

文章编号:1001-6880(2016)11-1850-06

# 新型天然生物碱抗癌机制研究进展

李 澄,张紫薇,李晓岩\*

东北林业大学生命科学学院,哈尔滨 150040

**摘要:**生物碱作为一种具有极高生物活性的天然产物,在抗癌方面发挥着日益重要的作用。随着紫杉醇、长春新碱等生物碱的应用与投产,更多的新型生物碱被发现、研究。本文综述了近五年发现的新型天然生物碱,并从诱导细胞凋亡、调控细胞周期、增加活性氧、抑制DNA拓朴异构酶等方面阐述了生物碱的抗癌机制。

**关键词:**新型生物碱;抗癌机制;细胞凋亡;活性氧;端粒酶

中图分类号:R285

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.11.029

## Review on Anticancer Mechanism of New Natural Alkaloids

LI Ying, ZHANG Zi-wei, LI Xiao-yan\*

College of Life Science, Northeast Forest University, Harbin 150040, China

**Abstract:** Alkaloids, as a natural product with high biological activities, are playing an increasingly important role in anticancer field. With the application and production of taxol and vincristine, more and more alkaloids have been found and researched. This paper reviewed several new natural alkaloids found in the recent years and illustrated the anticancer mechanism of alkaloids from the aspects of inducing cell apoptosis, regulating cell cycle, increasing reactive oxygen species (ROS), inhibiting of DNA topoisomerase, etc.

**Key words:** new alkaloids; anticancer; cell apoptosis; ROS; topoisomerase

天然产物在医疗方面有着广泛的应用,生物碱是天然产物中极为重要的一类,是存在于植物、真菌、细菌等有机体的含氮化合物<sup>[1]</sup>,极具生物学活性<sup>[2,3]</sup>。绝大多数生物碱存在于高等植物中,少数存在于低等植物中<sup>[4]</sup>,且同种植物中的生物碱化学结构相似。生物碱结构复杂,种类繁多,主要分为以下几类:吡啶类(如苦参碱、槟榔碱)、萜类(如紫杉醇)、吲哚类(如长春碱)、甾体类(如藜芦碱)、异喹啉类(如小檗碱)等。研究表明,多种生物碱均具有抗癌活性。随着对生物碱的深入研究及探索,越来越多的具有抗癌活性的新型生物碱被发现。本文对近五年国内外报道的新型抗癌生物碱及其抗癌机制进行综述,以期为新型抗癌药物的开发提供参考。

## 1 新型抗癌生物碱

### 1.1 新型吲哚类生物碱

吲哚类生物碱种类较多,结构复杂,多具有显著的生物学活性。该类生物碱主要分布于马钱科、夹

竹桃科、茜草科等植物中。吲哚类生物碱主要由色氨酸衍生而成,根据其结构特点,主要分为简单吲哚类、色胺吲哚类、单萜吲哚类、双吲哚类。

#### 1.1.1 Subditine

Subditine 是从 *Nauclea subdita* 的树皮中分离得到的。*Nauclea subdita* 多生长在森林低地或者沼泽地,常见于溪流旁边,是一种热带植物,广泛生长于亚洲和非洲<sup>[5]</sup>。Liew 等研究表明,从中可分离得到新型单萜吲哚类生物碱 Subditine 和四种已知化合物。Subditine(图 1)为淡黄色非结晶固体,分子式为 C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>,分子量为 330.1237<sup>[6]</sup>,可以抑制前列腺癌 LNCaP 细胞系和 PC-3 细胞系的生长扩增。

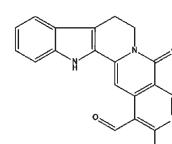


图 1 Subditine 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of subditine

#### 1.1.2 Jerantinine A/Jerantinine B

Jerantinine A-G 是从马来半岛的狗牙花属植物 *Tabernaemontana corymbosa* 的叶子中分离得到的七

种吲哚生物碱。狗牙花属植物广泛分布于热带、亚热带地区,在非洲等地被用以治疗肿瘤、梅毒或者头痛等疾病<sup>[7]</sup>。Jerantinines A 和 B 的特征是具有一个含有  $\beta$ -anilinoacrylate 发色团的 Aspidosperma 骨架,其 C-10 与 C-11 分别被羟基和甲氧基取代<sup>[8]</sup>。强效的抗增殖和诱导凋亡作用使 Jerantinines A 和 B 成为潜在的化疗药物。Jerantinine A/B 结构如图 2 所示。

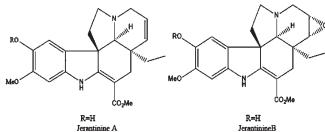


图 2 Jerantinine A 与 Jerantinine B 的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of jerantinine A and jerantinine B

## 1.2 新型二萜类生物碱

二萜生物碱是一类结构复杂的多环含氮化合物,母核为四环二萜或五环二萜,如乌头碱、乌头次碱。该类生物碱主要存在于毛茛科乌头属和翠雀属等植物中,具有较强的生理活性。

### 1.2.1 铁棒锤生物碱

铁棒锤是多年生草本植物,毛茛科乌头属,又名铁牛七,分布于中国西藏、云南西北部、四川西部等地<sup>[10]</sup>。铁棒锤生物碱(Aconitum szechuanianum Gay alkaloids, ASA)主要包括 3-乙酰乌头碱( $C_{36}H_{49}NO_{12}$ , 687.77)、准葛尔(乌头)碱( $C_{22}H_{31}NO_3$ , 357.48)、乌头碱( $C_{34}H_{47}NO_{11}$ , 645.74)和脱氧乌头碱( $C_{33}H_{45}NO_{10}$ , 615.73)等,其主要成分为二萜生物碱<sup>[9,10]</sup>。铁棒锤生物碱是一种强效的抗癌物质,其抗癌机理将在下文中详细描述。

### 1.2.2 Taipeanine A

Taipeanine A 是从生长于秦岭地区的太白乌头的根中提取而得,太白乌头属于毛茛科乌头属,是中国陕西省秦岭地区的特有物种。作为中药材可以抗炎、镇痛、解热。Taipeanine A 是一种 C19-二萜生物碱,结构如图 3 所示。Zhang 等人研究发现,Taipeanine A 为白色非结晶粉末,熔点为 84.8~86.0 °C,化

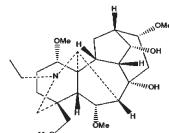


图 3 Taipeanine A 的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of taipeanine A

学分子式为  $C_{25}H_{40}NO_6^+$ ,分子量为 452.3011,对原发性肝细胞癌具有抑制增殖效果<sup>[11]</sup>。

## 1.3 新型甾体类生物碱

甾体类生物碱均具有甾体母核,且氮原子都不在甾体母核内。根据甾核的骨架可分为孕甾烷类、环孕甾烷类和胆甾烷类生物碱等。甾体类生物碱包括茄碱、浙贝母碱、澳洲茄碱、棋盘花碱等。

### 1.3.1 Sarcorucinine

野扇花生于山坡、林下或沟谷中,灌木,全株可药用,属于黄杨科野扇花属。从野扇花的根中可分离出六种孕甾烷类生物碱,命名为 epipachysamine D、pachysamine M、sarcovagine D、sarcorucinine E-G。其中有三种是新型生物碱,分别为 sarcorucinine E (分子式  $C_{27}H_{43}N_2O_2$ ,分子量 427.3325), sarcorucinine F (分子式  $C_{27}H_{41}N_2O_2$ ,分子量 425.3168), sarcorucinine G (分子式  $C_{30}H_{45}N_2O$ ,分子量 449.3532)。Sarcorucinine E-G 均为白色非结晶粉末。Zhang 等采用 MTT 法利用上述 6 种生物碱对人肺癌细胞系 A549 和 H1299 细胞、人结肠癌细胞系 HCT116 和 HT2、乳腺癌细胞系 MCF-7 和 BT-549 等进行细胞毒性评价,结果表明,这些生物碱对肿瘤细胞均有抑制作用,其中以 sarcorucinine F 的细胞毒性最强<sup>[12]</sup>。

### 1.3.2 澳洲茄碱

龙葵,茄科茄属,一年生草本植物,广泛分布于欧、亚、美洲的温带至热带地区,其叶子中含有大量生物碱。从龙葵中可以提取出多种生理活性物质,其中甾体类物质抗肿瘤活性最高,澳洲茄碱与澳洲茄边碱含量较多<sup>[13]</sup>。澳洲茄碱包括三种成分,分别为  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -澳洲茄碱,其中  $\alpha$ -澳洲茄碱是主要成分(分子式为  $C_{45}H_{73}NO_{16}$ )。澳洲茄碱能明显抑制肺癌细胞 A549 和 LLC 生长<sup>[14]</sup>。

## 1.4 新型异喹啉类生物碱

### 1.4.1 3,8-Diolisoquinoline/1-Methoxy-4,5-diolisoquinoline

这两种新型生物碱是由少棘蜈蚣(Scoropendra subspinipes mutilans)提取得。少棘蜈蚣,别名金头蜈蚣,蜈蚣科蜈蚣属,主要分布于中国和日本,多见于国内长江中下游地区。干燥的少棘蜈蚣粉末作为一种传统的中药材,其提取物极具抗菌<sup>[15]</sup>、抗肿瘤<sup>[16-18]</sup>效用。3,8-Diolisoquinoline 为白色非结晶粉末,分子式为  $C_9H_7NO_2$ ,分子量为 162.0550,含有 7 个不饱和度,两个羟基分别位于 C-3 和 C-8,为异喹

啉类生物碱。1-Methoxy-4,5-diolisoquinoline 为淡黄色非结晶粉末,分子式为  $C_{10}H_9NO_3$ ,分子量为 192.0655,两个羟基位于 C-3 和 C-5,同为异喹啉类生物碱,两者均可以诱导人胶质瘤 U87 细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

#### 1.4.2 Cordatine

Cordatine 是一种在博落回中提取出的具有细胞毒性的新型菲啶异喹啉类生物碱。博落回 [*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br.] ,多年生直立草本植物,罂粟科博落回属,主要分布于国内南方与西北部地区。博落回作为一种传统中药,具有抗微生物,抗炎,抗肿瘤,抗真菌等作用。Cordatine 为粉色粉末,与碘化铋钾试剂呈阳性反应,熔点为 202~203 °C,分子式为  $C_{22}H_{22}NO_5$ ,分子量为 380.1497。对人癌细胞系 MCF-7 和 SF-268 具有显著的细胞毒性<sup>[20]</sup>。

#### 1.5 其他种类生物碱

此外,还有一些其他种类新型生物碱,以下对其中四种进行简述。

Monanchomycalin C 是一种从远东海绵 *Monanchora pulchra* 中分离得到的五环胍类生物碱,其分子式为  $C_{47}H_{84}N_6O_5$ ,对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞具有细胞毒性<sup>[21]</sup>。

Penicitrinine A 是从海洋真菌橘青霉 (*Penicillium citrinum*) 中分离得到,是一种黄色油状物质,分子式为  $C_{28}H_{38}NO_6$ ,分子量为 484.2705,具有独特的螺旋骨架,对人黑色素瘤 A-375 细胞增殖扩散具抑制作用<sup>[22]</sup>。

Jonquailine 是属于石蒜科生物碱的前多花水仙碱组的新型生物碱,由干燥的 *Narcissus jonquilla quail* 的鳞茎提取分离得到,对诸如脑胶质瘤、黑色素瘤等耐药性肿瘤具有抗增殖作用<sup>[23]</sup>。

Xinghaiamine A,由海洋放线菌 *Streptomyces xinghaiensis* NRRL B24674T 提取得到,是一种棕色粘稠油状物,分子式为  $C_{50}H_{48}N_2OS$ ,对人癌细胞株 MCF-7 和 U-937 表现出强大的细胞毒作用<sup>[24]</sup>。

除这四种之外,还有 Rohitukine(色酮生物碱)、Harmalacidine(吲哚生物碱)、Boldine(阿朴啡类生物碱)、Tylophorine 等新型抗癌生物碱。

## 2 新型生物碱的抗癌机理

#### 2.1 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是基因控制的细胞自主性死亡,是维持细胞数目稳定的重要生理学过程<sup>[25]</sup>。细胞凋亡有三种途径,分别为:外在途径(细胞表面死亡受体

引发),内在途径或线粒体途径(药物等引发),内质网应激导致 Caspase-12 活化,从而导致细胞凋亡。线粒体介导的细胞凋亡通路可以由 DNA 损伤、细胞周期的失败和细胞存活因子的缺失等细胞刺激信号激活<sup>[26]</sup>。一些天然生物碱具有诱导多种肿瘤细胞凋亡的生物学活性,表现出了良好的抗癌作用。

#### 2.1.1 调控细胞周期

生物碱可以直接通过调控细胞周期来控制癌细胞的增殖扩散。当细胞被阻滞在某个阶段,细胞会对 DNA 损伤进行修复,如果失败,则会发生细胞凋亡。细胞周期的异常运转是肿瘤细胞恶性增殖的核心环节,其中,S 期的 DNA 合成和 G2/M 期的细胞有丝分裂对于维持肿瘤细胞的恶性增殖尤为重要,因此,大多数抗癌药物对肿瘤细胞的生长抑制多体现在细胞周期这两个时相的调控上<sup>[27]</sup>。据 Raja 等人对 Jerantinine A 与 Jerantinine B 的体外抗癌活性研究表明,Jerantinine A/B 及其乙酸衍生物可以对细胞周期蛋白 cyclin B1 产生剂量依赖性抑制,由于 cyclin B1 受到抑制,导致细胞周期阻滞在 G2/M 期,从而诱发细胞凋亡<sup>[8,28]</sup>。此外,Jerantinine B 还能有效抑制微管蛋白,破坏细胞骨架<sup>[8]</sup>。Zhang 等人研究结果表明,TAIPEININE A 可以在人肝癌细胞系 HepG2 中通过上调 Bax 蛋白的表达,下调 Bcl-2 的表达,将细胞周期阻滞在 G0/G1 期,通过线粒体途径诱导细胞凋亡,从而抑制 HepG2 细胞增殖<sup>[11]</sup>。Ding 等人研究发现,经 3,8-Diolisoquinoline 和 1-Methoxy-4,5-diolisoquinoline 作用后,人胶质瘤 U87 细胞可被阻滞在 G0/G1 期,分布在 G2/M 和 S 期的细胞明显减少,由此导致细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

#### 2.1.2 抑制信号通路

细胞信号转导是细胞通过胞膜或胞内受体感受信息分子的刺激,经细胞内信号转到系统转换,从而影响细胞生物学功能的过程。癌症发生中关键的信号通路有:JAK-STAT 信号通路、Ras 信号通路、NF-κB 信号通路、Wnt 经典信号通路等。铁棒锤生物碱可以上调 p38 的表达水平,激活 p38MAPK 信号通路,并因此上调 TNF-R1 和 DR5 的表达,激活 caspase8,由死亡受体途径进入细胞凋亡,对 HeLa 细胞和 A549 细胞具强效抑制增殖作用。此外,铁棒锤生物碱也可以通过线粒体途径进入细胞凋亡来发挥抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。Rohitukine 可以激活 A549 细胞系的 MAPK 信号通路,上调 p53 和 caspase9 的表达,下调 Bcl-2 蛋白的表达,诱导细胞凋亡<sup>[29]</sup>。从骆驼

蓬中提取的十二种吲哚生物碱中,某些生物碱表现出对人白血病细胞系强力的细胞毒作用,其中 Harmalacidine 对 U-973 细胞系有最强的杀伤作用。HMC 使得线粒体跨膜电位和 ATP 水平下降,通过 Ras/Raf/ERK 信号通路抑制 U-973 细胞系增殖,诱导细胞凋亡<sup>[30]</sup>。

### 2.1.3 增加细胞内 ROS 水平

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体氧化应激时产生的主要分子,是需氧生物体正常的代谢产物,可维持机体生理功能达到动态平衡<sup>[31]</sup>。ROS 的过度累积是细胞凋亡开始的信号,会引发一系列与线粒体有关的生理活动,导致 DNA 损伤、细胞周期阻滞和内质网应激<sup>[32]</sup>。内质网应激会引起  $\text{Ca}^{2+}$  水平提高<sup>[33]</sup>,使得线粒体内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,以致于最后这个信号触发细胞凋亡<sup>[34]</sup>。研究发现,ROS 水平的升高可以加速肿瘤细胞死亡而起到治疗癌症的作用。某些药物诱导产生的 ROS 能够下调 Bcl-2、上调 Bax 的表达,引起 Bax/Bcl-2 比例增加,进而参与线粒体途径的细胞凋亡。研究表明,Subditine 对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC-3 细胞处理后,ROS 水平显著提高,过量的活性氧导致线粒体膜电位的破坏,细胞色素 C 的释放,随后会引起 caspase 9, caspase3/7 的激活,进而导致细胞凋亡<sup>[6]</sup>。

## 2.2 抑制 DNA 拓扑异构酶的活性

DNA 拓扑异构酶是催化 DNA 拓扑异构体相互转化酶,同时也是重要的癌症药物靶点<sup>[35]</sup>,该酶分为两种,一种是通过切割一条链来改变拓扑结构,为拓扑异构酶 I;另一种能够切割两条链,为拓扑异构酶 II。拓扑异构酶 I 催化 DNA 链的断裂与重新连接,不需要能量辅因子(如 NAD 或 ATP)。拓扑异构酶 II 能同时断裂并连接双股 DNA 链,通常需要能量辅因子 ATP。由于 Tops 在 DNA 代谢过程的重要作用,干扰 Tops 的催化活性或者诱导产生 Tops 介导的 DNA 损伤已经成为抗肿瘤治疗的重要策略<sup>[36]</sup>。在治疗肿瘤的过程中,可以通过抑制拓扑异构酶的活性来抑制肿瘤细胞的快速增殖转移,进而杀死肿瘤细胞。在海葵、海绵或软体动物中发现的 pyridoacridine 生物碱,具有细胞毒性,可以抑制拓扑异构酶 II 和天门冬氨酸盐半醛脱氢酶的活性,对 DNA 造成损伤,从而抑制癌细胞的增殖<sup>[37]</sup>,更详细的作用机理有待进一步研究。

### 2.3 抑制端粒酶活性

端粒酶是在细胞中负责端粒延长的核蛋白逆转

录酶,以自身携带的 RNA 为模板,合成染色体末端的 DNA。它常与端粒或端粒酶核蛋白的 G-四链体结构相互作用<sup>[38,39]</sup>。端粒酶不仅为抗衰老的研究提供了光明前景,也为肿瘤治疗提供了新的靶点<sup>[40]</sup>。端粒酶在正常人体细胞中(除了生殖细胞、淋巴细胞和干细胞等少数有无限分裂潜能的细胞)的活性被抑制,而在肿瘤细胞中被重新激活。另外,在肿瘤细胞中端粒酶还参与了肿瘤细胞的凋亡和基因组稳定的调控。Boldine 通过下调端粒酶亚单位(hTERT)基因的表达,抑制端粒酶活性,使人肝癌细胞 HepG-2 失去永生能力,诱导细胞衰老,对其产生剂量依赖性细胞毒作用。较强的抗癌活性及无毒性使得 Boldine 成为一种有价值的抗癌药物<sup>[41,42]</sup>。

## 2.4 抑制血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)

肿瘤细胞的生长、转移依赖于新生血管的生成。其中,血管内皮生长因子是最有效的促血管生长因子,在细胞增殖和转移等方面有重要的影响,VEGF 信号系统也成为了重要的抗癌靶点<sup>[43]</sup>。VEGF 信号系统包括血管内皮生长因子,血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血管内皮生长因子的下游信号通路。血管内皮细胞生长因子抑制剂(VEGFR 抑制剂)已经在癌症治疗方面得到了广泛的应用,如肾癌、乳腺癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌、急性髓细胞性白血病等。Saraswati 等人研究表明,Tylophorine 可以明显抑制 VEGF 诱导的血管生成过程,另外,它还可以直接抑制 VEGFR2 酪氨酸激酶活性和下游的信号通路,并且它有可能会在 VEGFR2 激酶单位的 ATP 结合区域产生氢键和芳香族的相互作用,从而表现出抗癌活性<sup>[44]</sup>。

## 3 展望

天然生物碱含量虽少,但是对人类生活至关重要。生物碱具有抗菌、消炎、镇痛等效用,并且对很多疾病尤其是癌症具有很好的治疗效果,另外还有低毒性、低成本的特性,在医药方面有着巨大的应用潜力。然而,许多生物碱的抗癌机理尚不明确,仍需要进一步研究,以期能够开发出更多有效的生物碱,为抗癌药物的开发提供理论依据。随着研究的进一步深入,越来越多新型生物碱将会被发现与应用,为癌症的治疗提供新的药物来源;其抗癌机理也会逐渐被研究透彻,为癌症的靶向治疗提供理论基础。

## 参考文献

- 1 Qiu S, et al. Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives. *Chin J Nat Med*, 2014, 12: 401-406.
- 2 Gaur S, et al. Pharmacodynamic and pharmacogenomic study of the nanoparticle conjugate of camptothecin CRLX101 for the treatment of cancer. *Nanomed-nanotechnol*, 2014, 10: 1477-1486.
- 3 Pierre F, et al. New vinca alkaloids in clinical development. *Current Breast Cancer Reports*, 2013, 5(5): 69-72.
- 4 Dang TT, et al. Biochemical genomics for gene discovery in benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy and related species. *Method Enzymol*, 2012, 515: 231-266.
- 5 Fatin RJ, et al. Study on methanolic extracts of *Nauclea subdita* (Korth.) Steud. heartwood parts for the total phenolic contents and free radical scavenging activities. *Curr Res J Biol Sci*, 2012, 4: 600-607.
- 6 Liew SY, et al. Subditine, a new monoterpenoid indole alkaloid from bark of *Nauclea subdita* (Korth.) Steud. induces apoptosis in human prostate cancer cells. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87286.
- 7 Abubakar, et al. Synergistic cytotoxic effects of combined  $\delta$ -tocotrienol and jerantinine B on human brain and colon cancers. *J Ethopharmacol*, 2016, 184: 107-118.
- 8 Qazzaz ME, et al. *In vitro* anticancer properties and biological evaluation of novel natural alkaloid jerantinine B. *Cancer Lett*, 2016, 370: 185-197.
- 9 Fan Y, et al. The anti-tumor activity and mechanism of alkaloids from *Aconitum szechuanianum* Gay. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 380-387.
- 10 Wei DH(魏鼎华), et al. Diterpenoid Alkaloids from *Aconitum Penduli Radix* and Their Bioactivities. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2015, 19: 48-52.
- 11 Zhang H, et al. The antitumor effect and mechanism of taipeinine A, a new C19-diterpenoid alkaloid from *Aconitum taipeicum*, on the HepG2 human hepatocellular carcinoma cell line. *J Buon*, 2014, 19: 705-712.
- 12 Zhang P, et al. Pregnane alkaloids from *Sarcococca ruscifolia* and their cytotoxic activity. *Phytochem Lett*, 2014, 14: 31-34.
- 13 He J(赫军), et al. Research Progress on chemical constituents and antitumor activity of *Solanum nigrum*. *China Pharm* (中国药房), 2015, 26: 4433-4436.
- 14 Jin DZ(金德忠). Inhibitive effects of the solasonine extracted from *Solanum nigrum* on lung cancer cells. Nanchang: Nanchang University (南昌大学), MSc. 2014.
- 15 Kwon YN, et al. Antimicrobial activity of the synthetic peptide scolopendrasin ii from the centipede *Scolopendra subspinosipes mutilans*. *World J Microbiol Biot*, 2013, 23: 1381-1385.
- 16 Ma W, et al. Extracts of centipede *Scolopendra subspinipes mutilans* induce cell cycle arrest and apoptosis in A375 human melanoma cells. *Oncol Lett*, 2014, 8: 414-420.
- 17 Ma W, et al. Potential roles of Centipede *Scolopendra* extracts as a strategy against EGFR-dependent cancers. *Am J Transl Res*, 2015, 7(1): 39-52.
- 18 Lee JH, et al. Anticancer activity of the antimicrobial peptide scolopendrasin VII derived from the centipede, *Scolopendra subspinipes mutilans*. *World J Microbiol Biot*, 2015, 25 (8): 14-19.
- 19 Ding D, et al. Two new isoquinoline alkaloids from *Scolopendra subspinipes mutilans* induce cell cycle arrest and apoptosis in human glioma cancer U87 cells. *Fitoterapia*, 2016, 110: 103-109.
- 20 Zou HL, et al. A new cytotoxic benzophenanthridine isoquinoline alkaloid from the fruits of *Macleaya cordata*. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17: 856-860.
- 21 Tabakmacher KM, et al. Monanchomycalin C, a new pentacyclic guanidine alkaloid from the far-eastern marine sponge *Monanchora pulchra*. *Nat Prod Commun*, 2013, 8: 1399-1402.
- 22 Liu QY, et al. Antitumor effects and related mechanisms of penicitrinine A, a novel alkaloid with a unique spiro skeleton from the marine Fungus *Penicillium citrinum*. *Mar Drugs*, 2015, 13: 4733-4753.
- 23 Masi M, et al. Jonquiline, a new pretazettine-type alkaloid isolated from *Narcissus jonquilla quail*, with activity against drug-resistant cancer. *Fitoterapia*, 2015, 102: 41-48.
- 24 Jiao W, et al. A novel alkaloid from marine-derived actinomycete *Streptomyces xinghaiensis* with broad-spectrum antibacterial and cytotoxic activities. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e75994.
- 25 Kim SS, et al. Inhibition of androgen receptor expression with small interfering RNA enhances cancer cell apoptosis by suppressing survival factors in androgen insensitive, late stage LNCaP cell. *Sci World J*, 2013, 2013: 519397.
- 26 Khan KH, et al. Cancer therapeutics: targeting the apoptotic pathway. *Crit Rev Oncol/Hematol*, 2014, 90: 200-219.
- 27 Zhan QM(詹启敏), et al. Cell cycle and tumor translational medicine. *Chin J Clin Oncol* (中国肿瘤临床), 2014, 1: 1-7.
- 28 Raja VJ, et al. Novel antitumour indole alkaloid, Jerantinine A, evokes potent G2/M cell cycle arrest targeting microtubules. *Invest New Drug*, 2014, 32: 838-850.
- 29 Safia, et al. The chromone alkaloid, rohitukine, affords anti-cancer activity via modulating apoptosis pathways in A549 cell line and yeast mitogen activated protein kinase (MAPK)

- pathway. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137991.
- 30 Wang C, et al. Cytotoxic indole alkaloids against human leukemia cell lines from the toxic plant *Peganum harmala*. *Toxins*, 2015, 7:4507-4518.
- 31 Yao W(姚雯). The study of Sanguinarine on antioxidant activity and MKN-45 and TE-1 cancer cells apoptosis. Yan-gling: Northwest Agricultural and Forestry University(西北农林科技大学), MSc. 2014.
- 32 Xiao W, et al. Tetrrandrine induces G1/S cell cycle arrest through the ROS/Akt pathway in EOMA cells and inhibits angiogenesis *in vivo*. *Int J Radiat Oncol*, 2015, 46:360-368.
- 33 Wang C, et al. Surfactin-induced apoptosis through ROS-ERS-Ca<sup>2+</sup>-ERK pathways in HepG2 cells. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67:1433-1439.
- 34 Bittremieux M, et al. p53 and Ca<sup>2+</sup> signaling from the endoplasmic reticulum: partners in anti-cancer therapies. *Oncoscience*, 2015, 2:233-238.
- 35 Drwal MN, et al. Novel DNA topoisomerase II $\alpha$  inhibitors from combined ligand-and structure-based virtual screening. *Plos One*, 2014, 9:e114904-e114904.
- 36 Jiang Y(蒋琰), et al. Research progress of dual topoisomerase I and II inhibitors. *J Pharm Prac*(药学实践杂志), 2015, 4:303-308.
- 37 Imperatore C, et al. Alkaloids from marine invertebrates as important leads for anticancer drugs discovery and development. *Molecules*, 2014, 19:20391-20423.
- 38 Ruden M, et al. Novel anticancer therapeutics targeting telomerase. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39:444-456.
- 39 Mocellin S, et al. Telomerase and the search for the end of cancer. *Trends Mol Med*, 2013, 19:125-133.
- 40 Wang SQ(王世清), et al. Advances in telomere, telomerase and hTERT gene in breast cancer gene therapy. *Med J Nat Defend Forces Southwest China*(西南国防医药), 2014, 5:573-574.
- 41 Kazemi Noureini S, et al. Boldine, a natural aporphine alkaloid, inhibits telomerase at non-toxic concentrations. *Chem-Biol Interact*, 2015, 231:27-34.
- 42 Noureini SK, et al. Dose-dependent cytotoxic effects of boldine in HepG-2 cells-telomerase inhibition and apoptosis induction. *Molecules*, 2015, 20:3730-2743.
- 43 Liang X, et al. VEGF signal system: the application of anti-angiogenesis. *Curr Med Chem*, 2014, 21:894-910.
- 44 Saraswati S, et al. Tylophorine, a phenanthraindolizidine alkaloid isolated from *Tylophora indica* exerts antiangiogenic and antitumor activity by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Mol Cancer*, 2013, 12(1):S8-S9.

## 《天然产物研究与开发》青年编委会

### 青年编委(以姓氏笔划为序)

#### Members

丁 克	戈惠明	王红兵	尹文兵	尹 胜	吕兆林
DING Ke	GE Huiming	WANG Hongbing	YIN Wenbing	YIN Sheng	LV Zhaolin
李良成	李国友	刘相国	孙黔云	孙桂波	孙昊鹏
LI Liangcheng	LI Guoyou	LIU Xiangguo	SUN Qianyun	SUN Guibo	SUN Haopeng
伍婉卿	陈益华	李芸霞	沐万孟	邱 莉	汪海波
WU Wanqing	CHEN Yihua	LI Yunxia	MU Wanmeng	QIU Li	WANG Haibo
张炳火	林昌俊	欧阳杰	周 文	易华西	罗应刚
ZHANG Binghuo	LIN Changjun	OU Yangjie	ZHOU Wen	YI Huaxi	LUO Yinggang
胡友财	高慧敏	唐金山	夏永刚	袁 涛	黄胜雄
HU Youcai	GAO Huimin	TANG Jinshan	XIA Yonggang	YUAN Tao	HUANG Shengxiong
韩淑燕	蓝蔚青	廖晨钟	潘卫东	薛永波	
HAN Shuyan	LAN Weiqing	LIAO Chenzhong	PAN Weidong	XUE Yongbo	