

辣椒碱抗肿瘤作用分子机制的研究进展

陈茂剑, 蒋玮, 覃庆洪, 韦长元*

(广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021)

[摘要] 恶性肿瘤是世界范围内严重威胁人类健康的重大慢性病,也是 21 世纪中国乃至全球最严重的公共卫生问题之一,如何有效的控制以至于治愈肿瘤也是当今医学领域中亟待解决的首要问题之一。手术以及放化疗目前仍是其主要治疗方式,其中放化疗带来的副作用不容忽视。因此寻找毒性低,作用强并且对肿瘤细胞具有靶向性的新型抗肿瘤药物具有重要的现实意义。辣椒碱又名辣椒素,是一种从茄科辣椒属植物中分离出来的脂溶性香草酰胺的植物碱,化学结构式为(反式)8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺($C_{18}H_{27}NO_3$),呈单斜长方形片状无色结晶,它是辣椒中的主要生物活性成分。辣椒碱的药理作用十分广泛,不仅具有抗氧化、预防心血管疾病、保护胃肠黏膜、镇痛、抗炎和止痒等多种功效,而且具有很强的抗肿瘤作用。大量研究证实,辣椒碱在体内和体外均具有显著的抗肿瘤作用,辣椒碱既可通过调控致癌物质的代谢以及致癌物与 DNA 的相互作用,从而发挥癌症化学预防作用,也可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移及抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬和介导肿瘤免疫等方式进而发挥抗肿瘤作用。本文通过检索近年来与辣椒碱相关的国内外文献,并对其进行分析、归纳、总结,从辣椒碱抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移及抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬和介导肿瘤免疫等过程的主要作用分子机制及靶点进行综述,为今后进一步研究及合理开发利用辣椒碱提供科学依据和理论基础。

[关键词] 辣椒碱; 抗肿瘤; 分子机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0100-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190724

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181218.1704.007.html>

[网络出版时间] 2018-12-20 16:31

Anti-tumor Molecular Mechanism of Capsaicin

CHEN Mao-jian, JIANG Wei, QIN Qing-hong, WEI Chang-yuan*

(Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] Malignant tumors are major chronic diseases that threaten human health worldwide and one of the most serious public health problems in China and even in the world in the 21st century. How to effectively control and even cure tumors is also one of the most essential problems in the medical field today. Currently, although surgery, chemotherapy and radiotherapy remain the main therapies, the accompanying adverse events of chemotherapy and radiotherapy cannot be ignored. Therefore, it is of great significance to find new anti-tumor targeted drugs with a low toxicity and strong effects. Capsaicin is a plant base of fat-soluble vanillin amide isolated from Solanaceae. Its chemical structure is trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide ($C_{18}H_{27}NO_3$), a type of monoclinic rectangular flake of colorless crystals, which is the main biologically active ingredient in peppers. Capsaicin has a wide range of pharmacological effects, including anti-oxidation, prevention of cardiovascular disease, protection of gastrointestinal mucosa, analgesia, anti-inflammation, itching relief and even anti-tumor.

[收稿日期] 20181011(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360396,81860341);广西科技基础条件平台建设项目(15-235-05);广西自然科学基金项目(2015GXNSFAA139204);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2017108,YCBZ2018041)

[第一作者] 陈茂剑,在读博士,住院医师,从事乳腺癌的生物学特性与临床研究,E-mail: chenmj91@foxmail.com

[通信作者] *韦长元,博士,教授,主任医师,从事乳腺癌的生物学特性与临床研究,E-mail: weicy63@aliyun.com

Numerous studies indicated that capsaicin has significant anti-tumor effects *in vivo* and *in vitro*. Capsaicin can play a chemopreventive role by regulating the metabolism of carcinogens and the interaction of carcinogens with DNA. As well, capsaicin was proven to play an anti-tumor effect by inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell cycle arrest, promoting tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell migration, invasion and metastasis, inhibiting tumor angiogenesis, regulating tumor cell autophagy and mediating of tumor immunity. In this paper, we searched, analyzed, and summarized domestic and foreign literatures relating to capsaicin in recent years. We reviewed the effect of capsaicin on inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell cycle arrest, promoting tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell migration, invasion and metastasis, inhibiting tumor angiogenesis, regulating tumor cell autophagy and mediating of tumor immunity, as well as the underlying main molecular mechanisms, so as to provide scientific and theoretical basis for further research, development and utilization of capsaicin.

[**Key words**] capsaicin; anti-tumor activity; molecular mechanism

恶性肿瘤是世界范围内严重威胁人类健康的重大慢性病,也是 21 世纪中国乃至全球最严重的公共卫生问题之一,如何有效地控制以至于治愈肿瘤也是当今医学领域中亟待解决的首要问题之一。手术以及放化疗目前仍是其主要治疗方式,其中放化疗带来的副作用不容忽视。因此寻找毒性低,作用强并且对肿瘤细胞具有靶向性的新型抗肿瘤药物具有重要的现实意义。辣椒碱,又名辣椒素,是从茄科辣椒属植物中分离出来的一种脂溶性香草酰胺类生物碱,化学结构式为(反式)8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺($C_{18}H_{27}NO_3$),呈单斜长方形片状无色结晶,它是辣椒中的主要生物活性成分^[1]。已有研究证实辣椒碱具有抗氧化、预防心血管疾病、保护胃肠黏膜、镇痛、抗炎和止痒等多种功效^[2-4]。而近年来多项研究表明,辣椒碱在非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌和前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞系中都显示了较强地抗肿瘤作用^[4-5]。而且在多种恶性肿瘤的动物模型上也证实了辣椒碱在体内具有显著的抗肿瘤作用^[6-7]。辣椒碱不仅可以通过调控致癌物质的代谢以及致癌物与 DNA 的相互作用,从而发挥癌症化学预防作用,也可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移及抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬和介导肿瘤免疫等方式进而发挥抗肿瘤作用^[8-10]。但辣椒碱的细胞毒性作用仅存在于恶性肿瘤细胞,而并无证据显示辣椒碱对正常细胞有损害作用^[11-13],因此,辣椒碱可能成为一种颇具开发前景的抗肿瘤药物。本文通过检索近年来与辣椒碱相关的国内外文献,并对其进行分析、归纳、总结,从辣椒碱抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移及抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬和介导

肿瘤免疫的主要作用分子机制及靶点进行综述,为今后进一步研究及合理开发利用辣椒碱提供科学依据和理论基础。

1 抑制肿瘤细胞增殖

人类第一雄性缺失(hMOF)蛋白,也被称为 MYST1 或 KAT8,是组蛋白乙酰转移酶(HATs)家族的重要成员之一,在体内广泛存在,负责调控细胞内组蛋白的乙酰化,在多种生物学功能的调控中发挥重要作用^[14]。hMOF 在细胞内主要是特异性的催化组蛋白 H4 的第 16 位赖氨酸(H4K16)的乙酰化,细胞内 hMOF 的水平及其乙酰化酶活性的降低可引起组蛋白 H4K16 乙酰化水平降低,这与肿瘤的发生和发展密切相关^[15-16]。有报道显示,在 MGC-80 以及 SGC-7091 胃癌细胞系中,辣椒碱主要影响的表观遗传调控酶正是 hMOF,辣椒碱可以重新激活胃癌细胞中低表达的 hMOF,并提高其蛋白表达量和催化组蛋白 H4K16 乙酰基化的酶活性,从而抑制胃癌细胞的增殖^[17]。Anandakumar 等^[18]研究发现辣椒碱对苯并(a)芘诱导的实验性小鼠肺癌具有化学保护作用。另有研究发现,在食物中添加辣椒碱,能显著抑制烷化剂诱导的大鼠胃肠道肿瘤发生^[19-20]。辣椒碱治疗显示出较强地抑制 B16F10 黑色素细胞瘤生长效应,其机制可能与增强小鼠细胞免疫功能及 NK 细胞活性有关^[21]。本课题组的既往研究也发现,辣椒碱干预在体外对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖具有抑制作用,潜在机制可能与其上调细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 p21(p21)的表达水平,下调细胞中人类免疫缺陷病毒短转录诱导物连接因子-1(FBI-1)的表达水平有关^[22]。辣椒碱能降低二甲基苯蒽联合醋酸甲羟孕酮所致的树鼯乳腺肿瘤的成瘤率,并且抑制肿瘤生长。

2 阻滞肿瘤细胞增殖周期

细胞周期的阻滞是机体抑制肿瘤发生发展的重要机制,在恶性肿瘤的防治中具有非常广阔的前景。细胞周期的调控主要是通过细胞周期蛋白(Cyclin)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)的蛋白途径。Cyclin 和 CDKs 组装成有激酶活性的复合物后,促进 DNA 合成,推动细胞周期进程。而一旦 Cyclin 和/或 CDKs 受到抑制,细胞周期就会被阻滞^[23]。在人膀胱癌 5637 细胞中,辣椒碱可通过抑制细胞的 CDK2,CDK4 以及 CDK6 从而使 G₀/G₁ 期阻滞^[8]。有研究报道,辣椒碱干预人乳腺癌细胞、舌癌细胞和尿路上皮癌细胞后,也可以使细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期,进而阻止细胞的增殖^[24-26]。在鼻咽癌 NPC-TW01 细胞中,辣椒碱下调 G₁/S 特异性 Cyclin 以及 CDKs 的水平,如 Cyclin D₁, Cyclin E, CDK2, CDK4

等,使肿瘤细胞阻滞在 G₁ 期^[27]。CHANG 等^[28] 研究显示,辣椒碱干预人乳腺癌 MCF-7 细胞和 BT-20 细胞后,可以使细胞周期阻滞在 S 期。综上所述,辣椒碱可以通过调控细胞周期进而抑制肿瘤细胞生长和分化。

3 诱导肿瘤细胞凋亡

多项研究显示,辣椒碱在肺癌、乳腺癌、宫颈癌、肠癌和肝癌等恶性肿瘤中,均可诱导肿瘤细胞凋亡^[1, 5, 29]。虽然辣椒碱诱导凋亡的分子机制目前还不完全明确,但研究已证实,诱导细胞凋亡是其抗肿瘤作用的最重要机制。已有报道显示,辣椒碱参与细胞凋亡作用的分子机制包括破坏线粒体膜跨膜电位,诱导活性氧(ROS)产生和抑制信号传导及转录激活因子 3(STAT3)的激活以及与抗增殖蛋白 2(PHB2)结合,见图 1。

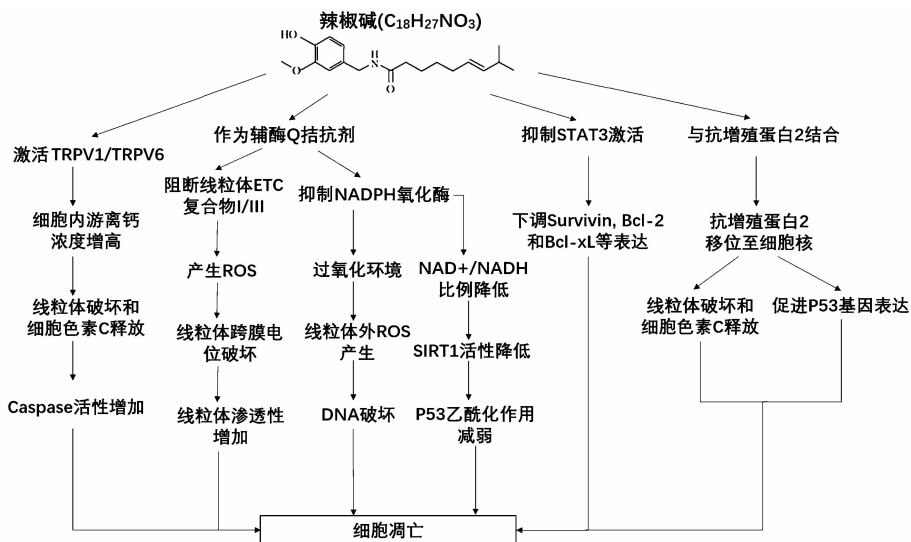


图 1 辣椒碱诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制

Fig. 1 Molecular mechanisms of capsaicin induced apoptosis in tumor cells

3.1 破坏线粒体膜跨膜电位 瞬时感受器电位离子通道 1 (TRPV1) 和瞬时感受器电位离子通道 6 (TRPV6) 均被证实在辣椒碱诱导凋亡的过程中发挥重要作用^[30],二者均属于瞬时感受器电位离子通道(TRP)家族。TRPV1 是非选择性的阳离子通道,但对钙离子的通透性更高。TRPV1 在绝大部分的肿瘤细胞中均有表达,它的激活可导致细胞质中游离钙浓度升高,而辣椒碱正是 TRPV1 的激动剂。Caprodossi 等^[30] 研究发现,辣椒碱干预能诱导 TRPV1 缺陷的尿路上皮癌细胞产生更具侵袭性的基因表型,并抑制细胞凋亡,而生物学效应在过表达 TRPV1 后则可以逆转表现为细胞增殖受抑制,细胞侵袭性减弱以及细胞凋亡得以促进,表明在尿路上

皮癌中,辣椒碱发挥抗肿瘤作用的的分子靶点为 TRPV1。众所周知,钙超载会损伤线粒体从而诱发一系列凋亡相关的信号通路。辣椒碱激活 TRPV1 导致细胞内游离钙浓度升高是其诱导肿瘤细胞凋亡的重要机制。在尿路上皮癌细胞中,辣椒碱与 TRPV1 结合导致的游离钙浓度增高不但启动了内源性线粒体途径诱导凋亡、导致细胞色素 C(Cyt C) 释放、破坏跨膜电位和激活半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)和半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9),同时启动脂肪酸合成酶(Fas)/CD95 介导的外源性凋亡途径^[26]。在胶质瘤细胞中,辣椒碱激活 TRPV1,使钙内流增加,从而形成线粒体膜通透性转换孔(mPTP),线粒体跨膜电位遭到破坏,进而激活下游

Caspase-3, 最终使 DNA 断裂并导致细胞凋亡^[31]。在小细胞肺癌以及胃癌细胞中, 辣椒碱可激活 TRPV6, 导致细胞内钙浓度增加, 线粒体完整性被破坏, 从而促进细胞凋亡^[32-33]。与此相似的是, 李华洋等^[34]研究发现, 辣椒碱显著降低线粒体膜电位并促进 Cyt C 由线粒体释放至胞浆及降低线粒体内 Cyt C 的表达, 进而诱导大细胞肺癌 NCI-H460 细胞凋亡。

3.2 诱导细胞内活性氧的产生 ROS 在细胞生物学功能中发挥着复杂的作用。低浓度的 ROS 参与细胞增殖、迁移、分化等生物学功能, 而较高浓度的 ROS 会导致不可修复的细胞损伤, 致使细胞衰老和诱导细胞凋亡^[35]。ROS 的产生是辣椒碱诱导细胞凋亡另一重要的机制。大量研究结果证实, 辣椒碱作用于肿瘤细胞可产生高浓度的细胞内 ROS, 从而诱导肿瘤细胞凋亡^[36]。还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶是电子传递链 (ETC) 复合物 I 的组成部分^[37]。辣椒碱可竞争性的与线粒体 ETC 复合物 I 上 NADPH 氧化酶的辅酶 Q 结合位点结合, 抑制 NADPH 氧化酶的活性, 进而破坏线粒体跨膜电位, 致使线粒体渗透性增强, 最终导致 Cyt C 的释放及凋亡路径的启动^[1, 38]。Pramanik 等^[11]研究显示, 复合物 III 也参与辣椒碱诱导的细胞凋亡, 在胰腺癌 BxPC-3 和 AsPC-1 细胞系中, 辣椒碱可同时降低 ETC 复合物 I 和复合物 III 的活性, 导致 ROS 的产生, 从而引起线粒体跨膜电位的破坏、线粒体通透性的增加和 Cyt C 的产生, 最终导致细胞凋亡^[11]。细胞膜上的 NADH 氧化还原酶可以通过辅酶 Q 将电子从细胞质的 NADH 传递到细胞外的电子受体, 进而通过平衡恰当的 $NAD^+/NADH$ 比例而控制细胞生长和增殖^[39]。辣椒碱是辅酶 Q 拮抗剂, 可以抑制细胞膜上 NADH 氧化还原酶中正常的电子传递而产生过量的 ROS, 而 ROS 的产生和线粒体跨膜电位的破坏均可导致细胞核中 DNA 的破坏和丢失, 从而导致细胞凋亡^[40-41]。另有报道显示, 辣椒碱还可以抑制宫颈癌、卵巢癌和白血病等多种肿瘤细胞膜上的 NADH 氧化酶活性, 从而导致线粒体外产生 ROS, 进而诱导细胞凋亡^[42]。

多项研究表明, 辣椒碱引起细胞内钙浓度的持续性增高和 ROS 的产生, 可导致 mPTP 的形成, 引起线粒体的渗透性增高和线粒体基质的肿胀, 以及线粒体外膜断裂, 从而导致大量的前凋亡蛋白从线粒体内释放到细胞质内^[43-44]。这些前凋亡蛋白分为两类, 一类包含线粒体膜间蛋白凋亡诱导因子

(AIF) 和核酸内切酶 G (Endo G), 通过凋亡蛋白酶依赖途径诱导细胞凋亡; 另一类包括 Cyt C 和激活的凋亡蛋白酶。Cyt C 诱导凋亡蛋白酶激活因子 (Apaf-1) 寡聚化并激活 Caspase-9。激活的 Cyt C, Apaf-1, Caspase-9 形成凋亡复合体, 最终激活 Caspase-3, 从而导致细胞核碎裂^[45]。XIE 等^[46]在胶质瘤细胞中进一步证实, 辣椒碱通过诱导产生 ROS, 导致 mPTP 形成和线粒体膜电位的破坏, 并导致 Caspase-9, Caspase-3 的活化, 进而诱导细胞凋亡。

3.3 抑制 STAT3 的激活以及与 PHB2 结合 STAT3 的激活在肿瘤细胞的增殖、转化等方面具有重要作用。有报道显示, 辣椒碱可以抑制多发性骨髓瘤细胞中 STAT3 的激活, 并且下调 STAT3 下游与抑制细胞凋亡相关蛋白 (如 Survivin, Bcl-2, Bcl-xL) 的表达, 进而介导细胞凋亡^[47]。CHEN 等^[48]研究发现, 辣椒碱通过调控 ROS 信号通路增强 STAT3 的磷酸化从而诱导的肝癌细胞凋亡。沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 (SIRT1) 属于去乙酰化酶蛋白家族, SIRT1 对 p53 的去乙酰化是凋亡的主要调控因子^[49]。在肺癌细胞系和膀胱癌细胞系中, 辣椒碱通过抑制 NADH 氧化酶降低细胞内 $NAD^+/NADH$ 比例, 从而减弱 NAD^+ 依赖的 SIRT1 活性和 p53 的乙酰化作用, 最终触发细胞凋亡^[50-51]。Kuramori 等^[52]研究显示, 在白血病细胞中, 辣椒碱可以与线粒体内膜的 PHB2 结合诱导其移位, 导致线粒体破坏和 Cyt C 释放, 诱导细胞凋亡, 并且 PHB2 移位至细胞核可以促进 p53 基因表达, 进一步诱发细胞凋亡。

4 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

基质金属蛋白酶 (MMPs) 可以降解细胞外的基质成分, 参与肿瘤侵袭与转移, 尤其是基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)^[53]。有研究显示, 抑制 c-Src 激酶活性可抑制胃癌 BGC-823 细胞侵袭和转移, 同时使 MMP-2 和 MMP-9 活性降低^[54]。辣椒碱可以通过 AMPK/SIRT1 和 AMPK/ $I\kappa B\alpha$ 信号通路抑制核转录因子- κB (NF- κB) 磷酸化从而降低 MMP-2, MMP-9 的表达, 显著抑制胆管癌 HuCCT1 细胞的侵袭和转移^[55]。LI 等^[56]研究显示, 在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中, c-Src 通过激活 Akt 通路上调 MMP-2, MMP-9 的表达以促进细胞侵袭和转移。李伯和等^[7]的研究发现, 经辣椒碱干预的 MDA-MB-231 细胞, c-Src, 黏着斑激酶 (FAK) 和桩蛋白 (Paxillin) 的磷酸化水平均显著下降, MMP-2 和 MMP-9 的表达受抑制, 提示辣椒碱可能通过抑制 c-Src/FAK/Paxillin 通路和抑制 MMPs 的表达, 进而

抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。在膀胱癌细胞系中,辣椒碱通过抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)的活性而降低 Paxillin 蛋白和 FAK 磷酸化水平,最终可导致膀胱癌细胞的侵袭和转移受到抑制^[51]。在前列腺腺癌的转基因小鼠模型上,辣椒碱干预显示出能显著降低肿瘤转移负荷,并且与细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 p27 的表达降低有关^[57]。在甲状腺乳头状癌 BCPAP 细胞中,辣椒碱通过激活 TRPV1 而下调 MMP-2, MMP-9 的表达,从而抑制肿瘤细胞的黏附能力进而抑制肿瘤的侵袭和转移^[58]。另有研究显示,辣椒碱可以抑制上皮间充质转化(EMT),从而抑制肿瘤的转移^[58-59]。任公平等^[60]研究发现辣椒碱上调 E-钙黏蛋白(E-Cadherin)的表达,下调锌指转录因子 Snail 的表达,从而抑制肺癌 NCI-H460 细胞的侵袭能力。本课题组既往的研究结果显示,辣椒碱干预对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭具有抑制作用,可能与其上调肝癌 SMMC-7721 细胞中 E-cadherin 的表达,下调肝癌 SMMC-7721 细胞中波形蛋白(Vimentin), MMP-2, MMP-9 蛋白的表达有关^[61]。既往研究显示, SIRT1 上调可促进肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[62]。在膀胱癌以及胆管癌细胞中,辣椒碱可抑制 SIRT1 的表达从而抑制细胞的迁移、侵袭和转移^[51, 55]。

5 抑制肿瘤血管生成

新生血管生成是肿瘤生长和转移的重要条件。在体内外实验中,辣椒碱均显示通过抑制血管生成的信号通路,进而抑制肿瘤血管生成,辣椒碱可通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),蛋白激酶 B 以及 FAK 的活性,从而在抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的内皮细胞的增殖、迁移和血管管腔的形成^[63]。Chakraborty 等^[64]在非小细胞肺癌细胞实验中发现,辣椒碱可减少 VEGF 的关键转录因子缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达。给 Lewis 肺癌小鼠辣椒碱处理,其肿瘤的生长和血管生成受到明显地抑制,并且伴随着 HIF-1 α 和 VEGF 的表达下调^[34]。

6 辣椒碱与自噬

研究表明,针对自噬机制的研究和治疗是对耐药肿瘤细胞一种新的抗肿瘤治疗方法^[65]。STAT3 在凋亡、自噬和转移等诸多生物学行为中发挥关键作用。辣椒碱在诱导肿瘤凋亡的同时,也可以诱导自噬^[66-67]。前述诸多研究结果已经证实辣椒碱可以诱导 ROS 的产生。而有研究显示,辣椒碱诱导产生的 ROS 可以增强 STAT3 的表达,辣椒碱通

过 ROS/STAT3 途径能进一步诱导自噬,自噬则可能使肝癌 HepG2 细胞得以残存,抑制 ROS/STAT3 依赖性自噬可增强辣椒碱诱导的细胞凋亡^[48]。与此相似的是,刘亚萍等^[68]研究发现,抑制自噬能够促进第二个线粒体衍生的半胱天冬蛋白酶激活因子(Smac)释放到细胞质中,从而激活 Caspase-3 以增强辣椒碱诱导胶质瘤 U251 细胞凋亡。LIN 等^[27]在鼻咽癌 TW01 细胞实验研究中发现,辣椒碱通过第三类 PI3K/Beclin-1/Bcl-2 信号通路诱导自噬。经过辣椒碱处理的胆管癌细胞,自噬受到抑制,细胞凋亡得以促进,对常规化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)的敏感性显著增强,PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白 Akt(S473)和 S6(235/236)的磷酸化水平升高,提示辣椒碱可通过促进细胞凋亡和抑制细胞自噬显著提高胆管癌细胞对常规化疗药物 5-FU 的敏感性,其机制可能与其激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关^[69]。Amantini 等^[70]研究结果也证实,辣椒碱可以诱导膀胱癌细胞自噬,而抑制自噬可以增强辣椒碱所导致的细胞凋亡。在恶性肿瘤中抑癌基因 p53 突变常见,约有 55% 的恶性肿瘤由于 p53 点突变而导致野生型 p53 功能丧失^[71]。p53 突变不但会影响抑癌基因的功能,甚至会获得致癌的作用^[72]。而 Garufi 等^[73]的研究结果证实,辣椒碱可以通过诱导自噬减少突变的 p53 的水平,并重新激活携带突变型 p53 细胞的野生型 p53 的水平,从而诱导细胞凋亡。

7 辣椒碱与肿瘤免疫

研究表明,辣椒碱可作为免疫调节剂增强免疫细胞的抗肿瘤活性^[10]。自然杀伤细胞(NK)是固有免疫效应细胞,具有强大的细胞毒性,无需抗原预致敏即可被肿瘤细胞表面的配体激活并具有广泛识别和杀伤各类肿瘤细胞的功能^[74]。 $\gamma\delta$ T 细胞是执行固有免疫功能的 T 细胞,其 T 细胞抗原受体(TCR)由 γ 和 δ 链组成,不需要特异性抗原刺激,便可快速识别外源性病菌及内源应激配体,其活化后具有较强的杀伤活性,产生抗感染、抗肿瘤的作用,在肿瘤细胞免疫治疗中具有重要作用^[75]。有动物实验研究显示,辣椒碱可通过增强小鼠细胞免疫功能及 NK 细胞活性发挥抗 B16F10 黑色素细胞瘤效应^[21]。经过辣椒碱处理 $\gamma\delta$ T 细胞,增殖能力增强,杀伤裂解肿瘤靶细胞的重要物质如穿孔素、颗粒酶 B(Granzyme B), CD107a 和干扰素- γ (IFN- γ)表达增加,其对骨肉瘤 HOS 细胞的体外杀伤活性显著增强^[76]。给移植瘤小鼠瘤内注射辣椒碱,可激发 T

细胞介导的抗肿瘤免疫,抑制移植瘤的生长和进展^[77]。另有报道显示,辣椒素能诱导膀胱癌细胞及原发性渗出性淋巴瘤细胞发生免疫原性死亡^[78-79]。与此一致的是,JIN 等^[80]研究发现,辣椒碱在诱导骨肉瘤 MG-63 细胞凋亡的同时,伴随着免疫原性信号分子的产生。细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 是作为肿瘤促进因子还是肿瘤抑制因子,这取决于特定的肿瘤分子分型或者其所参与的特定信号传导途径^[81-83]。有研究显示, TNF- α 和 IL-6 在前列腺癌 PC-3 细胞中具有抑制其增殖的作用,而辣椒碱能通过促进 TNF- α 和 IL-6 的分泌进而抑制细胞增殖^[82, 84]。Bessler 等^[85]研究发现,辣椒碱可以通过调节人单核细胞与结肠癌细胞之间促炎和抗炎细胞因子的平衡,从而抑制结肠癌细胞的增殖与存活。辣椒碱还可以通过激活树突状细胞(DC)以增强免疫功能,进而诱导膀胱癌细胞凋亡^[86]。

8 结语

综上所述,辣椒碱具有良好的抗肿瘤作用,能够多途径、多方向抑制多种肿瘤的发生和发展。辣椒碱通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移及抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬和介导肿瘤免疫等多种生物学作用,从而发挥抗肿瘤作用^[87-89]。鉴于辣椒碱在体内外实验中显著的抗肿瘤效应,有望将其开发为治疗肿瘤的一种新的靶向药物。随着科学技术的进步与发展,辣椒碱的抗肿瘤机制将会被进一步揭示,以更好地应用于肿瘤的治疗。但是辣椒碱抗肿瘤作用的分子机制非常复杂,由于不同肿瘤的表型和基因型有较大的差异,本文所列出的机制体现在各个瘤种的各种细胞系中可能有较大差异,或在各个瘤种中的作用大小也有所区别,难以用统一的理论去解释每个瘤种中的分子变化。因此,未来的研究方向是更加系统全面地阐明辣椒碱抗肿瘤作用的具体机制,直至全面地应用于临床。

【参考文献】

[1] Bley K, Boorman G, Mohammad B, et al. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(6): 847-873.
[2] Caterina M J, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 487-517.

[3] Reinbach H C, Smeets A, Martinussen T, et al. Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance [J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(3): 260-265.
[4] Chapa-Oliver A M, Mejia-Teniente L. Capsaicin: from plants to a cancer-suppressing agent [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): E931.
[5] Clark R, Lee S H. Anticancer properties of capsaicin against human cancer [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 837-843.
[6] Basith S, CUI M, HONG S, et al. Harnessing the therapeutic potential of capsaicin and its analogues in pain and other diseases [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): E966.
[7] 李伯和, 袁磊. 辣椒碱对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移和侵袭的抑制作用及其机制 [J]. *生理学报*, 2017, 69(2): 183-188.
[8] CHEN D, YANG Z, WANG Y, et al. Capsaicin induces cycle arrest by inhibiting cyclin-dependent-kinase in bladder carcinoma cells [J]. *Int J Urol*, 2012, 19(7): 662-668.
[9] ZHENG L, CHEN J, MA Z, et al. Capsaicin causes inactivation and degradation of the androgen receptor by inducing the restoration of miR-449a in prostate cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(2): 1027-1034.
[10] Ghosh A K, Basu S. Tumor macrophages as a target for Capsaicin mediated immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2012, 324(1): 91-97.
[11] Pramanik K C, Boreddy S R, Srivastava S K. Role of mitochondrial electron transport chain complexes in capsaicin mediated oxidative stress leading to apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20151.
[12] ZHANG R, Humphreys I, Sahu R P, et al. *In vitro* and *in vivo* induction of apoptosis by capsaicin in pancreatic cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial death pathway [J]. *Apoptosis*, 2008, 13(12): 1465-1478.
[13] Mori A, Lehmann S, O'Kelly J, et al. Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 3222-3229.
[14] Fullgrave J, Lynch-Day M A, Heldring N, et al. Corrigendum: the histone H4 lysine 16 acetyltransferase hMOF regulates the outcome of autophagy [J]. *Nature*, 2017, 543(7647): 742.
[15] Pfister S, Rea S, Taipale M, et al. The histone

- acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(6): 1207-1213.
- [16] WANG Y, ZHANG R, WU D, et al. Epigenetic change in kidney tumor; downregulation of histone acetyltransferase MYST1 in human renal cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 8.
- [17] WANG F, ZHAO J, LIU D, et al. Capsaicin reactivates hMOF in gastric cancer cells and induces cell growth inhibition [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(11): 1117-1125.
- [18] Anandakumar P, Kamaraj S, Ramakrishnan G, et al. Chemopreventive task of capsaicin against benzo(a) pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104(5): 360-365.
- [19] Yoshitani S I, Tanaka T, Kohno H, et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by dietary capsaicin and rotenone [J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(5): 929-939.
- [20] Kim J M, Kim J D, YU R, et al. Effects of capsaicin on induction of c-jun proto-oncogene expression in Fisher-344 rats by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine [J]. *Cancer Lett*, 1999, 142(2): 155-160.
- [21] 张鹏程, 陈美周, 余方流, 等. 辣椒素对小鼠 B16F10 黑色素瘤抑制效应研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(14): 1096-1099.
- [22] 陈茂剑, 杨伟萍, 覃庆洪, 等. 辣椒碱对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及 p21 和 FBI-1 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(22): 102-106.
- [23] Oyagbemi A A, Saba A B, Azeez O I. Capsaicin: a novel chemopreventive molecule and its underlying molecular mechanisms of action [J]. *Indian J Cancer*, 2010, 47(1): 53-58.
- [24] Thoennissen N H, O'Kelly J, Lu D, et al. Capsaicin causes cell-cycle arrest and apoptosis in ER-positive and-negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway [J]. *Oncogene*, 2009, 29(2): 285-296.
- [25] Ip S W, LAN S H, HUANG A C, et al. Capsaicin induces apoptosis in SCC-4 human tongue cancer cells through mitochondria-dependent and-independent pathways [J]. *Environ Toxicol*, 2012, 27(6): 332-341.
- [26] Amantini C, Ballarini P, Caprodossi S, et al. Triggering of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) by capsaicin induces Fas/CD95-mediated apoptosis of urothelial cancer cells in an ATM-dependent manner [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(8): 1320-1329.
- [27] LIN Y T, WANG H C, Hsu Y C, et al. Capsaicin induces autophagy and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells by downregulating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): E1343.
- [28] CHANG H C, CHEN S T, Chien S Y, et al. Capsaicin may induce breast cancer cell death through apoptosis-inducing factor involving mitochondrial dysfunction [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30(10): 1657-1665.
- [29] 徐妍, 刘建华. 辣椒碱对宫颈癌细胞 HeLa 和 C-33A 的抗肿瘤活性 [J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(7): 502-505.
- [30] Caprodossi S, Amantini C, Nabissi M, et al. Capsaicin promotes a more aggressive gene expression phenotype and invasiveness in null-TRPV1 urothelial cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(5): 686-694.
- [31] Amantini C, Mosca M, Nabissi M, et al. Capsaicin-induced apoptosis of glioma cells is mediated by TRPV1 vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation [J]. *J Neurochem*, 2007, 102(3): 977-990.
- [32] Lau J K, Brown K C, Dom A M, et al. Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(8): 1190-1201.
- [33] Chow J, Norng M, ZHANG J, et al. TRPV6 mediates capsaicin-induced apoptosis in gastric cancer cells-mechanisms behind a possible new "hot" cancer treatment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(4): 565-576.
- [34] 李华洋, 许婧, 任公平, 等. 辣椒素抑制 Lewis 肺癌小鼠血管生成的实验研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(29): 6-10.
- [35] Rodenak-Kladniew B, Castro A, Starkel P, et al. Linalool induces cell cycle arrest and apoptosis in HepG2 cells through oxidative stress generation and modulation of Ras/MAPK and Akt/mTOR pathways [J]. *Life Sci*, 2018, 199: 48-59.
- [36] Hail N J, Lotan R. Cancer chemoprevention and mitochondria: targeting apoptosis in transformed cells via the disruption of mitochondrial bioenergetics/redox state [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(1): 49-67.
- [37] Kamata T. Roles of Nox1 and other Nox isoforms in cancer development [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(8): 1382-1388.

- [38] Hail N Jr, Lotan R. Examining the role of mitochondrial respiration in vanilloid-induced apoptosis [J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(17): 1281-1292.
- [39] Crane F L, Sun I L, Crowe R A, et al. Coenzyme Q10, plasma membrane oxidase and growth control [J]. Mol Aspects Med, 1994, 15(Suppl): 1-11.
- [40] Surh Y J. More than spice: capsaicin in hot chili peppers makes tumor cells commit suicide [J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(17): 1263-1265.
- [41] Macho A, Blazquez M V, Navas P, et al. Induction of apoptosis by vanilloid compounds does not require de novo gene transcription and activator protein 1 activity [J]. Cell Growth Differ, 1998, 9(3): 277-286.
- [42] Morre D J, Chueh P J, Morre D M. Capsaicin inhibits preferentially the NADH oxidase and growth of transformed cells in culture [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(6): 1831-1835.
- [43] Halestrap A P. What is the mitochondrial permeability transition pore? [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(6): 821-831.
- [44] Kinnally K W, Peixoto P M, Ryu S Y, et al. Is mPTP the gatekeeper for necrosis, apoptosis, or both? [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(4): 616-622.
- [45] Jeong S Y, Seol D W. The role of mitochondria in apoptosis [J]. BMB Rep, 2008, 41(1): 11-22.
- [46] XIE L, XIANG G H, TANG T, et al. Capsaicin and dihydrocapsaicin induce apoptosis in human glioma cells via ROS and Ca²⁺ mediated mitochondrial pathway [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5): 4198-4208.
- [47] Bhutani M, Pathak A K, Nair A S, et al. Capsaicin is a novel blocker of constitutive and interleukin-6-inducible STAT3 activation [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(10): 3024-3032.
- [48] CHEN X, TAN M, XIE Z, et al. Inhibiting ROS-STAT3-dependent autophagy enhanced capsaicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Free Radic Res, 2016, 50(7): 744-755.
- [49] Vaziri H, Dessain S K, Ng Eaton E, et al. hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase [J]. Cell, 2001, 107(2): 149-159.
- [50] Lee Y H, CHEN H Y, SU L J, et al. Sirtuin 1 (SIRT1) deacetylase activity and NAD(+) /NADH ratio are imperative for capsaicin-mediated programmed cell death [J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(33): 7361-7370.
- [51] LIN M H, Lee Y H, CHENG H L, et al. Capsaicin inhibits multiple bladder cancer cell phenotypes by inhibiting tumor-associated NADH oxidase (tNOX) and Sirtuin1 (SIRT1) [J]. Molecules, 2016, 21(7): E849.
- [52] Kuramori C, Azuma M, Kume K, et al. Capsaicin binds to prohibitin 2 and displaces it from the mitochondria to the nucleus [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(2): 519-525.
- [53] 黎进, 马炬明. 基质金属蛋白酶-2、9 在胃癌中的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(5): 403-407.
- [54] YANG Y, BAI Z G, YIN J, et al. Role of c-Src activity in the regulation of gastric cancer cell migration [J]. Oncol Rep, 2014, 32(1): 45-49.
- [55] Lee G R, Jang S H, Kim C J, et al. Capsaicin suppresses the migration of cholangiocarcinoma cells by down-regulating matrix metalloproteinase-9 expression via the AMPK-NF-kappaB signaling pathway [J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31(8): 897-907.
- [56] LI H, HUANG F, FAN L, et al. Phosphatidylethanolamine-binding protein 4 is associated with breast cancer metastasis through Src-mediated Akt tyrosine phosphorylation [J]. Oncogene, 2014, 33(37): 4589-4598.
- [57] Venier N A, Yamamoto T, Sugar L M, et al. Capsaicin reduces the metastatic burden in the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model [J]. Prostate, 2015, 75(12): 1300-1311.
- [58] XU S, ZHANG L, CHENG X, et al. Capsaicin inhibits the metastasis of human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells through the modulation of the TRPV1 channel [J]. Food Funct, 2018, 9(1): 344-354.
- [59] Nieto M A, HUANG R Y, Jackson R A, et al. Emt: 2016 [J]. Cell, 2016, 166(1): 21-45.
- [60] 任公平, 吕正鑫, 刘宏扬, 等. 辣椒素对人大细胞肺癌 NCI-H460 细胞侵袭能力及 E-钙黏蛋白、Snail 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(8): 55-58.
- [61] 肖潺潺, 陈茂剑, 梅凡彪, 等. 辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 124-129.
- [62] LU J, ZHANG M, HUANG Z, et al. SIRT1 in B[a]P-induced lung tumorigenesis [J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 27113-27129.
- [63] Min J K, Han K Y, Kim E C, et al. Capsaicin inhibits *in vitro* and *in vivo* angiogenesis [J]. Cancer Res, 2004, 64(2): 644-651.
- [64] Chakraborty S, Adhikary A, Mazumdar M, et al. Capsaicin-induced activation of p53-SMAR1 autoregulatory loop down-regulates VEGF in non-small cell lung cancer to restrain angiogenesis [J]. PLoS One,

- 2014, 9(6): e99743.
- [65] 雷思雨, 陈曼曼, 陈斌, 等. 细胞自噬与肿瘤微环境的关系研究进展 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(7): 979-981.
- [66] FENG Y, KE C, TANG Q, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1088.
- [67] Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon H U, et al. Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them [J]. Cell Death Differ, 2009, 16(7): 966-975.
- [68] 刘亚萍, 董富兴, 柴祥, 等. 自噬参与辣椒素对U251胶质瘤细胞凋亡的影响 [J]. 解剖学杂志, 2015, 38(1): 3-7.
- [69] 郑启忠, 申九妹, 熊共鹏, 等. 辣椒素提高胆管癌细胞对5-氟尿嘧啶的敏感性 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(22): 3714-3718.
- [70] Amantini C, Morelli M B, Nabissi M, et al. Capsaicin triggers autophagic cell survival which drives epithelial mesenchymal transition and chemoresistance in bladder cancer cells in an Hedgehog-dependent manner [J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 50180-50194.
- [71] Freed-Pastor W A, Prives C. Mutant p53: one name, many proteins [J]. Genes Dev, 2012, 26(12): 1268-1286.
- [72] Cordani M, Pacchiana R, Butera G, et al. Mutant p53 proteins alter cancer cell secretome and tumour microenvironment: involvement in cancer invasion and metastasis [J]. Cancer Lett, 2016, 376(2): 303-309.
- [73] Garufi A, Pistrutto G, Cirone M, et al. Reactivation of mutant p53 by capsaicin, the major constituent of peppers [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 136.
- [74] Oyer J L, Gitto S B. PD-L1 blockade enhances anti-tumor efficacy of NK cells [J]. 2018, 7(11): e1509819.
- [75] Fisher J, Anderson J. Engineering approaches in human gamma delta T cells for cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1409.
- [76] 冯晖, 郭开今, 冯虎, 等. 辣椒素对人 $\gamma\delta$ T细胞杀伤人骨肉瘤HOS细胞的影响 [J]. 现代免疫学, 2016, 36(4): 314-318.
- [77] Beltran J, Ghosh A K, Basu S. Immunotherapy of tumors with neuroimmune ligand capsaicin [J]. J Immunol, 2007, 178(5): 3260-3264.
- [78] Granato M, Gilardini Montani M S, Filardi M, et al. Capsaicin triggers immunogenic PEL cell death, stimulates DCs and reverts PEL-induced immune suppression [J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 29543-29554.
- [79] D'Eliseo D, Manzi L, Velotti F. Capsaicin as an inducer of damage-associated molecular patterns (DAMPs) of immunogenic cell death (ICD) in human bladder cancer cells [J]. Cell Stress Chaperones, 2013, 18(6): 801-808.
- [80] JIN T, WU H, WANG Y, et al. Capsaicin induces immunogenic cell death in human osteosarcoma cells [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 765-770.
- [81] LIU X H, Kirschenbaum A, LU M, et al. Prostaglandin E(2) stimulates prostatic intraepithelial neoplasia cell growth through activation of the interleukin-6/GP130/STAT-3 signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 290(1): 249-255.
- [82] Malagarie-Cazenave S, Olea-Herrero N, Vara D, et al. The vanilloid capsaicin induces IL-6 secretion in prostate PC-3 cancer cells [J]. Cytokine, 2011, 54(3): 330-337.
- [83] Balkwill F, Joffroy C. TNF: a tumor-suppressing factor or a tumor-promoting factor? [J]. Future Oncol, 2010, 6(12): 1833-1836.
- [84] YU R, Mandlikar S, Ruben S, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in androgen-independent prostate cancer cells [J]. Cancer Res, 2000, 60(9): 2384-2389.
- [85] Bessler H, Djaldetti M. Capsaicin modulates the immune cross talk between human mononuclears and cells from two colon carcinoma lines [J]. Nutr Cancer, 2017, 69(1): 14-20.
- [86] Gilardini Montani M S, D'Eliseo D, Cirone M, et al. Capsaicin-mediated apoptosis of human bladder cancer cells activates dendritic cells via CD91 [J]. Nutrition, 2015, 31(4): 578-581.
- [87] 陈茂剑, 蒋玮, 毛岸云, 等. 辣椒碱对乳腺癌MDA-MB-231细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 82-88.
- [88] 肖潺潺, 陈茂剑, 梅凡彪, 等. 辣椒碱对肝癌SMMC-7721细胞增殖及HMGB1, IL-6表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 89-93.
- [89] 毛岸云, 陈茂剑, 覃庆洪, 等. 辣椒碱通过下调SIRT1表达抑制乳腺癌MCF-7细胞的迁移和侵袭 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 94-99.

[责任编辑 张丰丰]