

盐酸石蒜碱的药理作用研究进展

高 珊, 金成浩*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院, 黑龙江 大庆

收稿日期: 2023年3月6日; 录用日期: 2023年3月26日; 发布日期: 2023年4月7日

摘 要

中草药石蒜是石蒜科、石蒜属植物, 具有解毒、祛痰、利尿、催吐及杀虫等功效。盐酸石蒜碱是一种从石蒜的鳞茎中提取的生物碱。研究表明, 盐酸石蒜碱具有抗真菌、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性。本文将盐酸石蒜碱的药理作用及其机制的相关研究进行系统总结, 以期为进一步研究与应用提供基础理论依据。

关键词

盐酸石蒜碱, 药理作用, 抗真菌, 抗病毒, 抗肿瘤

Advances in Pharmacological Effects of Lycorine Hydrochloride

Shan Gao, Chenghao Jin*

College of Life Science and Biotechnology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing Heilongjiang

Received: Mar. 6th, 2023; accepted: Mar. 26th, 2023; published: Apr. 7th, 2023

Abstract

Lycoris is a Chinese herbal medicine, lycoris family, lycoris plants, with detoxification, expectorant, diuretic, emetic, insecticidal and other effects. Lycorine hydrochloride is an alkaloid extracted from the bulb of lycoris. Studies have shown that lycorine hydrochloride has many pharmacological activities such as antifungal, antiviral and antitumor. In this paper, the pharmacological effects and related mechanism of lycorine hydrochloride were systematically summarized in order to provide basic theoretical reference for further research of lycorine hydrochloride.

*通讯作者。

Keywords

Lycorine Hydrochloride, Pharmacological Effect, Anti-Fungal, Anti-Viral, Anti-Tumor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

石蒜又名彼岸花、龙爪花、蟑螂花及红花石蒜等, 是石蒜科石蒜属植物, 广泛分布于我国山东、河南及安徽等地区[1]。石蒜最早记载于药典《图经本草》, 具有催吐祛痰、利水消肿及解毒散结等功效[2]。盐酸石蒜碱(lycorine hydrochloride)是从石蒜科植物中提取的一种异喹啉类生物碱, 呈无色棱柱状晶体[3], 分子式为 $C_{16}H_{18}ClNO_4$, 其熔点与沸点分别为 $206^{\circ}C$ 、 $477^{\circ}C$, 具有抗真菌、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性[4] [5] [6]。本文将近几年盐酸石蒜碱的药理作用研究进展进行综述, 以期为盐酸石蒜碱的进一步研究以及更广泛的应用提供理论基础及参考依据。

2. 盐酸石蒜碱的抗真菌作用

白色念珠菌是自然界广泛存在的一种机会致病菌, 可导致人体免疫力下降或菌群失调, 产生阴道炎、肺炎、肠炎、脑膜炎及心内膜炎等多种炎症反应[7]。Yang [4]等通过抗真菌药敏实验检测盐酸石蒜碱对白色念珠菌 SC5314 与 ATCC10231 的最小抑制浓度(MIC)和最低杀真菌浓度(MFC)。结果发现, 盐酸石蒜碱处理组 SC5314 与 ATCC10231 的 MIC 均为 $64 \mu M$, 而 MFC 高于 $256 \mu M$, $MFC/MIC \geq 4$ 。进一步通过细胞活性测定实验(XTT 法), 检测盐酸石蒜碱对微孔聚苯乙烯生物膜包被的白色念珠菌代谢活力的影响, 并使用共聚焦显微镜记录白色念珠菌生物膜的 3D 结构。结果发现, 白色念珠菌经盐酸石蒜碱($16\sim 64 \mu M$)处理后, 对生物膜表面的黏附作用显著降低, 同时随着盐酸石蒜碱处理浓度的不断增加, 白色念珠菌的菌丝与细胞总数均减少。

真菌病原体会对水果造成严重的采后病害, 在运输和储存中造成非常大的经济损失, 其中最常见的是灰霉病菌。Zhao [8]等将不同浓度的石蒜碱加入马铃薯葡萄糖(PDA)琼脂培养基中, 检测石蒜碱对灰霉病菌孢子萌发、芽管伸长及菌丝生长的影响。结果发现, 石蒜碱可显著抑制灰霉病菌孢子萌发与菌丝的扩散。进一步用手术刀在苹果的赤道处切口(3 mm 宽, 4 mm 深), 将 $5 \mu L$ 灰霉病菌孢子悬液滴入创面, 风干 1 小时后将不同浓度的石蒜碱滴入创面。将处理后的苹果置于潮湿环境中室温保存, 分别于 2、3、4 天记录病变直径。结果发现, 与对照组相比石蒜碱组果实病害率明显降低, 且病害直径随着石蒜碱浓度的增加而减小。这些研究表明, 盐酸石蒜碱具有良好的抑制和杀伤真菌的作用。

3. 盐酸石蒜碱的抗病毒作用

单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)具有很强的传染性, 根据血清型可分为 HSV-1 与 HSV-2, 其中 HSV-1 的感染率更高[9] [10]。蒋佩文[5]等通过 Annexin V-FITC/PI 双染实验及流式细胞术检测人胶质母细胞瘤 LN229 细胞的凋亡情况。结果发现, 与对照组相比, 盐酸石蒜碱可显著降低 HSV-1 诱导的 LN229 细胞凋亡。进一步采用病毒空斑减数实验检测加入盐酸石蒜碱后病毒空斑数目及空斑体积变化。结果发现, 盐酸石蒜碱处理后 LN229 细胞病毒空斑数目减少且体积缩小。这些结果表明, 盐酸石蒜碱具有良好的抗 HSV1 病毒作用。

手足口病是一种常见的儿童疾病, 主要由柯萨奇病毒 A16 (CVA16)引起, 可通过口口、粪口途径传播[11]。王辉强[12]等通过腹腔注射病毒液的方式构建 CVA16 感染的小鼠模型, 以死亡率、平均生存日及小鼠发病情况作为观察指标, 记录小鼠生长及死亡情况。结果发现, 与未处理组相比, 盐酸石蒜碱硫酸酯组可延缓小鼠的发病过程, 显著降低小鼠的死亡率, 延长小鼠的平均存活时间。进一步通过蛋白免疫印迹法(Western blot)与细胞病变效应(CPE)实验检测小鼠肌肉组织中病毒蛋白的表达水平及病毒滴度。结果发现, 盐酸石蒜碱硫酸酯可显著降低小鼠肌肉组织中 CVA16-VP1 蛋白的表达水平与病毒滴度。这些研究结果表明, 盐酸石蒜碱硫酸酯具有良好的抗病毒作用。

4. 盐酸石蒜碱的抗肿瘤作用

4.1. 盐酸石蒜碱的抗乳腺癌作用

据统计, 乳腺癌已成为全球发病率第一的癌症, 每年约 50 万女性死于乳腺癌, 是威胁妇女健康的主要原因[13]。Ji [6]等通过 Annexin V-FITC/PI 双染实验与流式细胞术检测加入不同浓度的盐酸石蒜碱后乳腺癌 MCF-7 细胞的凋亡情况。结果显示, 盐酸石蒜碱可诱导 MCF-7 细胞凋亡, 且呈浓度依赖性。进一步通过 Westernblot 实验检测细胞凋亡相关蛋白表达量的变化。结果显示, caspase-8 与 Bid 蛋白的表达水平随着药物浓度的增加而显著增加。石碧炜[14]等通过 MTT 实验检测石蒜碱对 MCF-7 细胞增殖的影响。结果发现, 随着药物浓度的升高细胞存活率逐渐降低。进一步通过流式细胞术检测线粒体膜电位的变化, 发现随着药物浓度的不断增加线粒体膜电位显著下降, 其最低可下降至 27.24%。以上实验结果说明, 盐酸石蒜碱可诱导乳腺癌 MCF-7 细胞发生线粒体依赖性的细胞凋亡。

4.2. 盐酸石蒜碱的抗肝癌作用

肝癌是一个全球性的健康问题, 每年造成 600 万人死亡, 在我国癌症死亡率统计中肝癌居第二位, 严重威胁着人民的身体健康和生命安全[15]。苏珊珊[16]等通过 CCK-8 实验与平板克隆形成实验检测盐酸石蒜碱对肝癌 HCCLM3 细胞增殖与细胞克隆形成的影响。结果发现, 盐酸石蒜碱可抑制 HCCLM3 细胞的增殖, 降低 HCCLM3 细胞的克隆形成数量。通过流式细胞术与 Westernblot 实验检测盐酸石蒜碱对 HCCLM3 细胞凋亡及其相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 盐酸石蒜碱可诱导 HCCLM3 细胞发生凋亡, 并显著升高 cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-9 蛋白的表达水平。通过细胞划痕与 Transwell 实验检测盐酸石蒜碱对 HCCLM3 细胞迁移与侵袭的影响。结果显示, 盐酸石蒜碱可显著降低划痕愈合率与侵袭细胞数。进一步通过 Westernblot 实验检测迁移相关蛋白 E-cadherin、N-cadherin 的表达水平。结果显示, N-cadherin 的表达水平明显降低, E-cadherin 的表达水平显著升高。综上所述, 盐酸石蒜碱可抑制 HCCLM3 细胞的增殖、克隆形成, 促进 HCCLM3 细胞凋亡, 并抑制 HCCLM3 细胞的迁移与侵袭。

4.3. 盐酸石蒜碱的抗胃癌作用

胃癌是发生于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 是临床常见的高危害性消化道疾病, 在全球癌症死亡率统计中胃癌居第三位, 预防与个体化治疗是降低胃癌死亡率的最佳选择[17]。Li [18]等通过 MTT 实验与 BrdU 染色实验检测盐酸石蒜碱对胃癌 MKN45 与 SGC-7901 细胞增殖的影响。结果发现, 用不同浓度的盐酸石蒜碱(10、20、40 μ M)处理 MKN45 与 SGC-7901 细胞 48 小时后, 盐酸石蒜碱可显著抑制 MKN45 与 SGC-7901 细胞的生长。通过流式细胞术与 TUNEL 染色检测盐酸石蒜碱对胃癌细胞凋亡的影响。结果发现, 盐酸石蒜碱可显著增加胃癌细胞的凋亡数量。进一步通过 Westernblot 实验检测细胞凋亡相关蛋白 cleaved-caspas-3、cleaved-caspas-9 及 PARP 的表达水平。结果发现, cleaved-caspas-3、cleaved-caspas-9 及 PARP 蛋白的表达水平显著升高, 且呈浓度及时间依赖性。进一步通过流式细胞术与 Westernblot 实验

检测细胞周期及其相关蛋白的表达水平。结果发现, 盐酸石蒜碱将 MKN45 与 SGC-7901 细胞周期阻滞在 S 期。采用皮下注射的方式将 SGC7901 细胞注射到 5 周龄的雌性裸鼠中, 构建胃癌异种移植肿瘤模型, 观察并记录肿瘤大小变化。结果发现, 与注射 DMSO 的小鼠相比, 注射盐酸石蒜碱的小鼠肿瘤体积明显减小。取造模小鼠胃组织, 通过免疫组织化学(IHC)染色实验检测细胞增殖相关蛋白 Ki67 的表达水平。结果发现, 胃癌组织中 Ki67 蛋白的表达水平显著降低。这些研究结果表明, 盐酸石蒜碱既可抑制 MKN45 与 SGC-7901 细胞的增殖, 还可诱导 MKN45 与 SGC-7901 细胞的凋亡。

4.4. 盐酸石蒜碱的抗直肠癌作用

结直肠癌是世界第四大致命癌症, 每年有近 90 万人死于结直肠癌。其诱发因素复杂多变, 如缺乏锻炼、肥胖及吸烟等都会增加患结直肠癌的风险[19]。周晓华[20]等通过 MTT 法和平板克隆形成实验检测盐酸石蒜碱对结直肠癌细胞 SW620 的增殖与克隆形成情况的影响。结果发现, 盐酸石蒜碱组细胞增殖抑制率显著升高, 细胞克隆形成数明显减少。通过流式细胞术与 Westernblot 实验检测盐酸石蒜碱对 SW620 细胞凋亡的影响。结果发现, 与对照组相比盐酸石蒜碱加药组凋亡细胞数明显增多, 凋亡相关蛋白 cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-9 的表达水平明显升高。综上所述, 盐酸石蒜碱既可抑制 SW620 细胞的增殖与克隆形成, 还可诱导结直肠癌 SW620 细胞凋亡。

4.5. 盐酸石蒜碱的抗口腔鳞状细胞癌作用

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是发生在牙龈、硬腭及舌等口腔器官的常见恶性肿瘤, 占口腔颌面部恶性肿瘤的 90% 以上, 因发病部位血供丰富经常引起淋巴结转移[21]。Li [22]等通过 MTT 实验发现, 盐酸石蒜碱以时间与剂量依赖的方式抑制口腔鳞状细胞癌 HSC-3 细胞增殖, 其 24 小时 IC₅₀ 值为 15.65 μM, 48 小时 IC₅₀ 值为 6.23 μM。进一步通过流式细胞术检测发现, 盐酸石蒜碱将 HSC-3 细胞周期阻滞在 G0/G1 期。以上实验结果表明, 盐酸石蒜碱可能通过诱导口腔鳞状细胞癌 HSC-3 细胞发生周期阻滞, 进而抑制 HSC-3 细胞的增殖。

4.6. 盐酸石蒜碱的抗食管癌作用

食管癌是引起全球癌症死亡的第六大常见原因, 我国是食管癌高发国家, 每年新发病例约占全球的一半。大多数食管癌患者需要广泛的治疗, 包括化疗、放疗及手术切除, 晚期与转移性食管癌患者则需接受姑息性化疗[23]。彭聪[24]等通过流式细胞术检测盐酸石蒜碱对食管癌 Eca-109 细胞凋亡与周期的影响情况。结果显示, 盐酸石蒜碱促进 Eca-109 细胞的凋亡, 且诱导 Eca-109 细胞周期阻滞在 G1 期。进一步通过 Westernblot 实验检测凋亡相关蛋白 Bcl-2、Caspase-9 及周期相关蛋白 Cyclin D1 的表达水平。结果显示, Bcl-2、Caspase-9 及 Cyclin D1 的表达水平均显著降低。这些研究结果表明, 盐酸石蒜碱通过诱导细胞凋亡与阻滞细胞周期发挥抗食管癌的作用。

4.7. 盐酸石蒜碱的抗卵巢癌作用

卵巢癌是全世界女性妇科癌症死亡的第二大常见原因, 其早期诊断困难, 且缺乏有效的筛查策略[25]。卵巢癌细胞具有极强的侵袭转移性, 肿瘤细胞的过度增殖与血管新生是侵袭性卵巢癌的显著特征[26], Cao [27]等通过 Alamar Blue 法检测盐酸石蒜碱对人卵巢癌细胞 Hey 的增殖抑制作用。结果显示, 盐酸石蒜碱可显著抑制 Hey 细胞的活力。通过流式细胞术检测发现盐酸石蒜碱能有效抑制 Hey 细胞的有丝分裂增殖, 使细胞周期阻滞在 G2/M 期。此外, 构建高侵袭性卵巢癌 Hey 细胞裸鼠模型后, 每日注射盐酸石蒜碱并记录小鼠重量、肿瘤体积及切除的肿瘤重量。结果显示, 与对照组相比, 盐酸石蒜碱组小鼠肿瘤体积明显减小。进一步通过免疫荧光实验检测肿瘤切片中血管标志物 VE-cadherin 与卵巢癌细胞标志物

HE4 的表达。结果发现, 盐酸石蒜碱可抑制 Hey 异种移植小鼠体内卵巢癌细胞主导的血管生成。以上研究结果表明, 盐酸石蒜碱可抑制 Hey 细胞的增殖, 阻滞 Hey 细胞周期, 并抑制 Hey 细胞侵袭。

4.8. 盐酸石蒜碱的抗黑色素瘤作用

黑色素瘤是黑色素细胞恶变而来的肿瘤, 多发生于皮肤, 各年龄段均可患病, 其具有恶性程度高、发展速度快以及预后差等特点, 被认为是最致命的皮肤癌[28]。Shi [29]等通过 MTT 实验与 EDU 染色实验检测盐酸石蒜碱对黑色素瘤 A375 与 MV3 细胞增殖的影响。结果显示, 盐酸石蒜碱可呈浓度依赖性的方式抑制 A375 与 MV3 细胞的增殖。通过流式细胞术检测盐酸石蒜碱对 A375 与 MV3 细胞周期进程的影响。结果显示, 盐酸石蒜碱可将 A375 与 MV3 细胞周期阻滞在 S 期。进一步通过细胞划痕与 Transwell 实验检测盐酸石蒜碱对 A375 与 MV3 细胞迁移与侵袭的影响。结果显示, 盐酸石蒜碱可显著降低划痕愈合率与侵袭细胞数。此外, 对重度免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠模型处理盐酸石蒜碱后, 观察并记录肿瘤大小变化, 发现盐酸石蒜碱能有效抑制黑色素瘤 A375 细胞的异种移植肿瘤生长与肺转移。综上所述, 盐酸石蒜碱可抑制 A375 与 MV3 细胞的增殖、迁移及侵袭能力, 诱导 A375 与 MV3 细胞发生周期阻滞。

4.9. 盐酸石蒜碱的抗甲状腺癌作用

甲状腺癌是一种常见的内分泌恶性肿瘤, 多发于头颈部[30]。其中甲状腺乳头状癌(PTC)最为常见, 约占全部甲状腺癌的 90% [31]。黄霜[32]等通过 CCK-8 实验、EDU 染色及平板集落实验检测盐酸石蒜碱对甲状腺乳头状癌 PTC-1 细胞增殖的影响。结果显示, PTC-1 细胞活力随着盐酸石蒜碱浓度的增加而显著降低且集落细胞数明显减少, EDU 染色结果也显示增殖细胞数明显下降。进一步通过流式细胞术检测线粒体膜电位、细胞周期及细胞活性氧 ROS 水平。结果显示, 盐酸石蒜碱加药组 PTC-1 细胞的线粒体数量减少、外膜缺损、嵴排列不规则、基质模糊且 JC-1 染色后线粒体膜电位降低。盐酸石蒜碱加药组细胞周期被阻滞在 S 期, ROS 水平则随着盐酸石蒜碱加药浓度的增加而显著增加。进一步通过 Western blot 实验检测加药后细胞中 MAPK 信号通路的变化。结果发现, 磷酸化后的 MAPK 蛋白 p-JNK 与 p-p38 水平呈浓度依赖性地升高, p-ERK 呈浓度依赖性地下降。而加入 ROS 抑制剂 NAC 后明显抑制盐酸石蒜碱诱导的 MAPK 通路的活化。以上结果表明, 盐酸石蒜碱可通过诱导 S 期周期阻滞抑制 PTC-1 细胞的增殖, 这可能与 ROS 水平升高而引起的 MAPK 激活有关。

5. 总结与展望

盐酸石蒜碱作为一种成分稳定的天然药物单体, 具有价廉易得、不良反应小及生物安全性好等优点。目前, 已有大量文章证明盐酸石蒜碱可通过调控多种信号通路作用于机体, 发挥抗真菌、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性。但其具体作用机制尚不够完善, 需要从分子、细胞及动物水平上开展更全面、更深入的研究, 为盐酸石蒜碱在生物医药领域中的进一步开发与应用提供理论基础。

基金项目

中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目(2020GSP16), 黑龙江省重点研发计划指导类项目(GZ20220039)。

参考文献

- [1] 林叶璠, 高聪, 张栋, 等. 石蒜属植物小鳞茎离体再生及遗传转化体系初探[J]. 分子植物育种, 2023, 2(14): 1-17.
- [2] 徐文芳, 金红花. 盐酸石蒜碱对脂肪酸诱导 H9c2 细胞炎性损伤的保护作用及其机制[J]. 中药材, 2022, 45(4): 964-967.

- [3] 梁源, 邵建民, 杨旭, 等. 石蒜碱下调 RACK1 抑制口腔鳞癌细胞增殖、凋亡[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23): 5294-5297.
- [4] Yang, L., Liu, X., Sui, Y., Ma, Z.M., Feng, X.C., Wang, F. and Ma, T.H. (2021) Corrigendum to "Lycorine Hydrochloride Inhibits the Virulence Traits of *Candida albicans*". *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 1294536. <https://doi.org/10.1155/2021/1294536>
- [5] 蒋佩文, 廖玉娇, 余欢, 等. 靶向单纯疱疹病毒 1 型活性小分子化合物的筛选及鉴定[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(3): 300-305.
- [6] Ji, Y., Yu, M., Qi, Z., et al. (2017) Study on Apoptosis Effect of Human Breast Cancer Cell MCF-7 Induced by Lycorine Hydrochloride via Death Receptor Pathway. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **25**, 633-637. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.04.036>
- [7] Pappas, P.G., Lionakis, M.S., Arendrup, M.C., Ostrosky-Zeichner, L. and Kullberg, B.J. (2018) Invasive Candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
- [8] Zhao, S., Guo, Y., Wang, Q. and An, B. (2021) Antifungal Effects of Lycorine on *Botrytis Cinerea* and Possible Mechanisms. *Biotechnology Letters*, **43**, 1503-1512. <https://doi.org/10.1007/s10529-021-03128-8>
- [9] Connolly, S.A., Jardetzky, T.S. and Longnecker, R. (2021) The Structural Basis of Herpesvirus Entry. *Nature Reviews Microbiology*, **19**, 110-121. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00448-w>
- [10] Sun, L. and Li, Q. (2012) The miRNAs of Herpes Simplex Virus (HSV). *Virologica Sinica*, **27**, 333-338. <https://doi.org/10.1007/s12250-012-3266-5>
- [11] He, M., Xu, L., Zheng, Q., et al. (2020) Identification of Antibodies with Non-Overlapping Neutralization Sites that Target Coxsackievirus A16. *Cell Host & Microbe*, **27**, 249-261. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.003>
- [12] 王辉强, 颜海燕, 李兴琼, 等. 盐酸石蒜碱硫酸酯体内抗柯萨奇病毒 A16 的药效研究[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(1): 79-84.
- [13] Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., et al. (2019) Breast Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- [14] 石碧炜. 石蒜碱对人乳腺癌细胞 MCF-7 存活率及线粒体膜电位的影响[J]. 医学综述, 2010, 16(16): 2524-2525.
- [15] Shen, C., Jiang, X., Li, M. and Luo, Y. (2023) Hepatitis Virus and Hepatocellular Carcinoma: Recent Advances. *Cancers*, **15**, Article 533. <https://doi.org/10.3390/cancers15020533>
- [16] 苏珊珊, 王怀璋, 唐玉君, 等. 盐酸石蒜碱通过 circASH2L/miR-124-3p 轴调控肝癌 HCCLM3 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(10): 969-977.
- [17] Deng, Y., Qin, H.Y., Zhou, Y.Y., et al. (2022) Artificial Intelligence Applications in Pathological Diagnosis of Gastric Cancer. *Heliyon*, **8**, e12431. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12431>
- [18] Li, C., Deng, C., Pan, G., et al. (2020) Lycorine Hydrochloride Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis through Promoting FBXW7-MCL1 Axis in Gastric Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 230. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01743-3>
- [19] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, B.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [20] 周晓华, 李合. 盐酸石蒜碱通过调控 circSEPT9/miR-654-5p 影响结直肠癌 SW620 细胞增殖及凋亡的机制[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(1): 44-49.
- [21] Bugshan, A. and Farooq, I. (2020) Oral Squamous Cell Carcinoma: Metastasis, Potentially Associated Malignant Disorders, Etiology and Recent Advancements in Diagnosis. *F1000Research*, **9**, Article ID: 229. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22941.1>
- [22] Li, M.H., Liao, X., Li, C., et al. (2021) Lycorine Hydrochloride Induces Reactive Oxygen Species-Mediated Apoptosis via the Mitochondrial Apoptotic Pathway and the JNK Signaling Pathway in the Oral Squamous Cell Carcinoma HSC-3 Cell Line. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 236. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12497>
- [23] Smyth, E.C., Lagergren, J., Fitzgerald, R.C., et al. (2017) Oesophageal Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17048. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12497>
- [24] 彭聪, 黄曦文, 李千, 等. 盐酸石蒜碱诱导人食管癌细胞 Eca-109 凋亡的分子机制[J]. 西华师范大学学报(自然科学版), 2020, 41(4): 347-351.
- [25] Matulonis, U.A., Sood, A.K., Fallowfield, L., Howitt, B.E., Sehoul, J. and Karlan, B.Y. (2016) Ovarian Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16061. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>
- [26] Lheureux, S., Braunstein, M. and Oza, A.M. (2019) Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 280-304. <https://doi.org/10.3322/caac.21559>

-
- [27] Cao, Z., Yu, D., Fu, S., *et al.* (2013) Lycorine Hydrochloride Selectively Inhibits Human Ovarian Cancer Cell Proliferation and Tumor Neovascularization with very Low Toxicity. *Toxicology Letters*, **218**, 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.01.018>
- [28] 谢超群, 苗秀明, 宋业强. 黑色素瘤的中西医研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(6): 99-102.
- [29] Shi, S., Li, C., Zhang, Y., *et al.* (2021) Lycorine Hydrochloride Inhibits Melanoma Cell Proliferation, Migration and Invasion via Down-Regulating p21^{Cip1/WAF1}. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 1391-1409.
- [30] Xing, M. (2013) Molecular Pathogenesis and Mechanisms of Thyroid Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 184-199. <https://doi.org/10.1038/nrc3431>
- [31] The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*, **159**, 676-690. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>
- [32] 黄霜, 林琳, 袁琳, 等. 盐酸石蒜碱对 TPC-1 细胞增殖和周期的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(2): 292-302.