

α -龙葵素的抗肿瘤潜力及其作用机制研究现状

Research status on the antitumor potential and mechanism of action of α -Solanine

尹彦萍¹, 孙松², 刘硕²,
孙守霖³

(1. 济南市天桥区疾病预防控制中心, 山东 济南 250000; 2. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250000; 3. 山东省立第三医院, 山东 济南 250000)

YIN Yan-ping¹, SUN Song²,
LIU Shuo², SUN Shou-lin³

(1. Jinan City Tianqiao District Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250000, Shandong Province, China; 2. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250000, Shandong Province, China; 3. Shandong Provincial Third People's Hospital, Jinan 250000, Shandong Province, China)

作者简介: 尹彦萍(1992-), 女, 主管医师, 主要从事基于天然产物的抗癌药物发现研究

通信作者: 孙守霖, 主管技师
MP: 18560082473
E-mail: 15665825571@163.com

摘要: 癌症是全球主要的健康负担之一, 其发病率和死亡率持续攀升。在探索癌症防治策略时, 植物来源的天然产物显示出巨大潜力。植物在长期进化中产生了丰富的生物活性化合物, 其中部分已被成功开发为抗癌药物, 如长春花生物碱。文章重点聚焦于茄科植物所含的糖苷生物碱—— α -龙葵素。该物质因化学结构与人类类固醇激素相似, 被认为具有多种生物活性, 包括抗炎、抗感染等。近年来研究进一步揭示, α -龙葵素在体外和体内实验中表现出显著的抗肿瘤活性, 能够抑制多种癌细胞的增殖。因此, 本综述系统总结了 α -龙葵素在抗癌方面的最新进展, 强调其作为潜在抗癌治疗剂的开发前景。

关键词: α -龙葵素; 天然化合物; 抗肿瘤作用; 潜在抗癌药物

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.018

中图分类号: R979; R932 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)06-0865-08

Abstract: Cancer is one of the major global health burdens, with its incidence and mortality rates continuing to rise. In exploring cancer prevention and treatment strategies, natural products derived from plants have shown great potential. Over long-term evolution, plants have produced a rich array of bioactive compounds, some of which have been successfully developed into anticancer drugs, such as vinca alkaloids. This article focuses on glycosidic alkaloids contained in *Solanaceae* plants, α -Solanine. Due to its chemical structure similarity to human steroid hormones, this substance is believed to possess various biological activities, including anti-inflammatory and antimicrobial effects. Recent studies have further revealed that α -Solanine exhibits significant antitumor activity in both *in vitro* and *in vivo* experiments, capable of inhibiting the proliferation of multiple types of cancer cells. Therefore, this review systematically summarizes the latest advances in α -Solanine's anticancer properties and highlights its development prospects as a potential anticancer therapeutic agent.

Key words: α -Solanine; natural compound; anti-tumor effect; potential anti-cancer drug

癌症是人类最常见的疾病之一, 也是全球死亡的主要原因之一^[1-2]。2022年, 全球约有1 900万新发癌症病例和1 200万癌症死亡病例^[3]。预计未来20年, 癌症发病率将上升至超过2 800万例, 这些估计数字可能有助于规划更好的预防措施和治疗策略^[4]。在影响肿瘤易感性的各种因素中, 有遗传倾向、病毒感染、生活方式和慢性炎症^[5]。

在过去的几十年里,恶性肿瘤的诊断和药物治疗都得到了广泛的研究^[6]。对于那些癌症发病的高危人群,可以采用化学预防策略来延迟或预防癌症发生。与那些已经使用多年且具有明确临床疗效的化疗药物不同,化学预防剂的有效性以及在人类群体中的安全性尚未得到充分验证。在探索癌症治疗新策略的过程中,我们应当高度重视全球植物资源中蕴含的数百万种化学实体的潜在价值^[7-8]。经过数百万年的进化,植物已被证明是人类疾病治疗的宝贵资源,能够提供大量具有生物活性的物质^[9]。因此,现代医学广泛采用植物来源的天然产物来预防和治疗多种疾病。在癌症治疗领域,尤其值得关注的是,一些植物提取物已被开发为抗癌疗法,它们既可以作为单一治疗手段,也可以与传统医学相结合,发挥协同作用。所有这些策略旨在抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、干扰侵袭和转移,并抑制癌细胞中失调的生存信号通路。

至今仍在使用的一些经典抗癌药物,例如秋水仙碱及其衍生物、长春花生物碱(长春新碱和长春地辛),正是通过民族植物学方法进行药物发现的成果^[10]。此外,使用茄科植物属的药用植物治疗癌症的方法也得到了广泛认可^[11]。茄科植物富含多种生物活性代谢物,如糖苷、生物碱和木脂素^[12]。然而,其中2种主要的生物活性植物化学物质——生物碱和糖苷生物碱,已被证实能够抑制多种癌细胞的生长,包括肝、皮肤、乳腺、前列腺和结肠癌细胞^[13-14]。植物合成糖苷生物碱的初衷是为了抵御恶劣环境条件,例如抵御植物病原体的攻击、极端寒冷以及脊椎动物的进食等。这些天然毒素在植物生存策略中发挥了重要作用。基于此,近年来,众多学者将研究焦点聚焦于 α -龙葵素的抗肿瘤潜力。 α -龙葵素的化学结构与人类类固醇激素(如雄激素、孕酮、雌激素及其他性激素)相似^[15]。这种结构上的相似性可能赋予了它独特的生物活性。事实上,已有研究表明, α -龙葵素具有抗炎、解热、抗过敏、抗糖尿病以及抗病毒、抗细菌、抗原虫和抗真菌等多种活性^[16]。此外,越来越多的体外和体内研究结果表明, α -龙葵素对癌症具有显著的抗增殖活性^[17]。本综述汇总了关于 α -龙葵素抗癌特性的最新研究进展,充分彰显了其作为潜在抗癌治疗剂的巨大潜力。

1 α -龙葵素的来源及其植物化学特性

1.1 α -龙葵素的来源

近年来,已有多系列植物来源的抗菌剂和抗癌

剂在临床条件下进行了评估^[18-19]。这些具有治疗作用的植物大多因其丰富的植物化学物质(主要是多酚和生物碱)而表现出显著的活性^[20]。如前文所述,茄科植物能够合成糖苷生物碱作为天然毒素,这些化合物也能够有效抑制多种癌细胞的生长。马铃薯以及其他茄属植物含有甾体糖生物碱,通常被称为茄碱,其中 α -龙葵素占总糖苷生物碱含量的约95%^[21]。

α -龙葵素主要存在于马铃薯的特定组织中,包括叶子、茎、花、块茎、芽眼、绿色表皮和芽,且在绿色表皮和芽中的浓度尤为突出^[22, 23]。研究表明,当马铃薯被切割时,其切割表面的 α -龙葵素合成会显著增加,而机械损伤和老化等因素还会进一步促进其生成^[24]。此外,当马铃薯在田间或市场环境中暴露于光线下时,会加速这种化合物在块茎中的合成^[24]。因此,暴露在光线下变绿的马铃薯通常被认为不适合食用,因为其中 α -龙葵素含量较高^[25]。除了马铃薯, α -龙葵素也存在于茄属植物的其他成员中,例如龙葵、茄子、番茄和甜椒等^[26]。此外,这种化合物还存在于茄属植物以外的植物中,如蔷薇科的苹果和苋科的甜菜。

1.2 α -龙葵素的化学特征

α -龙葵素,作为一种甾体糖生物碱,是一种含氮原子和糖部分的杂环碱,连接在甾体骨架的3-OH位置。一般来说,糖苷类生物碱包含单糖的组合如D-葡萄糖、D-半乳糖、D-木糖和/或L-鼠李糖^[14]。 α -龙葵素的分子式为 $C_{45}H_7NO_{15}$ 。它是一种三糖衍生物,经LC/MS-MS分析,分子量为 $868.1\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,前体质量为 $868.505\ 297\ 1$ 。

1.3 α -龙葵素的生物合成

文献中报道了 α -龙葵素的2个主要生物合成途径,分别是细胞质中的甲羟戊酸盐(mevalonate, MEV)途径和质体中的甲基赤藓糖醇磷酸盐(methyl erythritol phosphate, MEP)途径。进一步研究表明,这2条途径的共同前体是2种C5或异戊二烯构建模块:异戊烯基焦磷酸(isopentenyl pyrophosphate, IPP)和二甲基烯丙基焦磷酸(dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP)^[27-28]。在早期研究中,GUSEVA等^[29]曾报道了醋酸盐和甲羟戊酸盐生物合成途径在马铃薯叶片、种子和芽中合成 α -茄碱的过程。此外,植物细胞内IPP和DMAPP前体的交换现象表明,MEP途径是合成甾体糖生物碱的次要途径^[30-31]。

与植物中三萜类化合物的合成类似,甾体糖生物碱的生物合成过程包括一系列反应。首先,两个异戊

二烯单元缩合形成牻牛儿基焦磷酸酯,随后再添加一个异戊二烯单元,生成 C15 的萜类前体——牻牛儿基焦磷酸酯。接着,2 个牻牛儿基焦磷酸酯发生缩合,形成 C30 化合物——角鲨烯(2 个 C15 单元的尾对尾缩合)。角鲨烯通过多种中间体(如 2,3-氧化角鲨烯、羊毛甾醇、cy-氯甲烯醇)逐步转化为 C27 前体化合物(例如胆固醇)。在生物合成的后期,C27 前体在 C-16、C-22 和 C-26 等多个位置发生羟基化,生成醛中间体。最终,25S 茄尼醇通过一系列反应形成,例如通过 25S 茄尼醇(C27)和青霉素(C27)合成茄尼醇的 F 环,以及在 C-16 位进行二羟基化和环合。最后,25S 茄尼醇在茄尼醇糖基转移酶的催化下发生糖基化,生成 α -龙葵素^[32-35]。

2 α -龙葵素的药代动力学

α -龙葵素是一种主要存在于茄属植物中的糖苷生物碱,尤其在土豆和西红柿中含量较高。由于其潜在的治疗应用以及毒性问题,它引起了科学界的广泛关注。了解 α -龙葵素的药代动力学特性以及确定合适的剂量,对于其安全有效的应用至关重要^[16]。口服后, α -龙葵素通过胃肠道吸收,其生物利用度可能受到多种因素的影响,包括食物的存在、胃的 pH 值以及肠道代谢等^[36]。研究表明, α -龙葵素的吸收率存在差异,通常在摄入后 1~2 h 内可观察到其血浆浓度达到峰值^[37]。吸收后, α -龙葵素能够广泛分布于全身。由于其亲脂性,它对细胞膜具有很高的亲和力。在肝脏中, α -龙葵素主要通过糖苷键的水解进行代谢,生成茄啶和糖^[37]。其排泄主要通过肾完成,母体化合物及其代谢物均可在尿液中检测到。 α -龙葵素的消除半衰期具有一定的变异性,但通常为 10~20 h,表明其从体内的清除速率较为适中^[38]。

一项实验研究评估了 α -龙葵素在大鼠和仓鼠中的药代动力学,口服剂量为 $170 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,静脉注射剂量为 $54 \text{ pg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[39]。研究发现,静脉给药后,2 种物种的总放射性毒物动力学相似,但大鼠表现出更有效的血浆清除率。值得注意的是,大鼠中 α -龙葵素的全身和代谢清除率分别约为仓鼠的 1.6 倍和 2.7 倍^[39]。在口服给药的情况下,大鼠中总放射性物质的生物利用度约为 29%,而仓鼠中则为 57%^[39]。此外,大鼠和仓鼠在口服 α -龙葵素后的消除半衰期分别比静脉给药短 4 倍和 2 倍。同时,在仓鼠中观察到明显的放射性滞留现象,口服剂量的 40% 在 7 d 内被排出,而大鼠则有 90% 的剂量在相同时间内排出^[39]。基于这些药代动力学和毒代动力学的显著差

异,仓鼠被确定为比大鼠更适合用于进行 α -龙葵素的慢性毒性研究。

3 α -龙葵素的抗癌作用

3.1 α -龙葵素的抗癌机制:细胞凋亡、自噬、血管生成和转移抑制

α -龙葵素是茄科植物中一种重要的生物活性成分,也是植物抗癌特性的关键甾体糖苷生物碱^[40]。文献研究显示, α -龙葵素能够通过多种机制对多种癌细胞系发挥细胞毒性作用,具体包括通过不同信号途径诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞,抑制癌细胞的自噬,以及抑制转移和血管生成^[16-17]。

α -龙葵素对癌症的有效性归因于其触发多种细胞机制的能力,一些药理学研究对这些机制进行了研究,重点关注凋亡的内在途径、自噬和凋亡之间的相互作用、对血管生成和转移的抑制以及对关键信号通路的调节。

3.1.1 诱导癌细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡机制,存在于多细胞生物中。它涉及一系列生化事件,最终导致细胞发生收缩、核碎裂等明显变化,并促使细胞死亡。细胞凋亡对于生物体的发育以及维持健康状态至关重要,其主要功能是清除老化、多余或受损的细胞^[41]。研究发现, α -龙葵素主要通过激活由线粒体介导的内源性途径来诱导癌细胞凋亡。这一途径的特征是抗凋亡蛋白 Bcl-2 的下调以及促凋亡蛋白 Bax 向线粒体膜的转位。这种转位进一步促使线粒体外膜通透性增加,导致细胞色素 C 释放到细胞质中。细胞色素 C 的释放会启动 caspase 的激活过程,最终引发细胞死亡。Bax 和 Bcl-2 之间的平衡对于调节线粒体膜通透性转换孔(membrane permeability transition pore, MPTP)的形成以及决定细胞对死亡信号的响应具有关键作用^[42]。

3.1.2 在细胞自噬中的作用及耐药性

自噬是一种细胞过程,细胞通过降解和回收自身成分来维持细胞健康,移除受损的蛋白质和细胞器。除了凋亡外,自噬也被视为治疗耐药性癌细胞的靶点^[43-44]。目前,很多研究已经发现凋亡和自噬之间存在复杂关联机制,并将其作为癌症治疗的靶点。值得注意的是,自噬会转化为凋亡,抑制自噬也会促进凋亡^[45]。因此,探索细胞凋亡和自噬之间的关系正在成为开发高选择性和有效抗癌药物的建设性策略。大多数研究表明,激活细胞自噬是 α -龙葵素抗癌作用的潜在机制^[46]。其中一项研究报告了 α -龙葵素作为一种强有力的自噬诱

导剂,它可能与细胞凋亡并行或协同作用,赋予其细胞毒作用^[47]。

3.1.3 抑制血管形成

肿瘤血管生成在恶性肿瘤的生长及转移进程中发挥关键调控作用。在缺氧微环境刺激下,多种促血管生成相关转录因子呈现显著表达上调趋势,包括磷酸化信号转导与转录激活因子3(phosphorylated STAT3, p-STAT3)、缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)及其亚基 HIF-1 α ,以及核转录因子等关键调控元件^[48]。值得注意的是,虽然靶向抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可有效阻断肿瘤血管生成,但代偿性激活的替代性血管生成通路可能引发新生血管形成,这一现象与肿瘤侵袭转移能力增强及恶性进展密切相关^[49]。实验研究表明, α -龙葵素能够显著下调胰腺癌细胞中 VEGF 和 E-cadherin 的表达水平,同时通过抑制 STAT3、磷酸化细胞外信号调节激酶1/2(phosphorylated ERK1/2, p-ERK1/2)及 HIF-1 α 信号通路的活化,展现出多靶点调控特性。上述研究提示, α -龙葵素通过 ERK1/2-HIF-1 α 和 STAT3 双重信号通路协同作用,具有显著的抑制肿瘤转移及抗肿瘤生长的药理学效应^[50]。

3.1.4 抑制癌细胞转移

肿瘤转移作为恶性肿瘤进展晚期的标志性病理特征,是指癌细胞脱离原发病灶并通过血液循环或淋巴系统在远端器官形成继发性肿瘤的级联生物学过程^[51]。研究表明,磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路通过调控肿瘤细胞的侵袭性、转移潜能及克隆扩增能力,与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号网络共同构成转移调控的关键分子枢纽^[52]。机制研究证实, α -龙葵素能够显著抑制 PI3K、AKT 及细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)蛋白的磷酸化水平,从而有效阻断上述信号通路的活化^[53]。值得注意的是,该化合物对上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)标志物及基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)等相关基因表达的抑制作用,可完全归因于其对 ERK1/2 和 PI3K/AKT 信号轴的关键调控作用^[54]。基于上述分子机制, α -龙葵素通过多靶点协同作用展现出显著的抗肿瘤侵袭活性,为开发新型转移抑制剂提供了重要理论依据。

3.2 体外研究

3.2.1 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)作为肺癌的主要组织学类型,涵盖腺癌、鳞状细胞癌及大细胞癌等多种亚型,其生物学行为以相对缓慢的增殖和转移特征区别于小细胞肺癌。这一病理特性在合并肺部并发症(如肺炎旁性胸膜炎)的临床场景中尤为重要^[2, 55]。值得注意的是,NSCLC 患者中继发于严重肺部感染的肺炎旁性胸膜炎存在显著的异质性特征,可深刻影响临床诊疗策略的制定^[56-57]。实验研究显示,经 10 μ M α -龙葵素处理的 A549 肺癌细胞呈现显著的自噬激活现象,具体表现为自噬小体数量增加及微管相关蛋白1轻链3-II(light chain 3-II, LC3-II)表达水平上调。进一步对自噬关键调控蛋白的时序分析发现,该化合物可时间依赖性上调 Beclin-1、自噬相关蛋白5(Atg5)及溶酶体相关膜蛋白2(LAMP-2)的表达水平。机制解析表明, α -龙葵素通过抑制 AKT/mTOR 信号轴关键节点——包括 AKT、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和真核起始因子4E结合蛋白1(4E binding protein 1, 4E-BP1)的磷酸化修饰,有效解除该通路对自噬的抑制作用。此外,该化合物还可通过诱导活性氧积累显著增强内质网应激反应,具体表现为内质网分子伴侣蛋白 BiP、蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、转录激活因子6(activated transcription factor 6, ATF6)及 ATF4 等标志性蛋白的表达上调^[47]。

值得注意的是, α -龙葵素在 NSCLC 模型中展现出多重抗肿瘤机制:①通过激活 caspase-3 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的切割效应诱导细胞凋亡;②以浓度和时间依赖性方式显著抑制 A549 和 PC-9 细胞的增殖活性[IC₅₀ 值分别为(12.3 $\pm$ 1.2) μ M 和(15.6 $\pm$ 1.5) μ M];③有效抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力(Transwell 实验显示处理组侵袭细胞数降低 62% ~ 75%)。代谢组学研究进一步揭示, α -龙葵素可通过下调糖酵解通路关键酶的表达,包括葡萄糖磷酸异构酶(glucose phosphate isomerase, GPI)、醛缩酶A(aldolase, ALDOA)、磷酸丙糖异构酶1(phosphotriose isomerase 1, TPI1)、丙酮酸激酶L/R(pyruvate kinase L/R, PKLR)、乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)及醛脱氢酶3(aldehyde dehydrogenase 3, ALDH3)干扰肿瘤细胞的能量代谢稳态^[58]。上述发现系统阐释了 α -龙葵素通

过协同调控自噬-凋亡网络、抑制转移相关表型及重编程肿瘤代谢等多重机制发挥抗 NSCLC 作用,为开发基于天然产物的多靶点抗肿瘤策略提供了实验依据。

3.2.2 前列腺癌

前列腺癌作为男性高发恶性肿瘤之一,其生物学行为具有显著异质性。该肿瘤多表现为生长惰性且局限性的特征,但部分病例可进展为侵袭性表型并伴随远处转移,此时需根据临床分期采取从局部治疗到系统性干预的阶梯化治疗方案^[59]。近年研究发现,源自茄科植物的生物碱 α -龙葵素对前列腺癌细胞系展现出多靶点抗肿瘤效应。体外实验证实, α -龙葵素通过调控关键细胞周期调控因子显著抑制 DU145 细胞增殖。其作用机制涉及 Cyclin D1、Cyclin E1、CDK2/4/6 等 G1/S 期转换相关蛋白的表达下调,同时上调 CDK 抑制因子 p21 的表达,导致细胞周期阻滞。此外,该化合物通过促进活性氧簇(ROS)生成并激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路,显著诱导肿瘤细胞凋亡^[15]。

在转移抑制方面,亚毒性剂量 α -龙葵素对 PC-3 细胞系展现出双重效应:不仅降低细胞存活率,还可通过调节上皮-间充质转化(EMT)相关标志物抑制侵袭能力。机制研究表明,该化合物能显著下调间充质标志物波形蛋白(Vimentin)表达,同时上调上皮标志物 E-cadherin 水平。进一步分析发现, α -龙葵素可降低基质金属蛋白酶 MMP-2/9 及其调控因子 EMMPRIN 的表达,并增强其负性调控因子金属蛋白酶组织抑制剂 TIMP-1/2 的表达水平,从多途径抑制肿瘤细胞的迁移侵袭能力^[15]。

3.2.3 直肠癌

结直肠癌是一种起源于结肠或直肠的消化系统癌症,其特征在于结肠或直肠里的细胞失控生长。 α -龙葵素对结肠癌细胞系 SW480、SW620 和 HT-29 具有细胞毒性作用,能够抑制它们的增殖、迁移和侵袭,并通过阻滞细胞周期来促进凋亡^[60-61]。S100P 参与调节多种细胞过程如细胞周期分化和进展,在结直肠癌中被 α -龙葵素下调。 α -龙葵素对结直肠癌细胞系显示出潜在的抗癌活性,它以剂量和时间依赖的方式抑制 RKO 细胞的生长^[62]。此外, α -龙葵素通过诱导 RKO 细胞在 G0/G1 期停滞,下调 CCND1 和 CDK4 的表达,并引发活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,从而激活 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 诱导 RKO 细胞凋亡。 α -龙葵素在

20.84 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时通过抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性抑制 RKO 细胞的侵袭和粘附。 α -龙葵素还以剂量依赖的方式抑制 HCT-116 细胞的增殖,并通过激活 caspase (caspase-3, -8 和 -9) 诱导凋亡。此外,在使用 α -龙葵素治疗时,还观察到了对 HCT-116 细胞迁移和侵袭具有抑制作用^[63]。

3.3 体内研究

3.3.1 胰腺癌

在使用注射 4×10^6 SW1990 细胞的裸鼠进行的研究中,观察 α -龙葵素在体内模型中的影响。当以 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量使用 α -龙葵素治疗时,肿瘤大小明显减少以及激活线粒体介导的凋亡信号通路^[64]。另一组研究人员还在异种移植小鼠模型中给予 α -龙葵素($6 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 2 w),该模型皮下注射 5×10^6 PAN C-1 细胞,该治疗使肿瘤体积和重量分别减少了 61% 和 43%,同时下调了 MMP-2/9、PCNA 和 VEGF 的表达^[65]。

3.3.2 前列腺癌

前列腺癌是一种在男性前列腺腺体中形成的疾病,癌细胞从生长缓慢的形式逐渐发展为更具侵袭性,甚至可以迅速扩散^[66]。因此,早期检测对于改善治疗结果至关重要。在前列腺癌模型小鼠中,连续一个月给予 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 α -龙葵素,能够有效抑制细胞周期从 G 期向 S 期的过渡,从而显著抑制肿瘤细胞的增殖。其作用机制主要与在细胞周期的连续推进过程中发挥着关键作用的细胞周期蛋白的调节密切相关^[15]。

3.3.3 乳腺癌

乳腺癌是一种形成于乳房组织的恶性肿瘤,主要影响女性,早期发现对有效治疗至关重要^[67]。 α -龙葵素能有效地靶向小鼠乳腺癌细胞并显著抑制其生长。有研究发现,静脉给雌性 BALB/c 小鼠注射 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的 α -龙葵素通过调节 Bax 和 Bcl-2 的比例来抑制肿瘤生长,导致肿瘤细胞的凋亡。用 α -龙葵素处理的动物也显示出较低水平的增殖和血管生成标志物^[68]。

4 结论

在本综述中,我们深入探讨了 α -龙葵素这一极具潜力的抗癌化合物。通过对近年来大量关于 α -龙葵素对人类不同癌症类型体外及体内研究的系统梳理,以及对其抗癌活性和作用机制的细致剖析, α -龙葵素在抗肿瘤治疗领域展现出的强大潜力,使其有望成为攻克多种致癌肿瘤的新兴“利剑”。然而,尽管众多毒理学与药理学研究已初步勾勒出其作为

潜在抗肿瘤药物的轮廓,但目前仍处于临床研究的前期阶段,缺乏大规模临床试验的有力支撑。这表明, α -龙葵素的探索之旅才刚刚启程,其背后隐藏的更深层次的生物学意义亟待进一步挖掘。未来,期待通过更多严谨而深入的研究,逐步揭开 α -龙葵素抗癌之谜的全貌,为癌症治疗开辟一条全新的、充满希望的道路。

参考文献:

- [1] GBD 2019 COLORECTAL CANCER COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(7): 627–647.
- [2] GBD LIP O, PHARYNGEAL CANCER C, CUNHA A R D, *et al.* The global, regional, and national burden of adult lip, oral, and pharyngeal cancer in 204 countries and territories: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(10): 1401–1416.
- [3] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–63.
- [4] 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.
- [5] RAHAMAN M M, HOSSAIN R, HERRERA – BRAVO J, *et al.* Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(4): 1657–1670.
- [6] LOUD J T, MURPHY J. Cancer screening and early detection in the 21 (st) century [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(2): 121–128.
- [7] OZKAN G, GUNAL – KOROGLU D, KARADAG A, *et al.* A mechanistic updated overview on lycopene as potential anticancer agent [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114428.
- [8] PRASHER P, SHARMA M, SHARMA A K, *et al.* Key oncologic pathways inhibited by Erinacine A: A perspective for its development as an anticancer molecule [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114332.
- [9] ZAHRA N, IQBAL J, ARIF M, *et al.* A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of *Paeonia emodi* Wall. *ex Royle*: Current landscape and future perspectives [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 23.
- [10] BANYAL A, TIWARI S, SHARMA A, *et al.* Vinca alkaloids as a potential cancer therapeutics: Recent update and future challenges [J]. *3 Biotech*, 2023, 13(6): 211.
- [11] KHAN A, ALI S, MURAD W, *et al.* Phytochemical and pharmacological uses of medicinal plants to treat cancer: A case study from Khyber Pakhtunkhwa, North Pakistan [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114437.
- [12] AFROZ M, AKTER S, AHMED A, *et al.* Ethnobotany and antimicrobial peptides from plants of the solanaceae family: An update and future prospects [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 565.
- [13] MANOHARAN R, NAIR C S, EISSA N, *et al.* Therapeutic potential of solanum alkaloids with special emphasis on cancer: A comprehensive review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 3063–3074.
- [14] FRIEDMAN M. Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*), tomatoes (*Lycopersicon esculentum*), and jimson weed (*Datura stramonium*) seeds [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1054(1–2): 143–155.
- [15] 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.
- [16] HASSAN S H, GUL S, ZAHRA H S, *et al.* Alpha Solanine: A novel natural bioactive molecule with anticancer effects in multiple human malignancies [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(9): 1541–1552.
- [17] LUO S, TIAN G J, YU F X, *et al.* A narrative review of the antitumor studies of solanine [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(3): 1578–1582.
- [18] HARVEY A L, EDRADA – EBEL R, QUINN R J. The re – emergence of natural products for drug discovery in the genomics era [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(2): 111–129.
- [19] JIANG Q W, CHEN M W, CHENG K J, *et al.* Therapeutic potential of steroidal alkaloids in cancer and other diseases [J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(1): 119–143.
- [20] HERETSCH P, GIANNIS A. The veratrum and solanum alkaloids [J/OL]. *Alkaloids Chem Biol*, 2015, 74: 201–232.
- [21] JI Y B, GAO S Y, JI C F, *et al.* Induction of apoptosis in HepG2 cells by solanine and Bcl – 2 protein [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(2): 194–202.
- [22] MAGA J A. Potato glycoalkaloids [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1980, 12(4): 371–405.
- [23] MENG X Q, 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.
- [24] BEIER R C. Natural pesticides and bioactive components in foods [J]. *Rev Environ Contam Toxicol*, 1990, 113: 47–137.
- [25] KOFFI G Y, REMAUD – SIMEON M, DUE A E, *et al.* Isolation and chemoenzymatic treatment of glycoalkaloids from green, sprouting and rotting *Solanum tuberosum* potatoes for solanidine recovery [J]. *Food Chem*, 2017, 220: 257–265.
- [26] HOSSAIN M B, RAI D K, BRUNTON N P. Optimisation and validation of ultra – high performance liquid chromatographic – tandem mass spectrometry method for qualitative and quantitative analysis of potato steroidal alkaloids [J/OL]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 997: 110–115.
- [27] EISENREICH W, BACHER A, ARIGONI D, *et al.* Biosynthesis of

- isoprenoids *via* the non – mevalonate pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(12): 1401—1426.
- [28] KUZUYAMA T, SETO H. Two distinct pathways for essential metabolic precursors for isoprenoid biosynthesis [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2012, 88(3): 41—52.
- [29] GUSEVA A R, PASESHNICHENKO V A, BORIKHINA M G. Synthesis of radioactive mevalonic acid and its use for the study of the biosynthesis of the steroid glycoalkaloids of *Solanum* [J/OL]. *Biokhimiia*, 1961, 26: 723—728.
- [30] HAMPEL D, MOSANDL A, WUST M. Biosynthesis of mono – and sesquiterpenes in carrot roots and leaves (*Daucus carota* L.): Metabolic cross talk of cytosolic mevalonate and plastidial methylerythritol phosphate pathways [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(3): 305—311.
- [31] SCHRAMEK N, WANG H, ROMISCH – MARGL W, *et al.* Artemisinin biosynthesis in growing plants of *Artemisia annua*. A 13CO₂ study [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(2—3): 179—187.
- [32] SUZUKI M, MURANAKA T. Molecular genetics of plant sterol backbone synthesis [J]. *Lipids*, 2007, 42(1): 47—54.
- [33] NES W D. Biosynthesis of cholesterol and other sterols [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 6423—6451.
- [34] MCCUE K F, ALLEN P V, SHEPHERD L V, *et al.* The primary *in vivo* steroidal alkaloid glucosyltransferase from potato [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(15): 1590—1597.
- [35] CARDENAS P D, SONAWANE P D, HEINIG U, *et al.* The bitter side of the nightshades: Genomics drives discovery in *Solanaceae* steroidal alkaloid metabolism [J/OL]. *Phytochemistry*, 2015, 113: 24—32.
- [36] ABUHELWA A Y, WILLIAMS D B, UPTON R N, *et al.* Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption [J/OL]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 112: 234—248.
- [37] EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), SCHRENK D, BIGNAMI M, *et al.* Risk assessment of glycoalkaloids in feed and food, in particular in potatoes and potato – derived products [J]. *EFSA J*, 2020, 18(8): e06222.
- [38] KASIMIR M, WOLBECK A, BEHRENS M, *et al.* Intestinal metabolism of selected steroidal glycoalkaloids in the pig cecum model [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(20): 18266—18274.
- [39] GROEN K, PEREBOOM – DE FAUW D P, BESAMUSCA P, *et al.* Bioavailability and disposition of 3H – Solanine in rat and hamster [J]. *Xenobiotica*, 1993, 23(9): 995—1005.
- [40] ELIZALDE – ROMERO C A, MONTOYA – INZUNZA L A, CONTRERAS – ANGULO L A, *et al.* *Solanum* fruits: Phytochemicals, bioaccessibility and bioavailability, and their relationship with their health – promoting effects [J/OL]. *Front Nutr*, 2021, 8: 790582.
- [41] VITALE I, PIETROCOLA F, GUILBAUD E, *et al.* Apoptotic cell death in disease – Current understanding of the NCCD 2023 [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1097—1154.
- [42] NANDI S, CHANDRA S, SIKDER R, *et al.* Characterization and inception of a triterpenoid astrakurkuro, as a cytotoxic molecule on human hepatocellular carcinoma cells, Hep3B [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(27): 7660—7673.
- [43] BHUIA M S, RAHAMAN M M, ISLAM T, *et al.* Neurobiological effects of gallic acid: Current perspectives [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 27.
- [44] YUN C W, JEON J, GO G, *et al.* The dual role of autophagy in cancer development and a therapeutic strategy for cancer by targeting autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 179.
- [45] NANDI S, UPADHYAY P, ROY A, *et al.* A natural derivative from ethnomedicinal mushroom potentiates apoptosis, autophagy and attenuates cell migration, *via* fine tuning the Akt signaling in human lung adenocarcinoma cells (A549) [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(1): 52—68.
- [46] CHEN Z, LI C, YUAN A, *et al.* α – Solanine causes cellular dysfunction of human trophoblast cells *via* apoptosis and autophagy [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(1): 67.
- [47] HASANAIN M, BHATTACHARJEE A, PANDEY P, *et al.* Alpha – Solanine induces ROS – mediated autophagy through activation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of Akt/mTOR pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(8): e1860.
- [48] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, *et al.* Angiogenic signaling pathways and anti – angiogenic therapy for cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198.
- [49] TU J, LIANG H, LI C, *et al.* The application and research progress of anti – angiogenesis therapy in tumor immunotherapy [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198972.
- [50] WEN Z, HUANG C, XU Y, *et al.* Alpha – Solanine inhibits vascular endothelial growth factor expression by down – regulating the ERK1/2 – HIF – 1 α and STAT3 signaling pathways [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 771: 93—98.
- [51] GERSTBERGER S, JIANG Q, GANESH K. Metastasis [J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1564—1579.
- [52] KHAN I, STEEG P S. Metastasis suppressors: Functional pathways [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(2): 198—210.
- [53] WANG C, LIU X, GUO S. Network pharmacology – based strategy to investigate the effect and mechanism of alpha – Solanine against glioma [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 371.
- [54] SHEN K H, LIAO A C, HUNG J H, *et al.* Alpha – Solanine inhibits invasion of human prostate cancer cell by suppressing epithelial – mesenchymal transition and MMPs expression [J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 11896—11914.
- [55] COLLABORATORS G B D A R. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet*, 2022, 400(10369): 2221—2248.
- [56] ALDUAIS Y, ZHANG H, FAN F, *et al.* Non – small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(8): e32899.
- [57] UNGUREANU A, ZLATIAN O, MITROI G, *et al.* *Staphylococcus aureus* colonisation in patients from a primary regional hospital [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8771—8780.
- [58] ZOU T, GU L, YANG L, *et al.* Alpha – Solanine anti – tumor effects in non – small cell lung cancer through regulating the energy metabolism pathway [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2022, 17(4): 396—409.

- [59] LOWRANCE W, DREICER R, JARRARD D F, *et al.* Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023) [J]. *J Urol*, 2023, 209(6): 1082—1090.
- [60] IRFAN M, JAVED Z, KHAN K, *et al.* Apoptosis evasion via long non-coding RNAs in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 280.
- [61] GARZOLI S, ALARCON-ZAPATA P, SEITIMOVA G, *et al.* Natural essential oils as a new therapeutic tool in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 407.
- [62] NI X, CHEN J, LU F, *et al.* Anti-cancer effect of alpha-Solanine by down-regulating S100P expression in colorectal cancer cells [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2018, 13(2): 240—247.
- [63] GU T, YUAN W, LI C, *et al.* Alpha-Solanine inhibits proliferation, invasion, and migration, and induces apoptosis in human choriocarcinoma JEG-3 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(3): 210.
- [64] SUN H, LV C, YANG L, *et al.* Solanine induces mitochondria-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cells [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 805926.
- [65] LV C, KONG H, DONG G, *et al.* Antitumor efficacy of alpha-Solanine against pancreatic cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87868.
- [66] SEKHOACHA M, RIET K, MOTLOUNG P, *et al.* Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5730.
- [67] BORRI F, GRANAGLIA A. Pathology of triple negative breast cancer [J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72: 136—145.
- [68] MOHSENKIA M, ALIZADEH A M, 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.
- (本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-03-30)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物生物等效性及药代动力学比对研究受试者人群选择考虑》的通告(2026年第22号)

不同类型抗肿瘤药物安全性风险不同,对于受试者的选择考虑亦不同。为指导抗肿瘤药物生物等效性及药代动力学比对研究受试者人群选择,在国家药品监督管理局的部署下,药审中心组织制定了《抗肿瘤药物生物等效性及药代动力学比对研究受试者人群选择考虑》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心

2026-03-02