

# Progress of Anti-Cancer Function of Solanine

Lanxiang Li<sup>1</sup>, Xingyao Xiong<sup>2,3</sup>, Qing Yang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha Hunan

<sup>2</sup>Institute of Vegetables and Flowers, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing

<sup>3</sup>Hunan Province Key Laboratory of Crop Germplasm Innovation and Utilization, Changsha Hunan

Email: 474303483@qq.com, xiongxy@hunau.net, \*qingyanghn@hunau.edu.cn

Received: Apr. 18<sup>th</sup>, 2016; accepted: May 6<sup>th</sup>, 2016; published: May 9<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

---

## Abstract

Solanine is an important glycoalkaloid, with a variety of biological effects. It plays a role in prevention and treatment of many diseases, including its anti-tumor effect. Solanine exhibits its anti-tumor effect through regulation several cellular and molecular pathways which induce cell apoptosis and autophagy, and inhibit cancer cells' migration, invasion, angiogenesis and metastasis. Therefore, anti-cancer effects of solanine and its mechanism are reviewed in this article.

## Keywords

Glycoalkaloids, Solanine, Anti-Cancer, Apoptosis

---

# 龙葵素抗肿瘤作用研究进展

李兰香<sup>1</sup>, 熊兴耀<sup>2,3</sup>, 杨青<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>湖南农业大学动物医学院, 湖南 长沙

<sup>2</sup>中国农业科学院蔬菜花卉所, 北京

<sup>3</sup>湖南省作物种质创新与资源利用重点实验室, 湖南 长沙

Email: 474303483@qq.com, xiongxy@hunau.net, \*qingyanghn@hunau.edu.cn

收稿日期: 2016年4月18日; 录用日期: 2016年5月6日; 发布日期: 2016年5月9日

---

\*通讯作者。

## 摘要

龙葵素是一种重要的糖苷生物碱，具有多种生物学作用，能对多种疾病起到防治的作用，其中包括抗肿瘤作用。龙葵素在抗肿瘤作用从细胞和分子途径诱导细胞的凋亡和自噬，使癌细胞的迁移、浸润、血管发生一起转移能力受到抑制。因此，本文就龙葵素对各种癌细胞的抑制作用及其作用机制进行了综述。

## 关键词

糖苷生物碱，龙葵素，抗肿瘤，细胞凋亡

## 1. 引言

糖苷生物碱(glycoalkaloids, GAs)是一类在许多蔬菜和植物中天然存在植物抗毒素。许多研究表明糖苷生物碱对人皮肤癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌以及直肠癌等癌细胞的生长有抑制作用[1] [2]。龙葵素，是主要的糖苷生物碱之一，又名龙葵碱、茄碱，是莨菪糖苷生物碱的生物活性成分，主要存在于马铃薯块茎和茄科植物中。近年来，龙葵素的抗肿瘤作用得到了国内外学者的广泛关注，并对其抗肿瘤作用机制开展了深入的研究。体内外研究表明它能抑制不同癌细胞的增殖，并通过不同的细胞和分子途径诱导细胞凋亡和自噬，抑制细胞的迁移和浸润、血管发生以及转移起到抗肿瘤的作用[3]-[6]。

## 2. 龙葵素抗肿瘤作用

### 2.1. 龙葵素抗胰腺癌作用

胰腺癌是最致命的癌症之一，由于缺乏早期诊断、药物抗性以及预后差等原因，目前是世界癌症死亡的第四大原因[7]。在癌症治疗过程中，除了诱导癌细胞的凋亡和坏死，抑制癌细胞增殖、浸润和转移也是至关重要的。肿瘤转移是一个高度协调过程，需要各种蛋白水解酶降解细胞外基质(ECM)和基底膜(BM)，其中基质金属蛋白酶(MMP)被认为在肿瘤细胞的迁移、组织侵袭和转移过程中发挥了主导作用[8]。

Sun 等人(2014)通过体内外研究探索了龙葵素的抗胰腺癌的作用机制：龙葵素通过依赖 caspase-3 线粒体凋亡抑制癌细胞的生长，同时通过下调 Bcl-2/Bax 的比值促进线粒体膜通透性转换孔(MPTP)的开放，使细胞色素 C 和 Smac 蛋白从线粒体中释放到胞质从而使 caspase-3 酶原转变成其活化形式；另外，它可降低细胞中参与肿瘤转移的相关蛋白质的表达，如 MMP-2 和 MMP-9 等[9]。另一项研究表明 α-龙葵素通过抑制胰腺癌细胞的增殖、血管发生以及转移对人胰腺癌有抑制作用[4]。这种作用在动物模型中得到了进一步的确认，在体内，在小鼠胰腺癌肿瘤模型中，龙葵素能减少肿瘤的大小和重量，并也能抑制 MMP-2/9、增殖细胞核抗原(PCNA)和 VEGF 的表达，同时也抑制 Wnt/b-catenin、Akt/mTOR、Stat3 和 NF-κB 等信号通路参与对胰腺癌的抑制[4]。以上这些研究表明龙葵素通过抑制癌细胞的增殖、血管发生以及转移起到抗胰腺癌作用。

### 2.2. 龙葵素抗肺癌作用

肺癌是一个全世界发生比例较高的一类恶性肿瘤[10]。在癌症的发生过程中，其发病机制非常复杂，使得癌症治疗变得非常艰巨。近年来采用潜在的传统药物来预防或治疗肺癌的研究引起了广泛的关注。miRNAs 是一类非编码的小 RNA，通过调节靶基因的表达，多种 miRNA 可以影响癌症发展的多个阶段

和细胞化学敏感性或放射敏感性[11] [12]。 $\alpha$ -龙葵素通过影响 miR-138 和 FAK 的表达抑制肺癌细胞的迁移和浸润,同时增强癌细胞的化学敏感性和放射敏感性,这提示  $\alpha$ -龙葵素/miR-138/FAK 级联可能作为一种潜在的治疗靶点[13]。龙葵素诱导多种肺癌细胞凋亡的同时,也能诱导其发生自噬而导致死亡,主要是通过激活内质网应激(ER stress)反应,并抑制 AKT/mTOR 信号通路,使细胞内活性氧(ROS)增高而诱导癌细胞发生自噬[3]。

### 2.3. 龙葵素抑制前列腺癌细胞的作用

前列腺癌是男性中最常见的肿瘤之一,虽然早期的前列腺癌可用外科手术和雄激素剥夺疗法进行治疗,但对于已发生转移的恶性激素抵抗性前列腺癌(HRPC)还没有有效疗法[14] [15]。癌症转移是一个高度协调有序过程,癌细胞从原发性肿瘤上脱离,降解局部细胞外基质(ECM),随后渗透到基底膜并进入毛细管或淋巴管,然后侵入到新的组织,最后生长形成肿瘤[16]。

$\alpha$ -龙葵素可通过抑制前列腺癌细胞的增殖、干扰其细胞周期使细胞阻滞于 S 期、诱导细胞凋亡、上调 I $\kappa$ B $\alpha$  的表达、下调 Bcl-2 而实现[17]。上皮-间质的转分化(EMT)在肿瘤转移过程中起重要作用[18] [19],EMT 使癌细胞有更强的运动和浸润能力。在 EMT 过程中,上皮标记物如 E-钙黏素表达显著降低,而间质标记物波形蛋白表达上升[20]。Shen 等人(2014)研究发现无毒剂量的  $\alpha$ -龙葵素能显著抑制前列腺癌细胞的浸润,并伴随有上皮标记物 E-cadherin 表达的升高和间质标记物波形蛋白的表达的下降,以此参与上皮-间质的转分化 (EMT) [21]。一些降解基质的蛋白酶也在肿瘤的转移过程中起着重要作用,其中基质金属蛋白酶 MMP-2/9 在肿瘤转移过程中起较核心的作用[12] [22]。龙葵素可减少前列腺癌细胞中 MMP-2/9 和细胞外 MMP 诱导剂(EMMPRIN) mRNA 水平,并升高金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1/2)的表达,它抑制了 PI3K、Akt 和 ERK 的磷酸化[21]。因此,龙葵素对抑制前列腺癌细胞的浸润可能是通过阻断 EMT 以及降低 MMPs 活性而实现。

### 2.4. 龙葵素对胃肠癌细胞的抑制作用

龙葵作用传统中药已被用于胃肠癌的治疗,肝癌细胞 Hep G2 对  $\alpha$ -龙葵素较敏感,表现为细胞发生凋亡,细胞周期紊乱, G(2)/M 期细胞消失、S 期细胞数量显著上升并伴随有 Bcl-2 蛋白表达的下降[23]。另有研究表明龙葵素使细胞发生凋亡可能通过膜电位还原而实现,膜电位还原打开离子通道使钙离子沿浓度梯度运输,导致细胞内的钙浓度升高从而启动凋亡机制[24]。另外,龙葵素对人直肠癌细胞和胃癌细胞也有抑制作用[25] [26]。龙葵素在抑制肝癌细胞的同时对正常肝细胞也有一定的抑制作用[24],对于其安全性使用还需考虑。

### 2.5. 龙葵素抑制其他癌细胞的作用

$\alpha$ -龙葵素可显著抑制体内外乳腺癌细胞的增殖,在小鼠乳腺癌肿瘤模型中,用 5 mg/kg 体重剂量的龙葵素能预防肿瘤的发生,并能显著减小肿瘤的大小和重量发挥其治疗作用,其化学保护和治疗作用机制可能是通过诱导细胞凋亡、增殖以及血管生成而实现[6]。体外研究表明龙葵素还能抑制人黑色素瘤细胞系 A2058 的增殖,并通过降低 MMP2/9 活性抑制细胞的迁移和浸润,同时也抑制 NF- $\kappa$ B 的活性、JNK 和 PI3K/Akt 信号通路实现其抗癌细胞转移作用[5]。另外,龙葵素对人宫颈癌细胞和淋巴瘤细胞也有抑制作用[3] [26]。

## 3. 结论与展望

茄科植物作为主要而廉价的低脂肪食物来源,能提供能量、蛋白质、纤维和维生素同时,也提供许多生物活性物质,其中糖苷生物碱参与对植物病原体,包括细菌、真菌和病毒等的防御。龙葵素作为一

种重要的糖苷生物碱,从多个层面、多个环节、通过多个信号途径抑制肿瘤细胞的生长、迁移、浸润和转移。然而龙葵素在抑制肿瘤细胞的同时,对正常细胞也有一定的毒性作用。因此,在使用过程中,对龙葵素量的控制是一个重要的考虑因素。目前,龙葵素的抗癌作用主要限于体外细胞研究,相关实验动物的研究开展甚少,因此还需更多的关注其临床应用。相信加强对中草药抗癌有效成分药物筛选和利用,建立更为合理的实验模型,将有利于更深入的研究植物提取物抗肿瘤作用机制,以期筛选出高效低毒的抗肿瘤新药。

## 基金项目

“国家自然科学基金”(31371683)和“作物种质创新与资源利用重点实验室科学基金项目”(12KFXM02)。

## 参考文献 (References)

- [1] Kuo, K.W., Hsu, S.H., Li, Y.P., Lin, W.L., Liu, L.F., Chang, L.C., Lin, C.C., Lin, C.N. and Sheu, H.M. (2000) Anti-cancer Activity Evaluation of the Solanum Glycoalkaloid Solamargine. Triggering Apoptosis in Human Hepatoma Cells. *Biochemical Pharmacology*, **60**, 1865-1873. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00506-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00506-2)
- [2] Friedman, M. (2015) Chemistry and Anticarcinogenic Mechanisms of Glycoalkaloids Produced by Eggplants, Potatoes, and Tomatoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **63**, 3323-3337. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00818>
- [3] Hasanain, M., Bhattacharjee, A., Pandey, P., Ashraf, R., Singh, N., Sharma, S., Vishwakarma, A.L., Datta, D., Mitra, K. and Sarkar, J. (2015)  $\alpha$ -Solanine Induces ROS-Mediated Autophagy through Activation of Endoplasmic Reticulum Stress and Inhibition of Akt/mTOR Pathway. *Cell Death and Disease*, **6**, e1860. <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2015.219>
- [4] Lv, C., Kong, H., Dong, G., Liu, L., Tong, K., Sun, H., Chen, B., Zhang, C. and Zhou, M. (2014) Antitumor Efficacy of  $\alpha$ -Solanine against Pancreatic Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *PLoS One*, **9**, Article ID: e87868. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087868>
- [5] Lu, M.K., Shih, Y.W., Chang Chien, T.T., Fang, L.H., Huang, H.C. and Chen, P.S. (2010)  $\alpha$ -Solanine Inhibits Human Melanoma Cell Migration and Invasion by Reducing Matrix Metalloproteinase-2/9 Activities. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **33**, 1685-1691. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.33.1685>
- [6] Mohsenikia, M., Alizadeh, A.M., Khodayari, S., Khodayari, H., Kouhpayeh, S.A., Karimi, A., Zamani, M., Azizian, S. and Mohagheghi, M.A. (2013) The Protective and Therapeutic Effects of  $\alpha$ -Solanine on Mice Breast Cancer. *European Journal of Pharmacology*, **718**, 1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.015>
- [7] Bosetti, C., Bertuccio, P., Negri, E., La Vecchia, C., Zeegers, M.P. and Boffetta, P. (2012) Pancreatic Cancer: Overview of Descriptive Epidemiology. *Molecular Carcinogenesis*, **51**, 3-13. <http://dx.doi.org/10.1002/mc.20785>
- [8] Itoh, Y. and Nagase, H. (2002) Matrix Metalloproteinases in Cancer. *Essays in Biochemistry*, **38**, 21-36. <http://dx.doi.org/10.1042/bse0380021>
- [9] Sun, H., Lv, C., Yang, L., Wang, Y., Zhang, Q., Yu, S., Kong, H., Wang, M., Xie, J., Zhang, C. and Zhou, M. (2014) Solanine Induces Mitochondria-Mediated Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cells. *BioMed Research International*, **2014**, 805926. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/805926>
- [10] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2015) Cancer Statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 5-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21254>
- [11] MacDonagh, L., Gray, S.G., Finn, S.P., Cuffe, S., O'Byrne, K.J. and Barr, M.P. (2015) The Emerging Role of micro-RNAs in Resistance to Lung Cancer Treatments. *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 160-169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.12.009>
- [12] Zhou, L., Qiu, T., Xu, J., Wang, T., Wang, J., Zhou, X., Huang, Z., Zhu, W., Shu, Y. and Liu, P. (2013) miR-135a/b Modulate Cisplatin Resistance of Human Lung Cancer Cell Line by Targeting MCL1. *Pathology and Oncology Research*, **19**, 677-683. <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-013-9630-4>
- [13] Zhang, F., Yang, R., Zhang, G., Cheng, R., Bai, Y., Zhao, H., Lu, X., Li, H., Chen, S., Li, J., Wu, S., Li, P., Chen, X., Sun, Q. and Zhao, G. (2015) Anticancer Function of  $\alpha$ -Solanine in Lung Adenocarcinoma Cells by Inducing micro-RNA-138 Expression. *Tumour Biology*, Epub ahead of print.
- [14] Salesi, N., Carlini, P., Ruggeri, E.M., Ferretti, G., Bria, E. and Cognetti, F. (2005) Prostate Cancer: The Role of Hormonal Therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **24**, 175-180.

- [15] Arnold, J.T. and Isaacs, J.T. (2002) Mechanisms Involved in the Progression of Androgen-Independent Prostate Cancers: It Is Not Only the cancer Cell's Fault. *Endocrine-Related Cancer*, **9**, 61-73. <http://dx.doi.org/10.1677/erc.0.0090061>
- [16] Gupta, G.P. and Massague, J. (2006) Cancer Metastasis: Building a Framework. *Cell*, **127**, 679-695. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.001>
- [17] Zhang, J. and Shi, G.W. (2011) Inhibitory Effect of Solanine on Prostate Cancer Cell Line PC-3 *in Vitro*. *National Journal of Andrology*, **17**, 284-287.
- [18] Tsai, J.H. and Yang, J. (2013) Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Carcinoma Metastasis. *Gene Development*, **27**, 2192-2206. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.225334.113>
- [19] Wells, A., Chao, Y.L., Grahovac, J., Wu, Q. and Lauffenburger, D.A. (2011) Epithelial and Mesenchymal Phenotypic Switchings Modulate Cell Motility in Metastasis. *Frontiers in Bioscience*, **16**, 815-837. <http://dx.doi.org/10.2741/3722>
- [20] Zeisberg, M. and Neilson, E.G. (2009) Biomarkers for Epithelial-Mesenchymal Transitions. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1429-1437. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI36183>
- [21] Shen, K.H., Liao, A.C., Hung, J.H., Lee, W.J., Hu, K.C., Lin, P.T., Liao, R.F. and Chen, P.S. (2014)  $\alpha$ -Solanine iNhibits Invasion of Human Prostate Cancer Cell by Suppressing Epithelial-Mesenchymal Transition and MMPs Expression. *Molecules*, **19**, 11896-11914. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules190811896>
- [22] Mook, O.R., Frederiks, W.M. and van Noorden, C.J. (2004) The Role of Gelatinases in Colorectal Cancer Progression and Metastasis. *BBA-Reviews on Cancer*, **1705**, 69-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2004.09.006>
- [23] Ji, Y.B., Gao, S.Y., Ji, C.F. and Zou, X. (2008) Induction of Apoptosis in HepG<sub>2</sub> Cells by Solanine and Bcl-2 Protein. *Journal of Ethnopharmacology*, **115**, 194-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2007.09.023>
- [24] Gao, S.Y., Wang, Q.J. and Ji, Y.B. (2006) Effect of Solanine on the Membrane Potential of Mitochondria in HepG<sub>2</sub> Cells and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in the Cells. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 3359-3367. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i21.3359>
- [25] Lee, K.R., Kozukue, N., Han, J.S., Park, J.H., Chang, E.Y., Baek, E.J., Chang, J.S. and Friedman, M. (2004) Glycoalkaloids and Metabolites Inhibit the Growth of Human Colon (HT29) and Liver (HepG2) Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**, 2832-2839. <http://dx.doi.org/10.1021/jf030526d>
- [26] Friedman, M., Lee, K.R., Kim, H.J., Lee, I.S. and Kozukue, N. (2005) Anticarcinogenic Effects of Glycoalkaloids from Potatoes against Human Cervical, Liver, Lymphoma, and Stomach Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**, 6162-6169. <http://dx.doi.org/10.1021/jf050620p>