and edible homology; anti-tumor; alkaloid; multi-omics; literature measurement

近年来,我国的肿瘤发病率和死亡率持续上升,预计到 2040 年,全世界的肿瘤患者人数将会达到 2 840 万,相比 2020 年增长了 47%^[1]。肿瘤患者早期症状不易察觉,容易错过最佳的治疗时机,给患者和社会带来很大的经济负担。因此,恶性肿瘤的治疗已成为全球公共卫生的巨大难点。目前,临床上针对恶性肿瘤的常规疗法主要为放疗、化疗和手术治疗,但易产生耐药性和较大不良反应。因此,寻求天然、有效的抗肿瘤治疗方法具有重要意义。

生物碱是一类含氮的天然有机化合物,因其分子中多含有氮杂环结构而具有碱性,这类物质通常呈现复杂的环状构型,不仅具有显著的生物活性,更是中草药发挥药效的关键成分之一^[2]。生物碱广泛存在于水果、蔬菜、谷物及其他药用植物中,具有抗氧化、抗炎、改善脂质代谢和调节细胞代谢等作用,对高血脂症、神经系统疾病、胃肠道疾病及肿瘤等疾病及其并发症具有一定的防治作用^[3-4]。由于药食同源植物兼具食用与药用特性,其含有的生物碱类成分通过膳食摄入途径为抗肿瘤干预提供了新思路。常见的药食同源植物包括苦参(含有苦参碱)、益母草(含有益母草碱)、黄连(小檗碱)和吴茱萸(含有吴茱萸碱)等。有研究证实,药食同源植物中的生物碱在抗肿瘤方面具有积极作用,其能调控分子作用机制、增强免疫反应,从而达到抗肿瘤的目的^[5]。

深入理解药食同源植物中的生物碱抗肿瘤的作用机制有助于拓展中医药的研究领域,促进中医学与现代医学的交叉融合。因此,阐述药食同源植物中的生物碱抗肿瘤的多种机制,并对其在多组学技术领域的作用机制进行系统归纳和分析,以期促进抗肿瘤及相关疾病的功能性食品的研发,为肿瘤的治疗提供新思路。

1 肿瘤的病因病机

肿瘤归属于中医学“癥瘕”“积聚”范畴^[6],《圣济总录·癭瘤门》将瘤定义为“瘤之为义,留滞而不去也……郁结壅塞,则乘虚投隙,瘤所以生”。肿瘤的

病因病机尚未有统一定论,但多数学者将其归于虚、瘀、毒、痰等^[7]。近年来,肿瘤的研究逐渐拓展到多组学领域,以探索其疾病发生、发展和治疗的机制。《诸病源候论·癥瘕病诸侯》记载“癥瘕者,皆由寒温不调,饮食不化,与脏气相搏结所生也”,指出饮食失宜导致食滞内停,进而与脏腑之气相搏形成病理产物。这与现代研究揭示的肠道菌群失调、代谢产物异常累积等肿瘤微环境形成机制存在理论呼应^[8]。“癌毒”理论指出,肿瘤是脏腑功能失常、气滞血瘀、湿邪入侵、饮食不节、情绪不畅以及正气亏虚等多因素共同作用的结果,致使湿浊、瘀血相互搏结,催生癌毒、湿毒瘀滞于体内,逐渐演变为恶性病变湿毒瘀阻而形成恶性病变。研究表明,代谢水平变化与肿瘤患者密切相关,代谢异常现象一方面为肿瘤的增殖创造了物质条件,另一方面促使肿瘤微环境中的免疫细胞出现代谢重编程,进而推动肿瘤的发生与发展^[9]。免疫组织化学研究显示,在肿瘤患者体内 M2 型巨噬细胞的数量通常呈现增多的趋势,这种变化会造成机体免疫系统受到抑制,从而导致肿瘤生长和扩散^[10]。基因组学发现,肿瘤抑制基因的突变和促肿瘤基因的激活,并非与肿瘤细胞的增殖有关,其可能参与多种细胞功能,包括细胞周期调控、免疫应答、减数分裂等,这些变化是导致肿瘤发生和恶性转归的关键要素^[9]。药食同源植物中的生物碱具有温中补虚、活血化瘀、清热解毒作用,功效切合肿瘤病因病机,可应用于肿瘤患者^[11-13]。

2 生物碱抗肿瘤作用机制

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞增殖是指肿瘤细胞不受调控进行繁殖和生长,促使肿瘤迅速形成,是肿瘤发展进程中的重要环节^[14]。生物碱活性物质具有抑制肿瘤细胞增殖或组织生长的能力,可使肿瘤细胞生长停滞或死亡^[5]。其作用机制呈现出多靶点、多途径的特性,通过调控 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein

kinase B, PI3K/Akt)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、刺猬(hedgehog, Hh)等多种信号通路,对肿瘤细胞的增殖过程产生影响,进而作用于肿瘤的发生发展过程;部分生物碱还可通过调节相关蛋白的表达来影响肿瘤微环境,从而实现抑制肿瘤细胞增殖的作用^[15-16]。谢明等^[17]研究表明,芥子碱能与 β -catenin 稳定结合,抑制 Wnt/ β -catenin 通路及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的表达,从而抑制胶质瘤细胞增殖。代谢组学研究发现,澳洲茄碱可通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSS)的水平,使谷胱甘肽(glutathione, GSH)氧化还原系统被破坏,致使细胞内脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)积聚,诱发肺癌细胞发生铁死亡,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的效果^[18]。转录组学发现,茶碱可抑制成纤维细胞的活性和增殖,并抑制其对胰腺癌细胞的刺激作用,降低癌症进展的多种细胞因子^[19]。另外,代谢组学和分子生物学证实小檗碱可以显著减少 APC^{min/+}小鼠结直肠肿瘤数量,其机制可能与抑制血清精氨酸合成、调控精氨酸代谢关键基因表达有关^[20]。基因组和转录组学联合分析,苦参碱可抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的人脐静脉内皮细胞增殖,与调控信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)途径有关^[21]。详见表 1。

2.2 阻滞肿瘤细胞周期

癌症是一种细胞周期调控出现异常的疾病,肿

瘤的进展情况与细胞周期有密切的联系^[26]。细胞周期阻滞有助于损伤细胞修复,抑制肿瘤的发生和发展,是癌症治疗的关键手段^[27]。近年来发现,药食同源植物中的生物碱对癌细胞周期具有明显阻滞作用,其通过调节微生物群代谢物的生物合成、影响脂质和蛋白质代谢实现对肿瘤细胞周期的阻滞作用^[28]。青藤碱可通过诱导细胞周期阻滞来抑制细胞增殖,并通过抑制 MMP-2/9 减轻 U87 和 SF767 细胞的转移,逆转内源性和外源性上皮间质转化,在体外和/或体内减轻人胶质母细胞瘤 U87 和 SF767 细胞的转移^[29]。此外,研究证实,木兰碱能在细胞周期的 DNA 复制阶段发挥作用,诱导细胞周期阻滞于S/G2期,阻碍肿瘤细胞完成 DNA 复制及后续的分裂过程,限制恶性肿瘤的发展^[30]。蛋白质组学发现,吴茱萸碱通过细胞分裂周期 25C、细胞周期蛋白依赖性激酶 1(cyclin-dependent kinase1, CDK1)、细胞周期蛋白(cyclin, CCN)B1 等传导诱导 G2/M 细胞周期停滞^[31]。详见表 2。

2.3 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是指细胞在基因的调控下,为维持内环境稳定而发生的自主性、有序性死亡,也被称作程序性细胞死亡,这一过程会对细胞微环境产生改变^[36]。细胞凋亡的通路主要包括外源性通路和线粒体凋亡通路,生物碱主要通过后者诱导肿瘤细胞凋亡^[37]。B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白在线粒体途径细胞凋亡中起着“主开关”的作用,调控着线粒体结构与功能的稳定性^[38]。研究显示,桑树生物碱通过下调结肠癌细胞内抗凋亡蛋白 Bcl-2 的 mRNA 表达,并上调促凋亡蛋白(Bcl-2-

表 1 生物碱抑制肿瘤细胞增殖的机制

Table 1 Mechanisms of alkaloids inhibiting tumor cell proliferation

植物生物碱	癌症类型	验证模型	信号通路	在抗肿瘤中的作用	参考文献
天葵子生物碱	胶质瘤	胶质瘤 U251 细胞	与上调 PRKAG2-AS1 表达有关	抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭	[22]
苦参碱	宫颈癌	宫颈癌 Si Ha 细胞	与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路有关	Si Ha 细胞阻滞在 G1 期,抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡	[23]
去甲乌药碱	结肠癌	结肠癌模型裸鼠	与促进 ANP 的释放有关	调控肿瘤细胞增殖、凋亡,或通过影响心脏功能而间接影响肿瘤发生发展,显著减小结肠癌皮下移植瘤的体积,促进瘤组织中肿瘤细胞的凋亡	[24]
槐定碱	肺癌	五株肺癌细胞系:NCI-H460、NCI-H1299、A549、NCI-H446 和 DMS153	激活 P53 和 Hippo 信号通路	在体外抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和迁移	[25]

注:ANP.心房利钠肽;P53.肿瘤蛋白 P53。

表 2 生物碱阻滞肿瘤细胞周期的机制

Table 2 Mechanisms of alkaloids blocking tumor cell cycle

植物生物碱	癌症类型	验证模型	信号通路	在抗肿瘤中的作用	参考文献
吴茱萸碱	结肠癌	人源性结肠癌 sw480 细胞 荷瘤裸鼠肿瘤	抑制 β -catenin 和 CCND1 的异常表达,使结肠癌 sw480 细胞周期阻滞于 G2/M 期或 G0/G1 期,调控 Wnt/ β -catenin 信号	抑制细胞分裂增殖	[32]
黄连碱	肝癌	人肝癌细胞 ;Hu H7,7404 和 Hep G2、MHCC97-H	通过 IGF2BP1 可诱导 Hu H7、7404 和 Hep G2 细胞发生周期阻滞以及细胞凋亡	抑制肝癌细胞增殖和迁移,促进肝癌细胞凋亡	[33]
半枝莲碱	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Farage 细胞	下调 CCND3 表达,阻滞于 G0/G1 期	抑制细胞增殖并诱导凋亡	[34]
益母草碱	乳腺癌	体外培养 4T1 乳腺癌细胞 以及建立荷瘤小鼠模型	激活 FasL 信号通路	抑制乳腺癌移植瘤的生长,抑制乳腺癌细胞恶性生物	[35]

注:IGF2BP1.胰岛素样生长因子 2mRNA 结合蛋白 1;FasL.Fas 配体。

associated X protein, Bax) 的 mRNA 表达,诱导结肠癌细胞凋亡,进而抑制结肠癌的进展^[39]。MURATA 等^[40]发现,柑橘生物碱可通过诱导线粒体功能障碍介导细胞凋亡,从而降低人骨髓白血病细胞活力。蛋白质组学分析发现,植物生物碱可促进自噬和促凋亡相关蛋白的表达,同时抑制 Bcl-2 等抗凋亡蛋白,以此推动肝癌细胞自噬和凋亡^[41]。此外,微生物组学、基因组学和代谢组学联合分析小檗碱能够抑制肠道炎症,改善黏膜屏障功能,降低肠道肿瘤的发生和肠道组织的 ki-67 表达,促进结肠上皮细胞凋亡^[42]。另外,转录组学发现,石蒜碱通过抑制醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)3 对胰腺癌细胞的增殖发挥抑制作用,使细胞阻滞在 G2/M 期,促进胰腺癌细胞的凋亡^[43]。另一项关于转录组学

的研究显示,小檗碱诱导肿瘤细胞凋亡与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)信号通路密切相关,PPAR γ 可能是其关键靶点^[44]。详见表 3。

2.4 抗菌消炎

人体内菌群出现失调状况,可能致使宿主的生理功能发生紊乱,甚至促进肿瘤等疾病的发生^[50]。肿瘤中定植的细菌虽不直接参与肿瘤细胞的增殖、侵袭等关键恶性进程,但可调控癌症易感性,从而促进肿瘤进展,包括促使单核细胞样巨噬细胞相关变化,营造癌前炎症环境、诱导上皮细胞改变,引发慢性炎症^[51]。炎症细胞释放化学物质能诱变癌细胞、加速其向高度恶性状态进化,为肿瘤进展创造有利微环境、影响基因组稳定性和激活致癌信号通路^[52]。研

表 3 生物碱诱导肿瘤细胞凋亡的机制

Table 3 Mechanisms of alkaloids inducing tumor cell apoptosis

植物生物碱	癌症类型	验证模型	信号通路	在抗肿瘤中的作用	参考文献
吴茱萸碱	黑色素瘤	黑色素瘤细胞 A375R	抑制 IRS4 表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路	抑制细胞生长、增殖并诱导细胞凋亡	[45]
苦参碱	非小细胞肺癌细胞	非小细胞肺癌 A549 细胞	抑制 HSP90/PI3K/Akt 信号通路	抑制细胞活力、增殖能力、迁移和侵袭能力,并且促进细胞凋亡反应	[46]
苦豆碱	结直肠癌	结直肠癌 CRC 细胞	抑制 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,抑制细胞免疫逃逸	[47]
胡椒碱	卵巢癌	卵巢癌细胞 A2780/DDP 和 SKOV3/DDP	抑制 ABCs 表达逆转卵巢癌	降低卵巢癌细胞活性、IC ₅₀ 值、ABCs mRNA 和蛋白表达水平,细胞增殖及侵袭减少,细胞凋亡增加	[48]
叶百部碱	卵巢癌	人卵巢癌 SKOV3 细胞	下调 Wnt/ β -catenin 信号通路及上调 Bax/Bcl-2 的表达	促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭,并将细胞阻滞在 S 期	[49]

注:IRS4.胰岛素受体底物 4;HSP90.热休克蛋白 90;IL-6.白细胞介素-6;JAK1.Janus 激酶 1;ABCs.ABC 转运蛋白。

究显示,天然生物碱抗菌消炎机制多样,主要包括抑制细菌细胞壁合成、改变细胞膜通透性、抑制细菌代谢、抑制核酸和蛋白质合成,还可双向调控 Toll 样受体 2(Toll-like receptor, TLR2)信号通路激活和促进抗炎因子分泌,从而发挥抗菌消炎作用^[53]。联合转录组学和蛋白质组学研究发现,黄连碱具有抗菌消炎作用,可触发DNA 复制/修复和转录,核酸通常是其靶点之一^[54]。详见表 4。

2.5 调节免疫功能

免疫调节即识别并清除抗原性异物,以此维持自身生理状态的动态平衡与相对稳定,其对癌肿瘤的生长起到抑制作用,并有助于提高正常的免疫功能^[59]。天然植物生物碱可经多种途径直接对肿瘤本

身产生作用,增强机体免疫能力、释放对肿瘤有杀伤作用的生物因子,达到治疗与预防肿瘤的目的^[60]。附子粗多糖与乌头碱在体外联合使用,可以导致肿瘤小鼠 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞上调,血清白细胞介素-6 水平降低,血清干扰素- γ 和 TNF- α 升高,提升免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力,发挥抗肝癌作用^[61]。此外,多组学研究发现,生物碱可以通过一种或多种受体激活丝裂原活化蛋白激酶、核因子 κ B、干扰素等基因刺激因子、STING 等信号通路,或调控相关细胞因子和蛋白调节免疫功能发挥抗肿瘤作用^[62]。详见表 5。

2.6 降低氧化应激反应

氧化应激贯穿癌症发生发展的全过程,是促进

表 4 生物碱通过抗菌和消炎作用发挥抗肿瘤的机制

Table 4 Mechanisms of alkaloids exerting anti-tumor effects through antibacterial and anti-inflammatory actions

植物生物碱	癌症类型	验证模型	信号通路	在抗肿瘤中的作用	参考文献
异紫堇碱	内神经胶质瘤、胃腺癌	内神经胶质瘤细胞 M059K 和胃腺癌细胞	通过 8-NH2-ICD 抑制肿瘤	抑制病原菌和抑制肿瘤细胞生长	[55]
小檗碱	结肠癌	CRC 模型小鼠	抑制炎症相关通路 IL-6/p-STAT3 和 IL-17	减少结肠息肉数量,改善肠道屏障破坏,抑制结肠炎症和相关致癌途径,减轻肠道微生物群失调,增加有益肠道微生物的丰度,改善甘油磷脂代谢以及细胞损伤	[56]
吴茱萸碱	直肠癌	直肠癌小鼠	调节 RANK、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-17、IL-22 和 TNF- α 等炎症细胞因子分泌	降低结肠肿瘤的数量和大小,抑制 RANK 介导各种细胞因子的水平;降低结肠癌细胞活力,抑制线粒体膜电位,抑制磷酸化 RANK 从细胞质易位到细胞核	[57]
苦参碱	肺癌	Lewis 肺癌细胞	上调 IL-12、IL-6 和 TNF- α 的水平,增加 MHC-II 的表达,激活效应 T 细胞	促进炎症细胞因子的分泌、增强免疫功能发挥抗肿瘤作用	[58]

注:8-NH2-ICD.8-氨基异紫堇碱;IL.白细胞介素;RANK.NF- κ B 受体激活蛋白;MHC-II.MHC II 类分子。

表 5 生物碱通过调节免疫功能发挥抗肿瘤的机制

Table 5 Mechanisms of alkaloids exerting anti-tumor effects by modulating immune function

植物生物碱	癌症类型	验证模型	信号通路	在抗肿瘤中的作用	参考文献
小檗碱	肝癌	HCC 小鼠模型	调节 T 淋巴细胞,细胞因子介导的免疫细胞之间的受体-配体相互作用	肿瘤体积和重量更显著降低,调节机体免疫微环境	[63]
吴茱萸碱	非小细胞肺癌	Lewis 肺癌模型小鼠	下调 PD-L1 表达并减少 T 细胞凋亡,抑制 MUC1-C 表达并增强 CD8 ⁺ T 细胞效应器功能,体内 CD8 ⁺ T 细胞升高表现出抗肿瘤活性	抑制细胞的生长,诱导细胞凋亡和细胞周期停滞	[64]
胡椒碱	腹水肿瘤	Ehrlich 腹水癌模型	调节免疫系统对细胞毒性的调节	ROS 和一氧化氮的产生增加;具有抗血管生成作用;诱导氧化应激	[65]
苦参碱	肝癌	H22 肝癌荷瘤小鼠	增加肿瘤内浸润淋巴细胞和浆细胞	抑制肿瘤生长、抑制细胞分裂、肿瘤细胞增殖、直接杀伤肿瘤细胞、诱导细胞凋亡	[66]

注:PD-L1.程序性死亡受体配体 1;MUC1-C.黏蛋白 1-C。

肿瘤发生发展的重要因素,高水平的氧化应激是肿瘤细胞生长的加速因素^[67]。抗氧化治疗是当前氧化应激相关疾病治疗的主要策略,其能够提高抗氧化酶的活性,抑制促炎因子的产生,减少氧化损伤,调节细胞氧化系统和抗氧化系统的失衡状态,从而抑制肿瘤增殖^[68]。生物碱可增强抗氧化剂表达酶的表达,降低丙二醛含量,减少细胞损伤,调节氧化应激反应,介导炎症反应过程,具有较强的抗氧化作用^[69]。研究表明,小檗碱可清除自由基,增加抗氧化酶,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶,并减少脂质过氧化和 DNA 损伤,从而抑制肿瘤发生发展^[70]。基因组学与代谢组学联合分析表明,小檗碱可通过抑制黄嘌呤氧化酶与端粒酶核心组分,进而降低端粒酶活性,最终在结直肠癌治疗中发挥氧化应激抑制作用^[71]。代谢组学分析发现,茄碱能够显著抑制 HepG2 和 HepaRG 细胞的增殖,其通过 GPX4 诱导的 GSH 氧化还原系统破坏促进肝癌细胞的铁死亡^[18]。

3 结语

药食同源植物中的生物碱在抗肿瘤中展现出显著的潜力。通过对文献分析表明,其通过诱导细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、抗菌消炎、调节免疫功能等多路径发挥作用,兼具辅助治疗与预防价值。同时,肿瘤多组学联合应用的研究成果能够为药食同源植物中的生物碱开发提供理论支撑。当前研究仍存局限:(1)实验多局限于体外,体内代谢与排泄机制尚不明确;(2)生物碱的成分复杂,受地理环境、种植方式等因素影响,导致药效不稳定。未来需开展规范临床研究,结合患者个体差异,通过跨学科协作构建精准数据体系,深入分析其分子机制,并建立质量控制体系,以实现标准化生产。

药食同源植物中的生物碱研究既可推动传统医学现代化与中药产业发展,亦能弘扬中医药文化价值、发挥食疗“治未病”优势。然而,其应用需遵循辨证论治原则,合理规避误用风险。

参考文献

[1] PHD H S, JACQUES FERLAY MSC M, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209–249.

[2] 肖 艳, 张 婷, 张英杰, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 技术及网络药理学探讨化浊散结除痹方治疗痛风性关节炎的药效物质及潜在机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(2): 444–488.

[3] 刘 霜, 旺建伟. 左金丸及其主要单体成分抗结直肠癌机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22): 204–214.

[4] 罗 成, 宁 博, 张馨月, 等. 细胞程序性死亡在肺癌中的分子机制及中医药干预进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(3): 632–643.

[5] 刘 媛, 杨齐林, 韩 波, 等. 中药抗肿瘤活性成分调控自噬性细胞死亡的研究进展[J/OL]. 药学学报, 1–34[2025–02–28]. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2024-0591>.

[6] 孙晓荷, 李 柳, 程海波. 基于癌毒病机理论辨治子宫内癌探讨[J]. 现代中医临床, 2023, 30(5): 94–97.

[7] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866–869.

[8] 唐迎港, 齐同飞, 安桂琳, 等. 基于肿瘤炎症-代谢-免疫微环境探讨胃肠肿瘤从湿邪论治的作用机制[J/OL]. 世界科学技术: 中医药现代化, 1–8[2025–02–28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20250206.0915.028.html>.

[9] 符 颖, 向 宇, 曾梦汝, 等. 核因子- κ B 相关信号在肾透明细胞癌中与预后和药物敏感性的关系[J]. 中国科学: 生命科学, 2024, 54(11): 2188–2207.

[10] 李海斌, 吴振虎, 丁建峰. 肿瘤相关巨噬细胞内 Notch-1 通过抑制组织蛋白酶 S 过表达影响非小细胞肺癌腺癌侵袭转移的机制研究[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(16): 88–95.

[11] 何亚萍, 侯敏艳, 彭海燕. 黄连药对及其复方治疗肿瘤与相关并发症的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(7): 195–200.

[12] 罗 娜, 杨 启. 益母草碱调控 LINC00461 抑制宫颈癌细胞增殖并诱导细胞凋亡的实验研究[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(5): 299–302.

[13] 徐邦牢, 李 坚. 苦参碱对肝癌细胞增殖抑制作用研究[J]. 临床医学工程, 2010, 17(12): 3–4.

[14] 郭 婧. 高强度聚焦超声治疗不可切除胰腺癌的临床研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.

[15] 陈 亮. 基于对肿瘤微环境的影响探讨生物碱的抗肿瘤作用[J]. 中国民族民间医药, 2024, 33(17): 5–8.

[16] 刘新月, 陈乐乐, 孙 鹏, 等. 中药生物碱抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 264–272.

[17] 谢 明, 曾智锐, 陈 鹏, 等. 芥子碱硫酸盐抑制胶质瘤 T98 细胞的增殖、迁移与侵袭并促进其凋亡[J]. 肿瘤, 2020, 40(10): 687–695.

[18] WANG B J, ZHOU Y, ZHANG P, et al. Solasonine inhibits cancer stemness and metastasis by modulating glucose metabolism via Wnt/ β -catenin/snail pathway in osteosarcoma[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2023, 51(5): 1293–1308.

[19] ISHII N, ARAKI K, YOKOBORI T, et al. Conophylline suppresses pancreatic cancer desmoplasia and cancer-promoting

- cytokines produced by cancer-associated fibroblasts[J]. *Cancer Science*, 2019, 110(1): 334-344.
- [20] 杨庆万, 周松, 陈春兰, 等. 基于代谢组学探索小檗碱对APC^{min}/+小鼠结肠腺瘤的作用机制[J]. *中草药*, 2024, 55(22): 7736-7745.
- [21] XIANG Z P, LI Y J, MA H, et al. Matrine inhibits inflammatory response induced by TNF- α in human umbilical vein endothelial cells through miR-25-3p-mediated Klf4 pathway[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2023, 48(17): 4731-4737.
- [22] 孟召莲, 王振云, 高燕. 天葵子上调PRKAG2-AS1对胶质瘤细胞增殖、侵袭及迁移的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(16): 4060-4063.
- [23] 张冬丽, 付瑞芳, 孙桂霞. 氧化苦参碱对宫颈癌SiHa细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(4): 951-957.
- [24] 宋莉, 贾琦, 周银银, 等. 基于生物大数据库分析并验证附子去甲乌药碱抗肿瘤潜在作用机制[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(5): 655-660.
- [25] 曹原. 槐定碱通过激活P53和Hippo信号通路抑制肺癌细胞生长并增强顺铂敏感性[D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [26] 栾璐璐, 董珊珊, 王冉冉, 等. 肿瘤细胞死亡对细胞增殖的双重调控[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(5): 533-541.
- [27] 张燕燕, 陈月桥, 裴浩, 等. 中药黄酮类成分抗肝癌作用机制的研究进展[JOL]. *中华中医药学刊*, 1-13[2025-02-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240904.1332.012.html>.
- [28] WANG M X, ZHOU B Q, CONG W H, et al. Amelioration of AOM/DSS-induced murine colitis-associated cancer by evodi-amine intervention is primarily associated with gut microbiota-metabolism-inflammatory signaling axis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 797605.
- [29] JIANG Y M, JIAO Y, LIU Y, et al. Sinomenine hydrochloride inhibits the metastasis of human glioblastoma cells by suppressing the expression of matrix metalloproteinase-2/-9 and reversing the endogenous and exogenous epithelial-mesenchymal transition[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(3): 844.
- [30] OKON E, KUKULA-KOCH W, HALASA M, et al. Magnoflorine-isolation and the anticancer potential against NCI-H1299 lung, MDA-MB-468 breast, T98G glioma, and TE671 rhabdomyosarcoma cancer cells[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1532.
- [31] LEI Y H, CHAN M, LIU H Y, et al. Evodiamine as the active compound of *evodiae fructus* to inhibit proliferation and migration of prostate cancer through PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J]. *Disease Markers*, 2022, 2022(1): 4399334.
- [32] 毛佳. 吴茱萸碱对裸鼠结肠癌细胞sw480 wnt/ β -catenin信号通路影响的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [33] 范金花. 黄连碱通过促进IGF2BP1泛素化抑制肝细胞癌增殖和转移的机制研究[D]. 重庆: 西南大学, 2022.
- [34] 刘谦, 万勇, 谢安, 等. 半枝莲碱A对EB病毒阳性弥漫性大B细胞淋巴瘤增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. *中西医结合研究*, 2024, 16(3): 184-188.
- [35] 宋梦, 许承彬, 张来香, 等. 益母草碱调节Fas/FasL信号通路对乳腺癌细胞恶性生物行为的影响[J]. *河北医药*, 2024, 46(5): 664-668.
- [36] 皇甫静, 谢星星, 刘学, 等. 中药活性成分调控MAPK信号通路抗肝纤维化的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(2): 225-233.
- [37] 苏日娜, 刘天怡, 马璐瑶, 等. 小檗碱通过mtROS-NLRP3通路抑制H₂O₂诱导的巨噬细胞焦亡[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(9): 1064-1068.
- [38] KALONI D, DIEPSTRATEN S T, STRASSER A, et al. BCL-2 protein family: Attractive targets for cancer therapy[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1/2): 20-38.
- [39] SHUANG E, YAMAMOTO K, SAKAMOTO Y, et al. Intake of mulberry 1-deoxynojirimycin prevents colorectal cancer in mice[J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2017, 61(1): 47-52.
- [40] MURATA T, KOHNO S, OGAWA K, et al. Cytotoxic activity of dimeric acridone alkaloids derived from Citrus plants towards human leukaemia HL-60 cells[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020, 72(10): 1445-1457.
- [41] ZHANG W, CAI S H, QIN L H, et al. Alkaloids of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* inhibit growth of non-small cell lung cancer by regulating PI3K/Akt-mTOR signaling and glycolysis[J]. *Communications Biology*, 2024, 7(1): 1118.
- [42] WANG M X, MA Y, YU G D, et al. Integration of microbiome, metabolomics and transcriptome for in-depth understanding of berberine attenuates AOM/DSS-induced colitis-associated colorectal cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 179: 117292.
- [43] ZHOU X, GUO Z L, LIU S Z, et al. Transcriptomics and molecular docking reveal the potential mechanism of lycorine against pancreatic cancer[J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155128.
- [44] 陈华, 谷容, 赵晓东, 等. 比较小檗碱对HEPG2蛋白质组的抗肿瘤作用[J]. *重庆医学*, 2014, 43(18): 2303-2304, 2311.
- [45] GUO X X, HUANG S Y, ZHANG Y H, et al. Evodiamine inhibits growth of vemurafenib drug-resistant melanoma via suppressing IRS4/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2024, 78(2): 342-354.
- [46] 曾攀科, 王立升. 基于热休克蛋白90靶点的苦参碱衍生物C4对非小细胞肺癌细胞迁移、侵袭及凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(23): 71-78.
- [47] 伊亮, 李伟东, 王有, 等. 苦豆碱调节IL-6/JAK1/STAT3信号通路对结肠癌细胞增殖、凋亡和免疫逃逸的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(7): 1436-1440.

- [48] 金昌浩, 尹学哲, 张锦玉, 胡椒碱逆转卵巢癌顺铂耐药机制的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(12): 2771-2777.
- [49] 何石燕, 英菲雨, 夏星, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探究对叶百部碱抗卵巢癌的作用机制[J]. 中草药, 2024, 55(17): 5887-5897.
- [50] 王鹏. 食管、贲门肿瘤患者术后早期肠内营养效果的系统评价和 Meta 分析[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
- [51] 李欣然, 梁依依, 屠红. 肿瘤内微生物组的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(9): 866-873.
- [52] 陈如才, 熊在坤, 赵彩冰, 等. 细菌与肿瘤的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(15): 2872-2881.
- [53] 邓诗雨, 孙旭, 金建明, 等. 化妆品植物原料(VIII): 抗细菌的植物原料研究与开发[J]. 日用化学工业(中英文), 2024, 54(4): 385-392.
- [54] KARAOSMANOGLU K, SAYAR N A, KURNAZ I A, et al. Assessment of berberine as a multi-target antimicrobial: A multi-omics study for drug discovery and repositioning[J]. Omics, 2014, 18(1): 42-53.
- [55] 杨世英, 柳军玺, 张鑫, 等. 异紫堇碱衍生物抗菌及抑肿瘤作用的研究[J]. 食品与生物技术学报, 2015, 34(1): 79-83.
- [56] CHEN H T, YE C X, WU C H, et al. Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine[J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(7): 2097-2113.
- [57] ZHANG Y F, ZHANG Y Q, ZHAO Y, et al. Protection against ulcerative colitis and colorectal cancer by evodiamine via anti-inflammatory effects[J]. Molecular Medicine Reports, 2022, 25(5): 188.
- [58] WANG J K, ZHAO B S, WANG M, et al. Anti-tumor and phenotypic regulation effect of matrine on dendritic cells through regulating TLRs pathway[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2021, 27(7): 520-526.
- [59] 王明霞, 马学琳, 黑君虎, 等. 基于生物信息学筛选并分析与浸润性乳腺癌免疫浸润有关的预后基因[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1878-1885, 1893.
- [60] 汪学鹏, 郭昊铭, 师亮亮, 等. 免疫调节在肿瘤中的病理机制及中药干预的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(20): 3051-3055.
- [61] YAO F, JIANG G R, LIANG G Q, et al. The antitumor effect of the combination of aconitine and crude monkshood polysaccharide on hepatocellular carcinoma[J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021, 34(3): 971-979.
- [62] ZHANG J T, GAO J F, CUI J W, et al. Tumor-associated macrophages in tumor progression and the role of traditional Chinese medicine in regulating TAMs to enhance antitumor effects[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1026898.
- [63] HU J X, SHI Q M, XUE C, et al. Berberine protects against hepatocellular carcinoma progression by regulating intrahepatic T cell heterogeneity[J]. Advanced Science, 2024, 11(39): 2405182.
- [64] JIANG Z B, HUANG J M, XIE Y J, et al. Evodiamine suppresses non-small cell lung cancer by elevating CD8⁺ T cells and downregulating the MUC1-C/PD-L1 axis[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2020, 39(1): 249.
- [65] SANTOS J, BRITO M, FERREIRA R, et al. Th1-biased immunomodulation and in vivo antitumor effect of a novel piperine analogue[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(9): 2594.
- [66] MA L D, ZHANG Y, WEN S H, et al. Inhibition of tumor growth in tumor-bearing mice treated with matrine[J]. Chinese Journal of Oncology, 2005, 27(6): 339-341.
- [67] 袁晨东, 舒旭峰, 王小强, 等. 高密度脂蛋白胆固醇与结直肠癌关系的孟德尔随机化研究[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(10): 847-851.
- [68] 燕小梅. 乳腺癌中岩藻糖基转移酶IV的表达、检测及影响因素的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [69] 董朋涛, 王峥, 张青, 等. 中药基于铁死亡机制防治糖尿病肾病[J]. 中医学报, 2024, 39(9): 1894-1903.
- [70] SHAKERI F, KIANI S, RAHIMI G, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of Berberis vulgaris and its constituent berberine, experimental and clinical, a review[J]. Phytotherapy Research, 2024, 38(4): 1882-1902.
- [71] SAMAD M A, SAIMAN M Z, MAJID N A, et al. Berberine and RNAi-targeting telomerase reverse transcriptase (TERT) and/or telomerase RNA component (TERC) caused oxidation in colorectal cancer cell line, HCT 116: An integrative approach using molecular and metabolomic studies[J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2024, 82(1): 153-173.

(本文编辑 田梦妍)