

• 综述 •

苦参碱抗肿瘤作用研究进展

王铁军, 李绍平, 简家荣, 王一涛
(澳门大学中华医药研究所, 澳门)

摘要: 纵览苦参生物碱抗肿瘤活性的研究进展, 近年研究发现苦参碱可抑制部分肿瘤细胞的增殖与转移, 诱导肿瘤细胞的凋亡和分化, 同时又具有免疫调节作用, 升高白细胞活性。研究结果提示苦参碱有可能在抗肿瘤机制中发挥独特效用, 为人类攻克肿瘤提供更加有益的思路和借鉴。

关键词: 苦参碱; 氧化苦参碱; 抗肿瘤活性

中图分类号: R273

文献标识码: A

文章编号: 1005-9903(2004)04-0052-04

Advances in the Studies of Anti-tumour Activity of Alkaloids in *Radix Sophorae Flavescens* (Kushen).

WANG Tie-jun, LI Shao-ping, JIAN Jia-rong, WANG Yi-tao

(Institute of Chinese Medical Sciences University of Macau, Macau, China)

Abstract: This article reviews the studies of the anti-tumour actions of alkaloids in *Radix Sophorae Flavescens* (Kushen). Recently, it has been demonstrated that matrine in Kushen does not only have inhibitory actions on tumour proliferation and transfer, but can also induce apoptosis in tumour cells. In general, many studies suggest that matrine may have unique mechanism in combating tumour growth which may become a useful treatment for tumours.

Key words: matrine; oxymatrine; anti-tumour activity

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根, 具有清热燥湿, 杀虫, 利尿的功能。现代医药学研究表明苦参含有生物碱类、黄酮类、皂苷类、挥发油等多种类型的化学成分; 其中生物碱又分为苦参碱型、金雀花碱型、无叶豆碱型及羽扇豆碱型等不同类型的生物碱, 且具有广泛的药理作用, 如抗肿瘤、抗心律失常、抗炎、抗病毒等。体内和体外实验结果均证明苦参提取液有抗肿瘤作用^[1]。早期研究表明槐果碱、槐定碱等生物碱均有一定的抗肿瘤活性, 但其活性都不足以推荐到临床使用。以氧化苦参碱为主的苦参素对 S₃₇ 荷瘤小鼠的体内抗肿瘤作用不明显, 但对保持小鼠体重有明显作用, 同时对荷瘤小鼠外周血红细胞、白细胞数目也有升高趋势^[2]。氧化苦参碱对肺癌和胃癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖具有抑制作用^[3]。

在众多的苦参类生物碱中以苦参碱 (Matrine) 的抗肿瘤活性最强。苦参碱是中药苦参抗肿瘤的主要活性成分之一, 并广泛存在于豆科植物苦参、苦豆子及广豆根中, 其分子量为 248.37, 分子式为 C₁₅H₂₄N₂O。

近期研究表明苦参碱有镇痛作用^[4,5]、对结核杆菌有抑菌作用, 但杀菌效果较弱。抗柯萨奇 B3 病毒^[6]、乙型肝炎病毒及防治肝纤维化等作用; 尤其是抗乙型肝炎病毒及防治肝

纤维化的作用已应用于临床^[7-9]; 脂质体对鸭乙型肝炎病毒有较好的抑制作用^[10]。

苦参碱的抗肿瘤活性近期主要针对肝癌和白血病细胞进行了较为广泛而深入的研究, 就其研究结果分述如下。

1 对人肝癌细胞株 HepG₂ 的作用

试验表明, 苦参碱对 HepG₂ 有明显的抑制作用, 且有时剂量依赖性。随着作用时间延长和药物浓度的增加, HepG₂ 细胞存活率明显下降, 细胞 DNA 合成亦相应降低。病理学检查发现, 以 0.3~1.5g/L 苦参碱处理 HepG₂ 细胞后, 细胞数量减少, 形态呈多形性; 苏丹 III 染色, 胞浆内有阳性颗粒, 可能是苦参碱干扰或破坏了细胞的脂肪代谢所致。此外, 细胞的分裂指数、增殖细胞核抗原 (PCNA) 均降低。电镜下观察, 细胞的恶性形态表型减弱甚至消失, 胞核变小, 核浆比减小, 核仁缩小、浓缩甚至消失。苦参碱作用 HepG₂ 细胞 3 天, 反应细胞分化的指标 cAMP 随用药浓度增加而增加, 其中以 1.5g/L 作用 1d 增加最明显, 是未用药的 7 倍; cGMP 随药物浓度增加而降低。cAMP 与 cGMP 比值随用药浓度增加而增大, 其中以 1.5g/L 作用 1d 的比值升高最明显, 是未用药细胞的 39 倍。随着用药时间延长, cAMP、cGMP 总趋势为降低, 但反应细胞增殖的指标 AFP、PCNA、cGMP、GGT、HSGGT 量均降低。不同浓度 (0.05g/L~3.5g/L) 的苦参碱对 HepG₂ 细胞处理后, 发现苦参碱浓度小于 0.2g/L 时不能抑制 HepG₂ 的增殖, 细胞存活率大于 80%; 0.7g/L~0.8g/L 时, 细胞存活率为

30%~50%; 大于 1.0g/L 时细胞存活率则小于 30%。苦参碱浓度大于 3.0g/L 时, 细胞膜完整性破坏, 多数细胞坏死。

但苦参碱对大鼠肝细胞影响很小, 1.5g/L 时, 细胞存活率仍为 72.4%。浓度为 0.8g/L 时可诱导 HepG₂ 细胞分化; 1.5~2.5g/L 时可诱导 HepG₂ 凋亡; 浓度大于 3.0g/L 时主要引起 HepG₂ 坏死。以 0.8, 1.5, 2.0g/L 的不同浓度苦参碱作用于 HepG₂ 细胞 72h, 细胞均出现了凋亡峰, 凋亡细胞分别为 10.57%, 16.37% 和 10.85%; 浓度为 2.0, 1.5, 3.0g/L 的苦参碱分别作用 6h、12h、12h, 凋亡细胞分别达 7.7%, 8.6%, 15.7%; 3.0g/L 苦参碱作用 12h, 坏死细胞达 21.9%^[11-15]。

苦参碱作用 HepG₂ 细胞 3d 后, 细胞周期负调控因子 p53、Rb、p21、p27、p16 表达增强; 正调控因子 Cyclin D1 表达减弱^[13]。1.5~3.0g/L 苦参碱可诱导 HepG₂ 凋亡, 并且与对照组比较, 凋亡相关基因 p53、bax 和 Fas 表达上调 ($P < 0.01$), 而抗凋亡基因 bcl-2 ($P < 0.01$) 和 c-myc ($P < 0.05$) 表达下调^[16]。

以上从细胞及分子水平研究结果显示苦参碱可抑制肝癌 HepG₂ 细胞的增殖, 并具有直接杀伤作用, 且抑制作用呈时间和剂量依赖性。苦参碱抑制 HepG₂ 细胞增殖机制之一, 是诱导 HepG₂ 细胞分化和凋亡, 同时伴存有细胞坏死。

苦参碱诱导 HepG₂ 分化、凋亡的机制, 可能与苦参碱上调了 G₁ 细胞周期负调节因子的表达及凋亡相关基因表达增强, 下调了 G₁ 期正调节因子 Cyclin D1 表达及抗凋亡相关基因表达减弱有关。

2 对人红白血病细胞株 K562 细胞的作用

研究表明苦参碱对 K562 细胞的增殖有抑制作用, 主要为直接杀伤作用, 从而影响了 K562 细胞的代谢, AFP、PCNA、分裂指数降低, 恶性形态表型消失, 使肿瘤细胞恶性程度和侵袭力减弱^[17]。

浓度为 0.2~0.3mg/ml 的苦参碱对 K562 细胞有明显的增殖抑制与诱导分化作用, 实验组细胞的数量、形态和生化代谢都发生了变化^[18]。苦参碱作用 K562 细胞 72h 后, 64.6% 的肿瘤细胞阻滞于 G₁ 期, 而 S 期细胞数明显减少^[19]; 细胞增殖抑制率达 69%; 用药 5d 后, G₁ 期细胞明显增多, 高达 58.5%; 68% 的细胞发生凋亡。电镜可观察到苦参碱诱导的早、中、晚期 K562 凋亡细胞; BCL-6 表达增强, PCNA 表达下降^[20]。0.1g/L 苦参碱作用 K562 细胞 24h 后: 细胞弹性系数 K₁、K₂ 及黏性系数 μ 均下降。运用基因芯片技术分析细胞骨架蛋白类基因 pefoldin 与 ezrin 的 mRNA 表达增强。可见苦参碱能够导致 k562 细胞的骨架结构与功能发生变化^[21]。苦参碱对 K562 细胞的分化作用随浓度的增加而增加。当用药 5 天后, 观察到有 27% 的 K562 细胞体积减少, 核浆比降低, 染色质聚集, 核仁消失, 类似于多色性幼红细胞和正色性幼红细胞, 呈现了形态分化特征, PAS 呈强阳性, 血红蛋白亦增加。还发现 Nras 和 p53 mRNA 的表达明显增加, c-myc mRNA 表达在用药后 24 小时就受到抑制, 48h 后明显下降^[19]。K562 细胞经 0.2mg/ml 苦参碱处理 3h 后, K562 细胞 c-

myc、c-jun、HNF-1 α mRNA 表达明显降低, 而 H-ras、p21mRNA 表达明显增高^[22]。而未经苦参碱作用的 K562 细胞随着细胞的增殖, c-myc mRNA 表达增强, 伴随着 DNA 合成增加, CyclinE 和 Cdk2 保持高表达; 以苦参碱作用 24 小时分化启动的细胞中, 随着 DNA 合成减少, N-ras、p53 mRNA 表达增强; c-myc mRNA 水平表达降低, 同时 CyclinD1/Cdk5 表达增强^[23]。经苦参碱诱导后 K562 细胞 111 个周期相关基因中, 有 CCNB1, cyclin D1, PCNA, TFDP1 等 15 个基因表达显著下调, CDKN2D, E2F5 等 5 个基因表达上调, Western blotting 方法证实了 PCNA 基因表达改变^[24]。

端粒酶作为一种 RNA 依赖性 DNA 聚合酶, 为一种核糖核蛋白酶, 是合成端粒必需的酶。端粒酶在人正常体细胞中未见该酶活性, 端粒酶在几乎所有类型的肿瘤中均有不同程度的表达, 是目前已知的最广谱的恶性肿瘤的标志, K562 细胞有高的端粒酶活性。用不同浓度的苦参碱对 K562 细胞作用 2~5d, K562 细胞端粒酶的活性显著降低, 同时伴随着细胞的明显分化^[19]。苦参碱作用后的 K562 细胞, 其端粒酶活性明显受抑。显示细胞周期明显改变, S 期细胞数显著降低^[25]。K562 细胞为一强端粒酶活性细胞株, 在浓度分别为 0.1、0.5、1.0、2.0mg/ml 的苦参碱作用后, K562 细胞 hTERT-mRNA 表达明显受抑, 同时伴有端粒酶活性下降, 抑制率分别为 0.3%、13.0%、91.7% 和 98.6%^[26]。未经药物处理的 K562 和 HL-60 细胞均有高的端粒酶活性; 用苦参碱作用 K562 细胞和维甲酸处理 HL-60 细胞一定时间后, 端粒酶活性被明显抑制^[27]。

苦参碱 50mg/L 能增加 K562/AO2 对柔红霉素的敏感性, 使柔红霉素半数抑制浓度 (IC₅₀) 由 14.92mg/L 降至 8.29mg/L, 部分逆转了 K562/AO2 对柔红霉素耐药性, 逆转倍数为 1.80 倍。经流式细胞仪免疫组化、逆转录-多酶链式反应证明苦参碱逆转 K562/AO2 耐药性机制主要为: 苦参碱降低多药耐药基因 mdrl 的 mRNA 表达, 使细胞膜上 P-170 糖蛋白量减少, 从而降低经 P-170 糖蛋白介导的细胞内柔红霉素外排能力, 细胞内柔红霉素浓度升高, 增强了 K562/AO2 对柔红霉素敏感性^[28]。苦参碱对 K562、K562/Vin 细胞的 IC₅₀ 值分别为 314.416mmol·L⁻¹、210mmol·L⁻¹ 苦参碱可降低 K562/Vin 细胞表面 P-糖蛋白表达, 增强长春新碱对 K562/Vin 的细胞毒性, 其逆转耐药倍数为 49214 倍。苦参碱作用后 K562、K562/Vin 细胞在光镜、电镜下均可见凋亡的形态学变化; Htert-mRNA 表达受抑, 并与药物作用浓度相关^[29]。

结合特异性激酶抑制剂的使用, 证实苦参碱对 K562 细胞的诱导分化过程中, 有广泛性的蛋白酪氨酸激酶活性的短暂下降, 同时伴有蛋白酪氨酸磷酸酶的活性变化。在苦参碱诱导 K562 细胞分化的信号转导过程中, 涉及到蛋白酪氨酸激酶的活性改变, 膜相中蛋白酪氨酸激酶的活性改变先于胞浆内的改变, 提示有一个信号的跨膜转运过程。同时伴有蛋白酪氨酸磷酸酶的活性变化, 反映了胞内的蛋白酪氨酸残基磷酸化与去磷酸化的即时调节机制^[30]。苦参碱作用 K562 细胞后, 作为细胞内的重要信号分子磷脂酶 A₂ (PLA₂) 的活性与

表达量均增高。表明 PLA₂ 通过活性与表达量的改变参与苦参碱促 K562 细胞分化的信号转导^[31]。苦参碱作用于 K562 细胞后,动态检测培养液中前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量的变化,发现培养液中 PGE₂ 含量在苦参碱作用于 K562 细胞 2d 后有增高,并与苦参碱浓度有关;PGE₂ 含量的增高可能涉及到胞内 PLA₂ 的激活,并且 PGE₂ 可能作为胞外信号影响 K562 细胞的增殖与分化^[32]。

综上所述可见近期从细胞、分子及基因水平就苦参碱对 K562 细胞株的作用进行了研究,研究结果均表明苦参碱能明显抑制人红白血病细胞株 K562 细胞增殖。

进一步对上述资料综合归纳可见苦参碱抑制 K562 细胞增殖、促进其凋亡的机制可能是:①苦参碱能明显抑制部分人红白血病细胞株 K562 细胞进入 S 期,同时诱导细胞分化、凋亡并导致 K562 细胞的骨架结构与功能发生变化,从而抑制其增殖;②与细胞增殖周期受阻及 PCNA、*c-myc* mRNA、*c-jun*、*HNF-1 α* mRNA、*CCNB1*、*cyclin D1*、*PCNA*、*TFDP1* 等基因表达下降、*BCL-6*、*Nras*、*p53* mRNA、*H-ras*、*p21*mRNA、*CDKN2D*、*E2F5*、*CyclinD1*/*Cdk5* 等基因表达增加有关;③可能是抑制了端粒酶的 RNA 模板或蛋白质亚单位等组分的一个或多个基因的表达而下调了端粒酶的活性,同时导致细胞进一步分化;④ PLA₂、PGE₂ 可能参与苦参碱促 K562 细胞分化的信号转导。

3 对白血病细胞株 HL-60 细胞的作用

苦参碱浓度在 12.5~50 μ g/ml 范围内能明显抑制白血病细胞株 HL-60 细胞的增殖,使细胞向成熟粒系方向分化,NBT 还原反应能力增强, α -NAE 染色呈阴性,CD15、CD11b 阳性率表达上升而 CD33 阳性率表达降低,CD14 阳性率处理前后无变化^[33]。苦参碱对 HL-60 细胞的诱导分化作用与其下调 *c-myc* 基因表达、阻滞细胞在 G₁ 期有关^[34]。表明苦参碱可能是一种良好的白血病细胞分化诱导剂。

4 结语

除上述 HepG₂、K562、HL-60 等肿瘤外,有研究表明苦参碱也可抑制 SGC-7901、SMMC-7211、PG、人 HT1080、人黑素瘤、T 细胞白血病细胞株 JM、人乳腺癌 MCF27/ADR 等肿瘤细胞的增殖与转移,诱导其分化和凋亡,同时对正常细胞不产生破坏作用,甚至能升高白细胞数、提高机体免疫功能,没有明显毒副作用,这是众多化疗药物所不能及的。

值得注意的是,韩国学者^[35]从苦参中分离得到的四个二氢黄酮骨架 C8 位有薰衣草醇侧链的化合物对 HL-60、HepG₂ 细胞的增殖有抑制作用;对 HL-60 细胞的 IC₅₀ 为 11.3mmol/L 至 18.5mmol/L,对 HepG₂ 细胞的 IC₅₀ 为 13.3mmol/L 至 36.2mmol/L。用这些黄酮类化合物处理 HL-60、HepG₂ 细胞,引起 HL-60、HepG₂ 细胞凋亡且呈剂量依赖性。研究结果发现,有或没有 3 位羟基,该类化合物的 C4'' 和 C5'' 位双键水合后,其细胞毒活性完全丧失。以上结果提示,薰衣草醇侧链存在是这些化合物细胞毒活性所必须的。从苦参中分离得到两个有薰衣草醇侧链的黄酮类新化合物 (2s)-2'-methoxykurarinone 和 (-)-kurarinone 以及已知的 sophoraflavanone

G leachianone A 对 HL-60 细胞均表现有细胞毒活性^[36]。可见苦参的抗肿瘤活性除生物碱外,黄酮类成分也是值得注意的。

以苦参为主药的岩舒(复方苦参注射液)及苦参碱注射液作为抗肿瘤辅助治疗剂已用于临床;临床研究表明苦参碱对化疗有减毒作用^[37]。但苦参碱抗肿瘤活性研究目前尚处于基础研究阶段,临床应用研究的资料较少。由于其抗肿瘤活性的机理复杂,不明之处较多,尤其是其诱导肿瘤细胞分化、凋亡的机理尚不完全清楚,因此,进一步探明苦参生物碱的抗肿瘤作用机理、加强联合用药的研究力度,将是今后研究中需要解决的问题。

参考文献:

- [1] 李金陵,程爱明,荆宇红,等. 中药苦参抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2002, 9(2): 28.
- [2] 胡雅妮,王四旺,谢艳华,等. 苦参素抗肿瘤作用研究[J]. 辽宁中医学院学报, 2003, 5(1): 3.
- [3] 王兵,王国俊,徐钧. 氧化苦参碱对肿瘤诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 实用肿瘤杂志, 2000, 15(5): 297.
- [4] 李洪敏,冯端浩,曹晶,等. 中药苦参碱对结核杆菌的抑制作用[J]. 解放军药学报, 2002, 18(6): 383.
- [5] 罗学娅,张学梅,高卫,等. 苦参碱的镇痛作用部位及机制研究[J]. 中草药, 2001, 32(1): 41.
- [6] 陈福祥,刘晶星,陆德源,等. 苦参总碱体外抗柯萨奇 B 病毒 3 型作用测定及其机理的初步研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1995, 9(2): 115.
- [7] 焦建中,葛勤利,陈官培,等. 苦参碱抗乙型肝炎病毒的临床研究[J]. 西北国防医学杂志, 2003, 24(4): 272.
- [8] 林彩文,陈丽芳,王争武. 不同剂量苦参碱对 400 例病毒性肝炎的疗效观察[J]. 福建医药杂志, 2001, 23(3): 132.
- [9] 袁受涛,肖倩. 苦参碱注射液对慢性肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 交通医学, 2000, 14(5): 284.
- [10] 李常青,张冬青,李小翠,等. 苦参碱脂质体抗鸭乙型肝炎病毒的体内实验研究[J]. 新中医, 2003, 35(6): 77.
- [11] 司维柯,尚桃元,康格非. 苦参碱对人肝癌细胞 HepG₂ 的细胞形态影响和相关增殖因素的变化[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(6): 553.
- [12] 司维柯,李招权,张玮,等. 苦参碱诱导 HepG₂ 细胞分化相关代谢指征的变化[J]. 肿瘤研究与临床, 2001, 13(4): 223.
- [13] 司维柯,潘静,陆华,等. 苦参碱抑制 HepG₂ 细胞增殖及其剂量与抑制方式关系的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2001, 9(2): 185-189.
- [14] 司维柯,罗朝学,陈庆海. 流式细胞术分析苦参碱诱导人肝癌细胞 HepG₂ 凋亡[J]. 肿瘤, 2001, 21(3): 213.
- [15] 司维柯,高利宏,刘斌,等. 苦参碱诱导人肝癌细胞分化、凋亡时对 G1 细胞周期调节因子的调控[J]. 癌症,

- 2001, 20(8): 848.
- [16] 司维柯, 陈安, 李鹏, 等. 苦参碱诱导人肝癌细胞系 HepG₂ 凋亡的研究 I. 第三军医大学学报, 2001, 23(7): 816.
- [17] Zhang Y, Jang J-K, Liu X-S, et al. Differentiation and apoptosis in K562 Erythroleukemia Induced by matrine[J]. *Nature Medicine*, 2000, 52(4): 295.
- [18] 何於娟, 蒋纪恺, 张彦, 等. 苦参碱对 K562 细胞增殖抑制与诱导分化的实验研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2001, 11(4): 219.
- [19] Zhang L P, Jiang J K, Tam J W, et al. Effects of matrine on proliferation and differentiation in K562 cells[J]. *Leuk Res*, 2001, 25(9): 793.
- [20] 张永清, 黄高升, 王哲, 等. 苦参碱对 K562 细胞增殖及凋亡相关分子表达的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(4): 333.
- [21] Yan Zhang, Xiao-Shan Liu, Yur Juan He et al. Effects of matrine on structure and function of K562 cells[J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2003, 7(20): 2788.
- [22] 何於娟, 蒋纪恺, 欧一衡, 等. 苦参碱对 K562 细胞早期原癌基因表达的影响[J]. 癌症, 2002, 21(4): 396.
- [23] 张莉萍, 蒋纪恺, Joe Tam. 苦参碱对白血病细胞癌基因和细胞周期调控蛋白表达的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(5): 347.
- [24] 张永清, 黄高升, 王哲, 等. 基因芯片方法研究苦参碱抗白血病细胞增殖机制[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(14): 1266.
- [25] 张莉萍, 蒋纪恺, 谭荣安, 等. 苦参碱对 K562 细胞株端粒酶活性和细胞周期的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(5): 328.
- [26] 李旭芬, 张苏展, 郑树, 等. 苦参碱对 K562 细胞端粒酶 hTERT-mRNA 表达及其酶活性影响作用的研究[J]. 癌症, 2001, 20(4): 391.
- [27] 张莉萍, 蒋纪恺, 刘小珊, 等. 端粒酶活性与白血病细胞系的分化 I. 中国肿瘤临床, 1999, 26(3): 178.
- [28] 李文瑜, 李舜华, 崔克义, 等. 苦参碱逆转白血病多药耐药细胞系 K562/AO2 对柔红霉素耐药性的研究[J]. 中国病理生理杂志, 1998, 14(5): 521.
- [29] 李旭芬, 张苏展, 郑树. 苦参碱对 K562 及其多药耐药细胞 K562/Vin 的细胞生物学影响[J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(10): 1233.
- [30] 刘北忠, 蒋纪恺, 何於娟, 等. 苦参碱诱导 K562 细胞酪氨酸激酶与磷酸酶的活性改变[J]. 中草药, 2003, 34(1): 84.
- [31] 刘北忠, 蒋纪恺, 何於娟, 等. 苦参碱诱导 K562 细胞磷脂酶 A2 活性与表达的改变[J]. 实用癌症杂志, 2002, 17(5): 460.
- [32] 刘北忠, 纪恺, 何於娟, 等. 苦参碱对 K562 细胞培养液中 PGE₂ 含量的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(11): 669.
- [33] 罗文纪, 虞荣喜, 朱宁希. 苦参碱诱导白血病细胞株 HL-60 分化的实验研究[J]. 中国医药学报, 2001, 16(5): 21.
- [34] 朱宁希, 罗文纪, 虞荣喜. 苦参碱对白血病细胞诱导分化作用和机理研究[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15(1): 43.
- [35] W. G. Ko, T. H. Kang, N. Y. Kim, et al. Lavandulylflavonoids: a new class of in vitro apoptogenic agents from *Sophora flavescens*[J]. *Toxicol In Vitro*, 2000, 14(5): 429.
- [36] Kang, -T-H, Jeong, -S-J, Ko, -W-G, et al. Cytotoxic lavandulyl flavanones from *Sophora flavescens*[J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(5): 680.
- [37] 郑义同, 杨成喜, 张为民, 等. 苦参碱对化疗的减毒作用[J]. 肿瘤研究与临床, 2001, 13(6): 410.