

引用:莫惠宁,裴京楠,李倩,韦彩柳,张洪平.牛大力总生物碱的抗肝癌作用及其作用机制[J].中医导报,2025,31(5):28-32.

牛大力总生物碱的抗肝癌作用及其作用机制*

莫惠宁^{1,2},裴京楠²,李倩²,韦彩柳^{2,3},张洪平^{2,4}

(1.南宁市第一人民医院,广西 南宁 530200;

2.柳州市中药(壮瑶药)制剂研发重点实验室,广西 柳州 545000;

3.柳州市工人医院,广西 柳州 545000;

4.柳州市中医医院,广西 柳州 545000)

[摘要] 目的:探究牛大力总生物碱(AMC)的抗肿瘤活性及其作用机制。方法:利用有机溶剂提取法制备AMC,MTT法检测AMC对肝癌HepG2细胞和MHCC97H细胞增殖能力的影响,划痕实验和Transwell实验检测AMC对HepG2细胞迁移和侵袭能力的影响;为了探究AMC对肿瘤生长的影响,用HepG2和BALB/c-nu小鼠建立裸鼠移植瘤模型。结果:与对照组比较,AMC对HepG2细胞、MHCC97H的增殖有不同程度的抑制作用,且呈剂量依赖性,其增殖率差异有统计学意义($P<0.01$)。AMC对于HepG2细胞和MHCC97H细胞的半数抑制质量浓度(IC_{50})分别为1 005.0、832.8 $\mu\text{g/mL}$ 。与对照组比较,AMC组的细胞迁移、侵袭能力均减弱。牛大力总生物碱组小鼠肿瘤体积和质量明显减小。结论:牛大力总生物碱可抑制肝癌细胞的增殖,亦可抑制HepG2细胞的迁移和侵袭;牛大力总生物碱对BALB/c-nu荷瘤小鼠的肿瘤有抑制作用,其作用机制可能与其抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移有关。

[关键词] 肝癌;牛大力;总生物碱;抗肿瘤活性;侵袭转移;HepG2细胞;MHCC97H细胞;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)05-0028-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.005

Anti-Hepatocarcinoma Effect and Mechanism of Total Alkaloids of *Millettia Speciosa* Champ

MO Huining^{1,2}, PEI Jingnan², LI Qian², WEI Cailiu^{2,3}, ZHANG Hongping^{2,4}

(1.The First People's Hospital of Nanning, Nanning Guangxi 530200, China;

2.Liuzhou Key Laboratory for Preparation Development of Chinese Materia Medica (Zhuang and Yao), Liuzhou Guangxi 545000, China; 3. Liuzhou Workers Hospital, Liuzhou Guangxi 545000, China;

4.Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou Guangxi 545000, China)

[Abstract] Objective: To study the anti-tumor effect and mechanism of total alkaloids of *Millettia speciosa* Champ (AMC). Methods: Organic solvent extraction method was used to prepare AMC. The proliferation of HepG2 and MHCC97H cells was detected by MTT assay. The migration and invasion abilities of HepG2 cells were analyzed by Wound healing assay and Transwell test. To explore the effect of AMC on tumor growth, HepG2 cell and BALB/c-nu mice were used to establish mouse models of transplanted tumors. Results: Compared with the control group, the proliferation of HepG2 cells and MHCC97H cells were inhibited by AMC in a dose-dependent manner ($P<0.01$). The IC_{50} of AMC for HepG2 cells and MHCC97H cells were 1 005.0 and 832.8 $\mu\text{g/mL}$, respectively. Compared with the control group, the cell migration and invasion of hepG2 cell were decreased by AMC. The tumor volume and weight were reduced in BALB/c-nu mice by AMC respectively. Conclusion: The proliferation, migration and invasion of HepG2 cells were inhibited by AMC, respectively. The tumor of BALB/c-nu mice may be inhibited by AMC through inhibiting proliferation, migration and invasion of tumor.

[Keywords] hepatocarcinoma; *Millettia speciosa* Champ; total alkaloids; anti-tumouractivity; invasion and metastasis; HepG2 cells; MHCC97H cells; mice

*基金项目:广西柳州市科技攻关项目(2021CBB0111)

通信作者:张洪平,男,主任药师,研究方向为中药民族药肿瘤药理学

肝癌是全球第五大最常见肿瘤,也是癌症相关死亡的第四大病因。美国国家癌症研究所数据显示,美国肝癌患者总体五年生存率仅为19.6%^[1]。2022年我国新增肝癌病例431 383例,新增肝癌死亡病例412 216例^[2]。目前,肝癌治疗涉及多学科多方法,药物治疗仍然是主要手段之一^[3]。

牛大力(*Millettia speciosa* Champ)是豆科植物崖豆藤属美丽崖豆藤的块根,该植物主要分布在我国岭南地区^[4]。壮医药理论认为,牛大力性平,味甜,能调气道,调龙路、火路,补气虚^[5]。中医药理论认为,牛大力性平,味甘,归肾经、肺经,具有补虚润肺、强筋活络的功效^[6]。研究^[7-9]表明,牛大力含有黄酮类、萜类、甾体、木脂素、糖类、生物碱类、有机酸等化合物。牛大力有保肝、抗炎镇痛、抗氧化、调节免疫、抗疲劳、抗抑郁、降糖和肿瘤抑制等药理作用^[10]。

本研究通过MTT实验检测牛大力总生物碱(total alkaloids of *Millettia speciosa* Champ, AMC)对肝癌HepG2细胞和MHCC97H细胞增殖能力的影响;通过划痕实验和Transwell实验研究AMC对肝癌细胞侵袭和迁移的影响。最后再通过建立荷瘤动物模型,探讨AMC对肿瘤生长的影响及其作用机制,旨在为牛大力的进一步开发和临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 药材与试剂 牛大力(批号:20220707)采购于广西柳州百草堂中药饮片厂有限责任公司,由柳州市中医医院药学部韦洁稚副主任药师鉴定为豆科崖豆藤属植物美丽崖豆藤的干燥块根。四甲基偶氮唑盐(MTT)(北京Biosharp生物科技公司,批号:31024076AZ);结晶紫染色液(上海碧云天生物技术股份有限公司,批号:917Q0514);Matrigel基质胶(北京康宁生物科技有限公司,批号:23424003)。

1.2 细胞和动物 HepG2细胞株和MHCC97H细胞株分别由新疆医科大学马红梅教授、柳州市中医医院肿瘤科斯韬主任赠送。SPF级BALB/c-*nu*小鼠,雄性,30只,4~5周龄,体质量18~20 g,购自长沙市天勤生物技术有限公司,动物生产许可证号:SCK(湘)2019-0014。动物饲养于温度(23±2)℃、相对湿度60%~65%、12 h/12 h明暗交替环境,分笼饲养,标准饲料,自由进食饮水。动物实验伦理审查批件号:DW20220426-102。

1.3 主要仪器 旋转蒸发仪(郑州长城科工贸有限公司,型号:R-1001VN);紫外分光光度计(博纳检测认证有限公司,型号:L5);洁净工作台(苏州安泰空气技术有限公司,型号:SW-CJ-2FD);倒置显微镜(广州明美光电技术有限公司,型号:MI52-N);全波长酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司,型号:Multiskan Skyhigh)。

1.4 AMC的制备 参考文献[11],采用干燥的牛大力,打成粗粉,用10倍95%乙醇回流提取2次,2 h/次,合并滤液,滤过,浓缩成浸膏,用5% HCl溶解,调pH值为1,用氯仿萃取,滤过,滤液中加入40% NaOH调pH值为12,用氯仿萃取,合并两次氯仿萃取液,浓缩、干燥即得。参照文献[12],以小檗碱为对照,采用酸性染料法检测AMC含量。

1.5 MTT法检测细胞活力 参考文献[13],将人肝癌细胞HepG2、MHCC97H以 5×10^4 个/mL的密度,接种于96孔板内,每孔150 μ L,

继续培养24 h,弃去旧培养基,分别加入1 000、500、100、20 μ g/mL的AMC,每组均设置6个复孔,设置对照组,只加DMEM干预,干预72 h。药物干预结束后,向每孔加入10 μ L的MTT试剂,置培养箱避光孵育4 h,弃去旧液,每孔加入150 μ L二甲基亚砷,溶解甲瓚结晶。将96孔板用全波长酶标仪于490 nm波长处检测吸光度(OD值)。细胞增殖率用公式计算。

细胞增殖率(%)=(AMC组OD平均值/对照组OD平均值)×100%

细胞增殖抑制率(%)=(1-AMC组OD平均值/对照组OD平均值)×100%

1.6 细胞迁移实验 参考文献[14],取对数生长期的HepG2细胞,以 1×10^5 个/mL的密度接种于6孔板,每孔2 mL,待细胞贴壁后,用10 μ L移液器的吸头制造划痕,每孔划1条长线,分别用AMC(400.0、200.0、8.0、1.6 μ g/mL)干预72 h,对照组用含2%胎牛血清(FBS)、1%双抗的DMEM培养基干预。在显微镜下取3个视野,拍下0 h划痕照片,放回培养箱培养,并于第48、72 h各拍一次划痕照片。划痕愈合率=(0 h划痕面积-时间点划痕面积)/0 h划痕面积×100%。

1.7 细胞侵袭实验 参考文献[15],先将HepG2细胞换上无血清DMEM培养基饥饿培养24 h,再用0.25%胰蛋白酶溶液消化细胞,用AMC(800 μ g/mL)重悬细胞,以 1×10^5 个/mL密度接种于含80 μ L Matrigel基质胶(基质胶与DMEM体积比为1:8)的Transwell小室中,每孔130 μ L,向下室内加入500 μ L含20% FBS的DMEM,每组设3个复孔,干预72 h后将小室用蒸馏水清洗1次,用4%多聚甲醛固定30 min,蒸馏水清洗1次,采用0.1%结晶紫染色液染色20 min,最后用蒸馏水清洗2遍,放置于倒置显微镜下拍照。

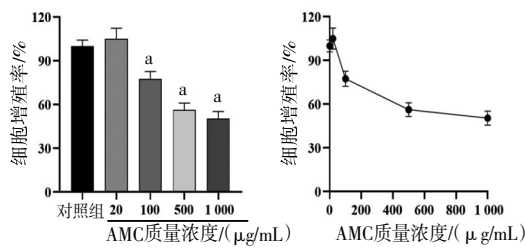
1.8 动物实验 参考文献[16],动物适应性培养1周。每只动物右前肢腋下皮下接种密度为 1×10^7 个/mL的HepG2细胞0.1 mL,全程无菌操作,建立皮下移植瘤动物模型,培养14 d后,取瘤体大小基本一致的24只动物随机分为模型组、顺铂组、AMC组,每组8只。给药剂量为:顺铂组[2.5 mg/(kg·d)],AMC[50 mg/(kg·d)]。顺铂为阳性对照,用生理盐水溶解,腹腔注射。AMC组,先用混合液(DMSO、丙二醇与水的体积比为1:2:1)溶解配置成储备液,再用生理盐水5倍稀释至工作浓度,灌胃小鼠。模型组给予同体积的生理盐水,各组均隔日给药1次,同时测量小鼠肿瘤的直径、体质量,持续20 d。末次给药后采样。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0版软件进行统计学处理,计量资料以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布且方差齐时,多组间比较用单因素方差分析(one-way ANOVA),不符合正态分布时用非参数检验,方差不齐时用Brown-Forsythe and Welch ANOVA tests检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用GraphPad 9.2.0软件计算IC₅₀值。

2 结果

2.1 AMC对肿瘤细胞增殖的影响 用碱性染料法测得AMC的纯度为11.4%。与对照组比较,AMC(1 000、500和100 μ g/mL)组MHCC97H细胞和HepG2细胞的增殖率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。MHCC97H的IC₅₀为832.8 μ g/mL, HepG2

的 IC_{50} 为1 005.0 $\mu\text{g/mL}$ (见图1~2、表1~2)



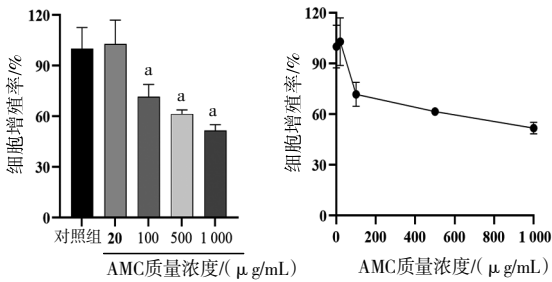
注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。

图1 AMC对MHCC97H细胞增殖的影响 ($n=6$)

表1 AMC对MHCC97H细胞增殖的影响

组别	质量浓度/ $\mu\text{g/mL}$	n	OD值($\bar{x}\pm s$)	抑制率/%	P
对照组	0	6	1.463 \pm 0.061	0.00	
AMC组	1 000	6	0.738 \pm 0.071 ^a	49.56	0.00
	500	6	0.823 \pm 0.069 ^a	43.75	0.00
	100	6	1.133 \pm 0.076 ^a	22.56	0.00
	20	6	1.538 \pm 0.106	-5.13	0.49

注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。



注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。

图2 AMC对HepG2细胞增殖的影响 ($n=6$)

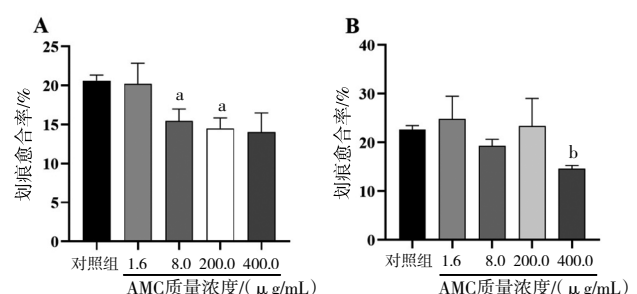
表2 AMC对HepG2细胞增殖的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	质量浓度/ $\mu\text{g/mL}$	n	OD值($\bar{x}\pm s$)	抑制率/%	P
对照组	0	6	2.128 \pm 0.269	0.00	
AMC组	1 000	6	1.101 \pm 0.072 ^a	48.26	0.00
	500	6	1.310 \pm 0.048 ^a	38.44	0.00
	100	6	1.527 \pm 0.153 ^a	28.24	0.00
	20	6	2.190 \pm 0.300	-2.91	0.95

注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。

2.2 AMC对肿瘤细胞迁移的抑制作用 AMC处理后,用划痕实验法检测肝癌细胞的迁移情况。与对照组比较,在药物干预48 h时,AMC(200.0、8.0 $\mu\text{g/mL}$)组划痕愈合率明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);AMC(400.0、1.6 $\mu\text{g/mL}$)组细胞划痕愈合率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在72 h时,AMC(400.0 $\mu\text{g/mL}$)组细胞划痕愈合率明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$),AMC(200.0、8.0、1.6 $\mu\text{g/mL}$)组细胞划痕愈合率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图3~4、表3)

2.3 AMC对HepG2细胞侵袭的影响 利用Transwell实验法,检测AMC干预后HepG2细胞侵袭的变化。与对照组比较,AMC(800 $\mu\text{g/mL}$)组的穿过小室的HepG2细胞明显减少。(见图5)



注:用划痕实验检测细胞迁移能力,干预48 h(A)、72 h(B);与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

图3 AMC对HepG2细胞迁移的影响 ($n=3$)

表3 AMC对HepG2细胞迁移的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	质量浓度/ $\mu\text{g/mL}$	n	划痕愈合率/%		抑制率/%	
			48 h	72 h	48 h	72 h
对照组	0.0	3	0.193 \pm 0.018	0.226 \pm 0.009	0.00	0.00
AMC组	400.0	3	0.148 \pm 0.025	0.146 \pm 0.007 ^b	27.46	35.40
	200.0	3	0.145 \pm 0.013 ^a	0.234 \pm 0.057	24.87	-3.54
	8.0	3	0.155 \pm 0.015 ^a	0.193 \pm 0.014	19.69	14.60
	1.6	3	0.202 \pm 0.027	0.249 \pm 0.046	-4.66	-10.18
F			8.564	4.485		
P			0.003	0.020		

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

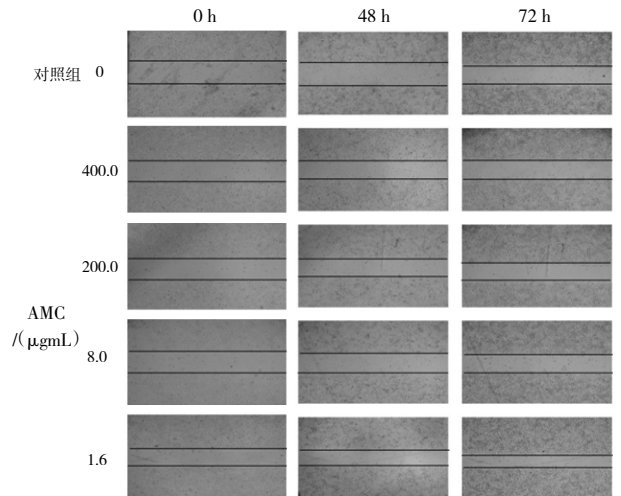


图4 AMC对HepG2细胞迁移的影响 (10 \times)

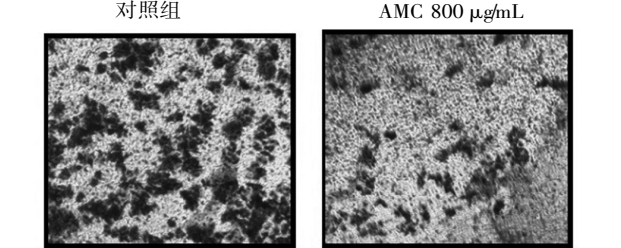
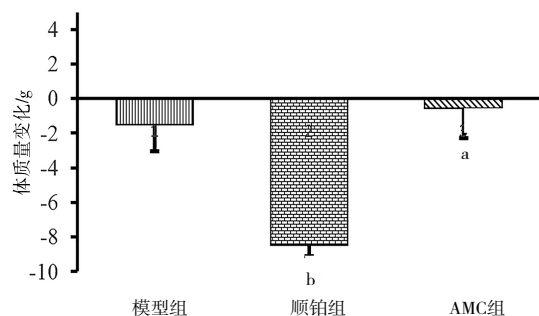


图5 AMC对HepG2细胞侵袭的影响 (10 \times)

2.4 AMC对BALB/c-nu荷瘤小鼠体质量的影响 与给药前比较,模型组小鼠体质量下降(1.53 \pm 1.50) g,顺铂组体质量下降(8.50 \pm 0.61) g,AMC组体质量下降(3.48 \pm 1.10) g。顺铂组的体质量下降幅度最大。AMC组的体质量下降幅度较小,优于顺铂组。(见图6)



注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

图6 AMC对BALB/c-nu 体质量变化的影响

2.5 AMC对BALB/c-nu荷瘤小鼠肿瘤生长的影响 模型组肿块长度增长(0.37 ± 0.24) cm,顺铂组增长(0.13 ± 0.15) cm,AMC组增长(0.31 ± 0.06)cm。顺铂组与对照组的肿瘤生长曲线波动较大,顺铂组肿瘤生长明显减少,AMC组肿瘤生长曲线较对照组和顺铂组平缓。与模型组比较,顺铂组、AMC组小鼠体内瘤体肿块明显减小。阳性药物顺铂和AMC对肿瘤增殖均有一定的抑制作用。(见图7~9)

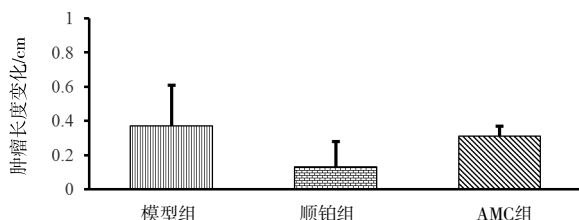


图7 经药物干预后 BALB/c-nu 荷瘤小鼠肿瘤长度变化

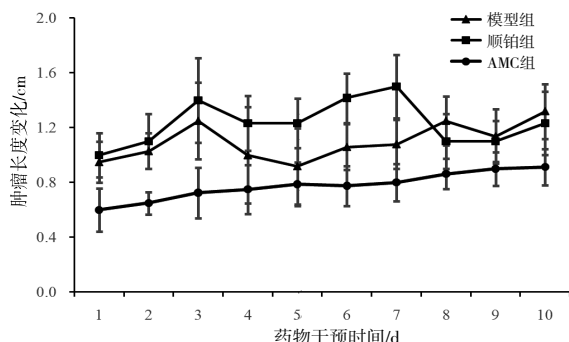


图8 经药物干预后 BALB/c-nu 荷瘤小鼠肿瘤生长曲线



图9 药物对BALB/c-nu 荷瘤小鼠肿瘤的影响

3 讨 论

在牛大力的现代研究中,牛大力总黄酮、总多糖已被证实有多种明显的药理作用。牛大力总多糖具有保护肝脏、保护神经、抗氧化、提高免疫力和抑制肿瘤细胞的作用^[17-19];牛大力总黄酮具有抗炎、抗氧化的作用,总皂苷和总生物碱有抗氧化的作用^[12,20-21]。目前已有多种从中药提取的生物碱,被证实具有较强的抗肿瘤生物活性并应用于临床,例如长春花碱、喜树碱、苦参碱等,其相关研究一直广受关注^[22-24]。牛大力

生物碱类成分抗肿瘤的作用及其机制值得进一步探索研究。

癌症的标志是肿瘤细胞不受控制的增殖,肿瘤细胞中调节细胞周期的基因损伤使得肿瘤细胞获得了无限制的增殖能力^[25]。细胞迁移是多细胞生物发育和存活的关键生物学过程之一,是细胞运动的表型之一。细胞通过两种主要机制实现黏附:非特异性静电相互作用和细胞黏附分子介导的特异性结合[如整合素与细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的相互作用,或钙黏蛋白与其他细胞表面钙黏蛋白的结合]。细胞与ECM的黏附是维持组织完整性和机体稳态的重要基础。然而,在肿瘤进展中,癌细胞黏附能力发生异常改变:一方面,其与基质的相互作用状态被破坏(黏附减弱或增强),导致细胞-基质连接失衡;另一方面,细胞形态发生重塑(如伪足形成)、变形能力增强,从而显著提升其迁移和侵袭潜能。^[26-27]

本实验选用HepG2细胞作为实验对象,以提取的AMC作为实验药物。在体外实验中,探索AMC对肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭能力的影响。结果表明AMC对人肝癌细胞HepG2、MHCC97H的增殖都有抑制作用,抑制作用呈浓度依赖性。根据 IC_{50} 值对比可知,AMC对MHCC97H细胞的药效较HepG2细胞更佳。在牛大力生物碱类成分的研究中,金雀花碱、血根碱和刺桐碱被证实是牛大力中生物碱活性成分之一^[18,28-30]。研究表明金雀花碱和血根碱都能促进肝癌HepG-2细胞的线粒体途径凋亡^[31-33],刺桐碱有抗炎和抗肝损伤的作用^[34-35]。在本次迁移实验中,与对照组比较,AMC显示出对HepG2细胞的迁移有抑制作用,AMC(200.0、8.0 $\mu\text{g/mL}$)组在48 h内显示出对HepG2细胞有抑制迁移的作用,AMC(400.0 $\mu\text{g/mL}$)组则在72 h内显示出对HepG2细胞迁移的最强抑制作用。在侵袭实验中,与对照组比较,AMC组的穿越细胞数明显减少,显示出对HepG2细胞的侵袭有抑制作用。AMC对肝癌细胞的抑制作用可能与金雀花碱、血根碱和刺桐碱存在关联性,后续还需进一步分析并检测AMC中的生物碱种类及其含量,进行量效分析。

在体内实验中,顺铂加剧了荷瘤小鼠体质量的减轻,与顺铂的副作用符合^[36-37]。AMC在实验中显示出有减缓荷瘤小鼠体质量降低,维持体质量的作用。与模型组比较,AMC有抑制瘤体增长的作用,药物对荷瘤小鼠瘤体肿块的抑制效果是明显的,AMC对BALB/c-nu荷瘤小鼠的肿瘤有抑制作用。由于本次实验样本较少,在未来后续实验中还需进一步增加样本量,扩大实验范围,以求更全面、精准地考察AMC的体内抗肿瘤作用。

总而言之,AMC对BALB/c-nu荷瘤小鼠的肿瘤有抑制作用,其作用机制可能与其抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移有关。未来的研究可进一步分析AMC中单体生物碱种类及含量,以及总生物碱富集方法。同时,可深入探索AMC对肿瘤细胞的抑制机制、作用通路和调控基因等,为全面探索牛大力的药用价值提供理论依据。

参考文献

- [1] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification[J]. Adv Cancer Res,

- 2021, 149: 1–61.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584–590.
- [3] 潘锋.我国肝癌防治诸多挑战仍待破解[J].中国医药导报, 2023, 20(36): 1–3.
- [4] 《中国植物志》编委会.中国植物志(第40卷)[M].北京:科学出版社, 1994: 162.
- [5] 宋宁, 蒙洁琼, 梁薇.壮医补虚治则及其特色治法探究[J].辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2078–2079.
- [6] 梁少嫻, 郭琰娜, 牟芮玮, 等.广东省牛大力茎叶定性质量标准研究[J].中兽医医药杂志, 2024, 43(1): 52–56, 97.
- [7] 张庆熙, 金晨, 陈康, 等.我国鸡血藤属和崖豆藤属药用植物的研究现状及比较[J].中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 198–208.
- [8] 王呈文, 陈光英, 宋小平, 等.牛大力的化学成分研究[J].中草药, 2014, 45(11): 1515–1520.
- [9] 熊瑶, 金晨, 曹岚, 等.我国崖豆藤属药用植物研究进展[J].中药材, 2020, 43(4): 1012–1019.
- [10] 莫惠宁, 张洪平.壮药牛大力主要药理和毒理作用研究进展[J].中国药业, 2023, 32(12): 128–131.
- [11] 李丽丽, 付秀, 田立娟, 等.金莲花总生物碱分离及其活性研究[J].北方园艺, 2023(1): 83–89.
- [12] 牛鹏, 孟勤, 何肖, 等.超声辅助提取牛大力中总生物碱的工艺及抗氧化活性研究[J].食品科技, 2023, 48(4): 216–222.
- [13] 李尚泉, 陈佳, 何秀苗.高产胞外多糖海洋芽孢杆菌分离鉴定及其多糖抗肿瘤活性分析[J].南方农业学报, 2021, 52(11): 3166–3173.
- [14] WANG Q L, WANG T, ZHU L, et al. Sophocarpine inhibits tumorigenesis of colorectal cancer via downregulation of MEK/ERK/VEGF pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(11): 1830–1838.
- [15] LI W, LYU W, LIU S J, et al. GLP1R boosts survival, migration and invasion of endometrial cancer cells and protects against ferroptotic cell death[J]. J Obstet Gynaecol, 2024, 44(1): 2301324.
- [16] 张蓓蕾, 李怡, 吴涛, 等.血根碱通过诱导细胞凋亡抑制卵巢癌肿瘤生长的机制研究[J].实用肿瘤学杂志, 2019, 33(4): 305–309.
- [17] 周楚莹, 赖裕玲, 谢凌鹏, 等.牛大力水提物对斑马鱼药物性肝纤维化损伤的保护作用[J].新中医, 2018, 50(12): 12–16.
- [18] 黄智.牛大力多糖的结构鉴定、生物活性及乳化性能研究[D].广州:华南理工大学, 2022.
- [19] 陈蓉蓉, 蒲含林, 姜华, 等.牛大力多糖的分离纯化及抗氧化活性研究[J].食品研究与开发, 2014, 35(3): 31–34.
- [20] 杜顺霞, 黄慧学, 蒙雪芳, 等.甜牛大力和苦牛大力总黄酮对小鼠急性肺损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 160–165.
- [21] 莫宏辉, 邓国卫, 李珊.牛大力叶中总多糖、总黄酮、总皂苷含量及其抗氧化活性的研究[J].湖北农业科学, 2021, 60(19): 88–91, 94.
- [22] 张鹤, 孙芑睿, 方晓杰.比较分析长春地辛与长春新碱治疗小儿初发型急性淋巴细胞白血病的效果[J].临床医药文献电子杂志, 2020, 7(49): 150, 153.
- [23] 刘玉娇, 杨静, 罗静远, 等.羟基喜树碱铁蛋白包合物的制备及其抗结肠癌活性的研究[J].西北药学杂志, 2024, 39(4): 93–99.
- [24] 刘丽云, 郑立春, 李秀君, 等.氧化苦参碱调控PD-L1对弥漫大B淋巴瘤细胞增殖的影响[J].中国临床药理学杂志, 2024, 40(17): 2498–2502.
- [25] SHERR C J. Cancer cell cycles [J]. Science, 1996, 274(5293): 1672–1677.
- [26] TREPAT X, CHEN Z, JACOBSON K. Cell migration[J]. Compr Physiol, 2012, 2(4): 2369–2392.
- [27] MOHAN V, DAS A, SAGI I. Emerging roles of ECM remodeling processes in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 62: 192–200.
- [28] 张宏武, 丁刚, 李榕涛, 等.牛大力中刺桐碱的分离鉴定和含量测定[J].药物分析杂志, 2011, 31(6): 1024–1026.
- [29] 马博凯, 钱冲, 王茂媛, 等.超高效液相色谱-串联质谱法测定药材牛大力中刺桐碱、芒柄花素和高丽槐素[J].分析科学学报, 2022, 38(2): 203–208.
- [30] 张剑光, 陈明, 施雪敏, 等.牛大力HPLC指纹图谱及化学模式识别研究[J].中药材, 2019, 42(10): 2343–2346.
- [31] YU L, JIANG B, CHEN Z F, et al. Cytisine induces endoplasmic reticulum stress caused by calcium overload in HepG2 cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(3): 1475–1484.
- [32] PENG T T, SUN X R, LIU R H, et al. Cytisine-pterocarpan-derived compounds: Biomimetic synthesis and apoptosis-inducing activity in human breast cancer cells[J]. Molecules, 2018, 23(12): 3059.
- [33] 杨艺萱, 郭文静, 马承旭, 等.血根碱通过诱导活性氧促进HepG2细胞凋亡的机制研究[J].中国药理学通报, 2018, 34(3): 370–375.
- [34] 陈学芬, 钟正贤, 李燕婧, 等.海帕刺桐碱药理作用的研究[J].中国中医药科技, 2009, 16(5): 372–373.
- [35] 蔡维维, 侯豹, 陈旭红, 等.王不留行中刺桐碱的分离鉴定及抗炎活性研究[J].天然产物研究与开发, 2018, 30(4): 616–620.
- [36] 韩欣月.人参茎叶总皂苷及人参皂苷Re对顺铂致急性肾损伤的保护作用及其分子机制[D].长春:吉林农业大学, 2017.
- [37] 马宁.杜鹃素调控Nrf2信号通路减轻顺铂诱导急性肾损伤的机制研究[D].长春:吉林大学, 2021.

(收稿日期: 2024-09-12 编辑: 罗英姣)