

茄科植物糖苷生物碱抗肿瘤活性及其构效关系研究进展

吴桐,王建农*

中国中医科学院西苑医院 基础医学研究所,北京 100091

摘要:糖苷生物碱是一种广泛存在于茄科植物中的天然产物,因其具有重要的生物活性而受到人们的重视。糖苷生物碱中糖苷配基与糖部分的不同组合使其具有不同的化学结构,而化学结构决定了其生物活性,目前研究最多的是其显著的抗肿瘤活性。然而迄今为止,该类化合物的确切抗肿瘤药理机制和其构效关系尚未得到阐明。因此,本文从化学结构、抗肿瘤活性和构效关系三个方面进行综述,为糖苷生物碱抗肿瘤临床应用提供科学依据。

关键词:糖苷生物碱;茄科;抗肿瘤;构效关系;作用机制

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)12-2146-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.12.020

Research progress on antitumor activity and structure-activity relationship of glycoalkaloids from Solanaceae plants

WU Tong, WANG Jian-nong*

Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: Glycoalkaloids are natural products widely found in Solanaceae plants, which have been valued by people for their important biological activities. The different combinations of aglycone and sugar moieties in glycoalkaloids give them different chemical structures which determine their biological activities. The most studied at present is their remarkable antitumor activity. However, the exact antitumor pharmacological mechanism and structure-activity relationship of these compounds have not been elucidated yet up to now. Therefore, we review the chemical structure, antitumor activity and structure-activity relationship of glycoalkaloids in this paper to provide a scientific basis for their antitumor clinical application.

Key words: glycoalkaloids; Solanaceae; anti-tumor; structure-activity relationship; mechanism of action

糖苷生物碱是一种含氮的甾体苷类化合物,是一类具有药理活性的次生代谢物,广泛存在于茄科植物中。其中包括许多常见的药用植物及重要农业植物,如白英、龙葵、马铃薯、番茄和茄子。随着国内外学者对糖苷生物碱的不断深入研究,近年来已取得了实质性进展。大量研究表明,茄科糖苷生物碱具有抗肿瘤、抗炎、抗菌和降胆固醇等作用^[1]。越来越多的研究人员将目光聚焦于其显著的抗肿瘤作用。然而到目前为止,该类化合物的确切抗肿瘤药理机制和构效关系尚未得到阐明,部分化合物具有潜在毒性,使得其显著的抗肿瘤作用未在临床上贡

献力量。本文围绕糖苷生物碱具有的独特靶向抗肿瘤特性,从化学结构、抗肿瘤活性及构效关系三个方面进行综述,不仅能为这类天然药物抗肿瘤应用提供科学依据,而且能为相关科研人员开展糖苷生物碱的抗肿瘤机制研究探索新思路和方向。

1 糖苷生物碱的分布情况

茄科植物中的糖苷生物碱广泛分布于根、茎、叶、花、果实和种子中,且在不同品种间含量差异较大,不同生长期和不同部位的含量也不同。Liu^[2]采用高效液相色谱法对茄子的根、茎、叶、蒂中糖苷生物碱的种类和含量进行分析,结果表明,茄子中4个非可食部分均同时含有 α -茄碱、 α -卡茄碱、 α -澳洲茄碱等3种糖苷生物碱,组成成分相似,且各部位各种糖苷生物碱的含量具有显著差异,这4个非可食部分糖苷生物碱总量分布顺序为:茄蒂>茄根>茄叶>茄茎。龙葵中主要含有茄碱、澳洲茄碱、澳洲茄边

收稿日期:2020-04-08 接受日期:2020-08-17

基金项目:国家自然科学基金(81872989);北京市自然科学基金(7102137);国家重大新药创制(2009ZX09103-402);北京市科学技术委员会 G20 工程支撑保障-十病十药研发(Z151100003815026)

*通信作者 Tel:86-10-62835620;E-mail:wangjiannong2008@sina.com

碱和 β -澳洲茄边碱等糖苷生物碱,研究表明糖苷生物碱在龙葵嫩叶中含量较高,且随叶的长大逐渐减少;在未成熟果实中含量最高,但在果实成熟后则减少甚至消失^[3]。在马铃薯植株和块茎中,至少95%的糖苷生物碱是以 α -茄碱和 α -卡茄碱的形式存在^[4],二者比例取决于品种类型或马铃薯解剖部位,一般比例为1:2~1:7,大多数发现于花、叶和芽中^[5]。此外,马铃薯糖苷生物碱含量也会随光照、不同采收时期以及加工处理过程而不断变化。

2 糖苷生物碱的化学结构

茄科植物中的甾体类生物碱是一组含氮甾体的糖苷衍生物,它们由C27胆甾烷骨架(糖苷配基)组成,其中1~4个单糖的碳水化合物部分附着在配基的3-OH位置,基本连接形式见图1。碳水化合物部

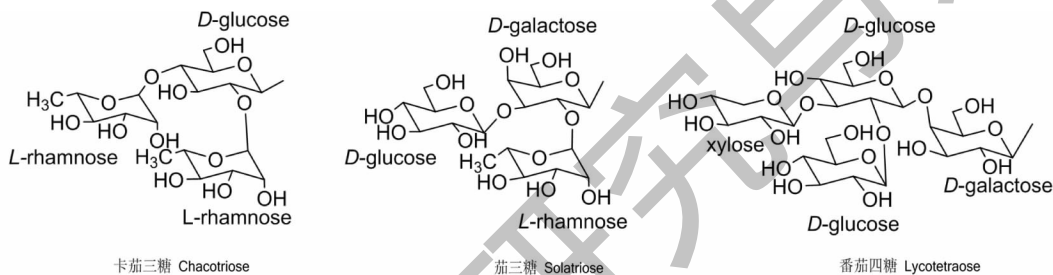


图1 连接在3-OH的糖侧链部分结构

Fig. 1 The structures of the sugar chains attached to 3-OH

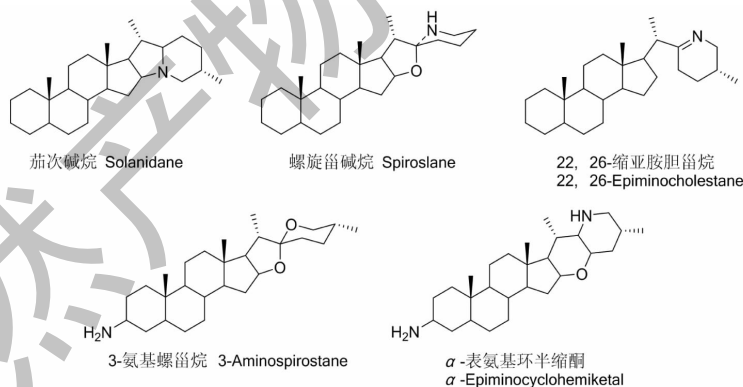


图2 糖苷生物碱基本母核结构

Fig. 2 The basic parent nucleus structures of glycoalkaloids

3 糖苷生物碱的抗肿瘤活性

3.1 几种常见茄科植物糖苷生物碱的抗肿瘤活性

3.1.1 龙葵

龙葵(*Solanum nigrum* Linn.)作为一种传统中药,临床应用广泛,具有明确抗肿瘤药效。龙葵中含量较多的龙葵碱,广泛存在于茄科植物中,又叫茄碱。Wu等^[8]研究发现,龙葵碱通过miR-138/sur-

分由D-葡萄糖、D-半乳糖、D-木糖和L-鼠李糖的不同组合组成,迄今为止,已知超过75种天然存在的糖苷配基结构^[6]。因为氮被嵌入非氨基酸残基中,所以这些化合物属于伪生物碱的一个亚群,即异戊二烯类生物碱。糖苷生物碱的结构变异主要基于糖苷配基,基本结构母核见图2。在这些结构中,氮的不同附着形式通常会影响化合物的化学性质^[7]。氮可以作为一级NH₂基团(游离或甲基化)附着,形成简单的甾体生物碱,环以骨架形式(作为二级NH)或双环以叔氮形式相连。所有类型的糖苷生物碱都能在不同的位置包含双键和羟基,在350多种茄属植物中目前已鉴定出100余种结构独特的甾体生物碱。

vivin途径增强了食道癌细胞对化学疗法的化学敏感性。此外,龙葵中的澳洲茄边碱可以抑制HCT116细胞增殖和克隆形成,促HCT116细胞凋亡,其机制与活化Caspase-3相关^[9]。另有研究表明,澳洲茄边碱可能通过线粒体途径诱导人胆管癌QBC939细胞凋亡,改变细胞凋亡相关蛋白水平^[10]。澳洲茄碱可抑制肺癌细胞侵袭,其机制可能与调控

MMPs 和 TIMPs 表达有关^[11]。多数研究表明,龙葵鲜果提取物的抗肿瘤活性强于龙葵全草及其干果。Shi 等^[12]研究发现,从龙葵鲜果水提取物中分离到的一种新型糖苷生物碱 solaoiacid 可抑制人肺腺癌 A549 细胞的生长,其半抑制浓度值为 2.3 $\mu\text{mol/L}$,明显低于澳洲茄边碱,该作用可能与其显著下调脂肪酰合酶-表皮生长因子受体有关。Fekry 等^[13]从龙葵果皮中分离得到 5 种糖苷生物碱,研究发现 5 种龙葵糖苷生物碱均可将细胞周期阻滞于 S 期,从而显著抑制肝癌细胞增殖作用。

3.2.2 白英

白英(*Solanum lyratum* Thunb.)为茄科茄属植物白英的干燥全草,味苦,性微寒,入肝、胃经,具有显著的清热解毒功效,临床广泛用于治疗多种肿瘤。本课题组从白英全草中富集得到含量高达 90% 的白英总甾体糖苷生物碱(TSGS),前期对白英总皂

苷、TSGS 及其二者配伍样品的抗肿瘤作用进行了比较研究,证明 TSGS 具有与抗肿瘤一线药物紫杉醇相当的优良抗肿瘤作用,对动物整体体重无显著影响并能延长生存期^[14]。此外,TSGS 的急性毒理学和长期毒理学,以及安全药理学研究均未见明显毒性^[15],进一步反映了其作为抗肿瘤药物的高安全性。目前已从白英中分离得到 20 余种新型甾体糖苷生物碱。Du 等^[16]研究发现,TSGS 和一种新型白英糖苷生物碱能够通过抑制 A549 细胞来源的外泌体的促血管生成活性发挥抗肿瘤血管生成作用。Han 等^[17]从白英中分离得到 4 种结构相似的糖苷生物碱(图 3),进一步研究发现这些化合物或其他结构相似的糖苷生物碱具有潜在的抗肿瘤血管生成活性。这一结果提示,白英的抗肿瘤活性可能与其所含糖苷生物碱的结构有关。

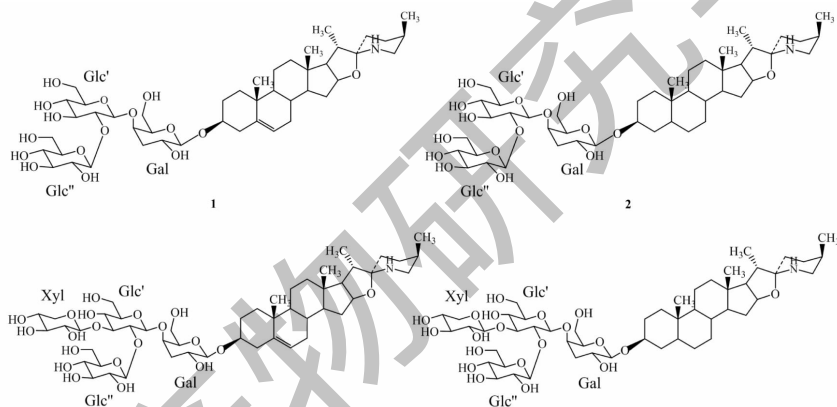


图 3 具有抗肿瘤活性的糖苷生物碱结构^[17]

Fig. 3 The structures of glycoalkaloids with antitumor activity

3.3.3 其他

番茄(*Solanum lycopersicum* L.)中富含的 α -番茄碱在癌症治疗领域中起着不可小觑的作用。研究发现,在低浓度下, α -番茄碱能够抑制人结肠癌 HT29 和肝癌 HepG2 以及正常肝细胞的生长,效果明显好于阿霉素和喜树碱等常规抗癌药^[18]。Friedman 等^[19]采用 MTT 法检测 6 种青番茄和 3 种红番茄提取物在人类癌症和正常细胞中诱导细胞死亡的能力。结果表明,青番茄提取物中含有较高的番茄碱,且能够显著抑制人乳腺癌 MCF-7、人结肠癌 HT-29、人胃癌 AGS、人肝癌 HepG2 细胞生长,对正常人肝细胞也具有抑制作用。提示番茄碱在杀伤癌细胞的同时也会一定程度损害正常细胞。

洋茄(*Solanum lycocarpum* St. Hil.)中同样富含

具有抗肿瘤药理活性的糖苷生物碱。Carvalho 等^[20]以天然脂质纳米粒(NLN)为载体,研究了富含澳洲茄碱(86%)和澳洲茄边碱(89%)的洋茄果提取物(AE)在膀胱癌细胞中的抗肿瘤活性。结果显示,游离 AE 在膀胱癌细胞中具有一定的抗肿瘤活性。此外,在 NLN 包埋 AE 后,细胞活力下降 5.4 倍,提示 NLN-AE 比游离 AE 具有更高的抗增殖活性。

3.2 糖苷生物碱的抗肿瘤作用机制

3.2.1 Hedgehog 信号传导途径

Hedgehog(Hh)信号通路在胚胎发育、细胞维持和细胞增殖中起着至关重要的作用。多数研究表明,Hh 信号在不同类型肿瘤的发生发展中发挥关键作用。Yang 等^[21]研究发现,澳洲茄碱可能通过作

用于 Gli 来抑制 Hh 信号通路。同时,澳洲茄碱可明显抑制小鼠胚胎成纤维细胞 C3H10T1/2 中的碱性磷酸酶活性,降低 Gli1 和 Ptch1 的 mRNA 表达,但对由 PGE2 或 TNF- α 激发的转录因子活性没有影响,因此表明其具有能够选择性抑制 Hh 通路活性。此研究结果恰好与另一篇报道^[22]相吻合,提示澳洲茄碱可作为 Gli 抑制剂来对抗当前 Smo 蛋白抑制剂耐药的良好候选。

3.2.2 Caspase 非依赖的细胞凋亡途径

凋亡是一种程序性细胞死亡,凋亡的级联反应可以通过两种主要途径启动,即内源性途径和外源性途径。内源性途径,也称为线粒体途径,可以触发细胞色素 C 从线粒体释放。外源性途径,也称为死亡受体途径,是由死亡受体与激活的配体相结合。半胱天冬酶(Caspase)活化是两种主要凋亡途径的共同特征。除此之外,还存在 Caspase 非依赖的细胞死亡形式^[23]。 α -番茄碱对白血病癌细胞 HL60 和 K562 有明显的细胞毒性作用。此外, α -番茄碱通过 Caspase 非依赖的细胞死亡诱导 HL60 和 K562 细胞凋亡。即使使用泛 Caspase 抑制剂 z-VAD-fmk 预处理细胞,也不会逆转 α -番茄碱诱导的细胞凋亡^[24]。提示 α -番茄碱诱导的细胞死亡与 Caspase 激活无关。Kim 等^[25]研究发现, α -番茄碱能够显著诱导 CT-26 结肠癌细胞凋亡,并且抑制荷瘤小鼠体内肿瘤生长。Western blot 结果表明凋亡诱导因子定位于细胞核,凋亡抑制蛋白 survivin 表达下调,并且未能检测到在 CT-26 细胞中蛋白裂解产生的 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的活性形式。提示 α -番茄碱主要通过 Caspase 非依赖的信号传导途径诱导 CT-26 细胞死亡。

3.2.3 细胞周期

CDKs(细胞周期依赖性蛋白激酶)的激活对于细胞从 G1 过渡到 S 期至关重要,而细胞周期蛋白的周期性表达调控着细胞周期蛋白的转运。细胞周期调节蛋白 Cyclin D/E 与 CDK2、4 或 6 形成复合物并激活它们,从而促进细胞从 G1 期过渡到 S 期^[26,27]。P21 是一种 CDK 抑制剂(CKDI),调节 G1/S 期过渡的负反馈,P21 表达的增加阻断了 G1/S 过渡的进程^[28,29]。Pan 等^[30]采用 qPCR 和 Western blot 方法检测茄碱对前列腺癌细胞 DU145 细胞周期的影响发现,茄碱可以显著下调 Cyclin D1/E1、CDK4 和 CDK6 的表达,上调 P21,表明茄碱会影响 G1/S 转换信号,阻止 G1/S 转换的进行,在体内抑

制癌细胞的生长和肿瘤的生长。Fekry 等^[31]从茄子的甲醇提取物中分离出具有抗肝癌活性的糖苷生物碱,采用流式细胞仪和 FITC 膜联蛋白 V 染色法分析这些化合物的潜在作用机制,结果显示,澳洲茄碱、澳洲茄胺和澳洲茄边碱均可使人肝癌细胞(Huh7 和 HepG2)阻滞于 S 期,从而显著抑制肝癌细胞增殖。

3.2.4 ROS 途径

ROS(活性氧簇)在肿瘤发生和转移方面起着重要作用^[32]。最近的研究表明,调节 ROS 可以通过加速肿瘤细胞死亡来达到治疗目的^[33]。肿瘤细胞中的 ROS 含量很高,始终处于氧化应激状态,因此比健康细胞具有更高的敏感性。ROS 主要通过促进细胞凋亡,诱导细胞坏死和调节细胞自噬性死亡来抑制癌症的发展^[34,35]。最新研究发现,茄碱能够显著抑制前列腺癌细胞 DU145 生长。使用一种活性氧清除剂 NAC 可以显著减少由茄碱诱导的细胞死亡。P38 MAPK 激酶的阻断不能抑制 ROS,但可以抑制茄碱诱导的细胞凋亡。同样,NAC 对 ROS 的抑制也会使 P38 通路失活。因此,茄碱可能是通过诱导 ROS,促进 P38 激活,诱导肿瘤细胞凋亡^[30]。

4 糖苷生物碱的抗肿瘤构效关系

糖苷生物碱因其具有重要的生物活性而受到人们的重视。一些研究表明,甾体糖苷生物碱中糖苷配基与糖部分的不同组合使其具有不同的结构,而化学结构决定了其生物活性。多数研究证实,糖苷生物碱的生物活性取决于附着在糖苷配基 3-OH 位置上的糖残基。甾体苷元上的糖侧链中单糖的种类、数目、连接方式以及苷元本身都影响着糖苷生物碱的抗肿瘤活性。在糖链被逐个水解后,可能使得糖苷生物碱对于肿瘤细胞的亲和性降低,使糖苷生物碱无法通过细胞膜进入细胞体内,从而影响了糖苷生物碱的抗肿瘤活性。

Li 等^[36]采用 MTT 法检测 α -澳洲茄边碱和 α -澳洲茄碱及其衍生物对 HCT-8 肿瘤细胞的抗增殖活性。结果表明,两种糖苷生物碱均具有较强的细胞毒活性,而其水解衍生物的活性相对较低^[37],进一步证实了糖生物碱的糖链在抗肿瘤活性中起着重要的作用。

目前发现糖苷生物碱中的鼠李糖基在细胞凋亡和坏死过程中发挥关键作用^[38],而其抗肿瘤活性随着鼠李糖数目的增加而增强^[37]。基于肿瘤细胞富含鼠李糖结合蛋白^[39],鼠李糖对鼠李糖结合受体有

高度的亲和性这一特点, Wang^[40] 通过生物素化的糖和链霉亲和素键合的量子点结合, 建立一种原位观察肿瘤细胞膜表面鼠李糖结合凝集素的方法, 对不同肿瘤细胞膜表面鼠李糖结合凝集素 (RBL) 受体的表达进行检测, 发现不同的肿瘤细胞或组织存在不同的 RBL 受体的表达, RBL 受体高表达的肿瘤细胞对皂苷更为敏感。提示肿瘤细胞膜表面的 RBL 受体在介导糖苷生物碱的抗肿瘤活性方面发挥着重要的作用^[41]。

Han 等^[17] 研究发现, 从白英中分离得到的 4 种糖苷生物碱均可抑制肿瘤血管内皮细胞 Td-ECs 的增殖、迁移、侵袭和管腔样结构的形成, 表明其具有潜在的抑制肿瘤血管生成作用, 并且抑制作用的强弱可能与糖苷生物碱的甾体母核 5/6 位的饱和程度以及糖链部分的糖基组成有关。结果显示, 在只有甾体母核 5/6 位的饱和程度存在区别的情况下, 饱和单键具有更强的细胞抑制作用; 在只有糖链部分存在区别时, 含四个糖基 (木糖、半乳糖和两个葡萄糖) 的抑制作用强于含三个糖基 (一个半乳糖和两个葡萄糖) 的糖苷生物碱, 提示糖链中的木糖残基可能发挥重要作用 (见图 3)。

此外, 糖苷生物碱具有与胆固醇以 1:1 的结合, 形成不溶性复合物的基本性质^[42]。脂筏是生物膜脂质双层上富含胆固醇、具有丰富功能的微结构域, 是细胞信息处理枢纽, 对外泌体形成及其功能发挥均至关重要。肿瘤细胞胆固醇含量明显高于正常细胞, 甚至肿瘤外泌体膜胆固醇含量高达其亲本细胞的四倍^[43]。基于上述事实, Du 等^[16] 研究了茄属植物白英中的糖苷生物碱对人肺腺癌 A549 细胞来源的外泌体功能的影响。研究表明, A549 来源的外泌体可以显著增强人脐静脉内皮细胞的血管生成能力, 而白英糖苷生物碱的干预可以显著抑制 A549 来源的外泌体的血管生成能力。这些结果表明, 白英糖苷生物碱通过凝集肿瘤细胞膜脂筏胆固醇干扰外泌体功能而发挥抗肿瘤血管生成作用。

5 总结与展望

综上所述, 糖苷生物碱能够抑制多种肿瘤细胞生长, 临床应用前景广泛。目前, 国内外对糖苷生物碱的化学结构和抗肿瘤活性的相互作用关系研究较少, 其抗肿瘤作用机制及其作用靶点尚未得到阐明。近年来, 本课题组已从茄属植物白英中分离得到近 40 个活性糖苷生物碱, 对其抗肿瘤活性和作用机制的相关研究正在进行中。

纵观国内外有关糖苷生物碱的研究进展, 我们发现关于该类化合物的化学成分和药理活性的研究居多, 未见有人提出并揭示其独特的化学结构具备何种深入药理机制的问题, 限制了糖苷生物碱类药物的进一步开发和利用。本文首次以茄科糖苷生物碱为例, 将其化学结构与抗肿瘤活性进行综述, 总结其抗肿瘤构效关系, 并对其可能的抗肿瘤作用机制进行了讨论。糖苷生物碱发挥抗肿瘤作用的机制主要包括四个方面: 抑制 Hedgehog 途径, 通过 Caspase 非依赖的信号传导途径诱导细胞凋亡, 阻断细胞周期, 以及诱导 ROS 途径。相信随着广大学者对糖苷生物碱的抗肿瘤构效关系的不断探索, 深入研究其抗肿瘤作用机制, 糖苷生物碱将成为抗肿瘤新药研发的热点, 具有极大的研究意义。

参考文献

- Morillo M, et al. Natural and synthetic derivatives of the steroidal glycoalkaloids of *Solanum* genus and biological activity [J]. *Nat Prod Chem Res*, 2020, 8: 371-384.
- Liu YF. Distribution of glycosidic alkaloid in non-eating section of *Solanum melongena* [J]. *J Jiangnan Univ; Nat Sci* (江汉大学学报: 自科版), 2014, 42(1): 59-63.
- Qin L, et al. Advances in the study of biological active components and their antitumor effects in *Solanum nigrum* [J]. *Chin J Surg Oncol* (中国肿瘤外科杂志), 2013, 5: 245-247.
- Li HZ, et al. The progress on research of potato glycoalkaloids and its influencing factors [J]. *Food Res Dev* (食品研究与开发), 2012, 33(11): 227-230.
- Bejarano L, et al. Glycoalkaloids in potato tubers; the effect of variety and drought stress on the α -solanine and α -chaconine contents of potatoes [J]. *J Sci Food Agr*, 2000, 80: 2096-2100.
- Roddick JG. Steroidal glycoalkaloids: nature and consequences of bioactivity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1996, 404: 277-295.
- Dinan L, et al. Chromatographic procedures for the isolation of plant steroids [J]. *J Chromatogr A*, 2001, 935(1-2): 105-123.
- Wu J, et al. α -solanine enhances the chemosensitivity of esophageal cancer cells by inducing microRNA-138 expression [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39: 1163-1172.
- Hu B, et al. Effects of solamargine on proliferation and apoptosis of colorectal carcinoma HCT116 cells [J]. *Acta Chin Med Pharm* (中医药学报), 2019, 47(1): 61-63.
- Zhang X, et al. Solamargine derived from *Solanum nigrum* induces apoptosis of human cholangiocarcinoma QBC939 cells

- [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15:6329-6335.
- 11 Shi F, et al. Effects of solasodine on the invasion of lung cancer cell and on the expression of MMPs/TIMPs[J]. *Anti-tumor Pharm(肿瘤药理学)*, 2018, 8:337-341.
 - 12 Shi F, et al. Preparative isolation and purification of steroidal glycoalkaloid from the ripe berries of *Solanum nigrum* L. by preparative HPLC-MS and UHPLC-TOF-MS/MS and its anti-non-small cell lung tumors effects *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Sep Sci*, 2019, 42:2471-2481.
 - 13 Fekry MI, et al. Bioactive glycoalkaloides isolated from *Solanum melongena* fruit peels with potential anticancer properties against hepatocellular carcinoma cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1-11.
 - 14 Han L, et al. Preliminary screening on effective part of tumor inhibitory effect from *Solanum lyratum* [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志)*, 2016, 31:3770-3774.
 - 15 Du X, et al. Acute and chronic toxicity of Antexiao capsules in rodents[J]. *Chin Pharm(中国药师)*, 2019, 22:327-332.
 - 16 Du X, et al. Steroidal glycoalkaloids from *Solanum lyratum* inhibit the pro-angiogenic activity of A549-derived exosomes [J]. *Fitoterapia*, 2020, 141:104481-104488.
 - 17 Han L, et al. Anti-angiogenic activities of glycoalkaloids isolated from *Solanum lyratum* in tumor-derived vascular endothelial cells[J]. *Phytochem Lett*, 2019, 29:212-219.
 - 18 Lee KR, et al. Glycoalkaloids and metabolites inhibit the growth of human colon (HT29) and liver (HepG2) cancer cells[J]. *J Agr Food Chem.*, 2004, 52:2832-2839.
 - 19 Friedman M, et al. Tomatine-containing green tomato extracts inhibit growth of human breast, colon, liver, and stomach cancer cells[J]. *J Agr Food Chem*, 2009, 57:5727-5733.
 - 20 Carvalho IPS, et al. *In vitro* anticancer activity and physicochemical properties of *Solanum lycocarpum* alkaloidic extract loaded in natural lipid-based nanoparticles[J]. *Colloid Interface Sci Commun*, 2019, 28:5-14.
 - 21 Yang J, et al. Solasonine, a natural glycoalkaloid compound, inhibits gli-mediated transcriptional activity [J]. *Molecules*, 2016, 21:1364-1374.
 - 22 Jaitak V. Molecular docking study of natural alkaloids as multi-targeted hedgehog pathway inhibitors in cancer stem cell therapy[J]. *Comput Biol Chem*, 2016, 62:145-154.
 - 23 Abraham MC, et al. Death without caspases, caspases without death[J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(4):184-193.
 - 24 Chao MW, et al. α -Tomatine-mediated anti-cancer activity *in vitro* and *in vivo* through cell cycle-and caspase-independent pathways[J]. *PLoS One*, 2012, 7:44093-44105.
 - 25 Kim SP, et al. The tomato glycoalkaloid α -tomatine induces caspase-independent cell death in mouse colon cancer CT-26 cells and transplanted tumors in mice[J]. *J Agr Food Chem*, 2015, 63:1142-1150.
 - 26 Liao Y, et al. The roles and therapeutic potential of cyclin-dependent kinases (CDKs) in sarcoma [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(2):151-163.
 - 27 Kovacs LAS, et al. Transcription network and cyclin/CDKs: the yin and yang of cell cycle oscillators [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7:2626-2629.
 - 28 Perkins ND. Not just a CDK inhibitor; regulation of transcription by p21WAF1/CIP1/SDI1 [J]. *Cell Cycle*, 2002, 1(1):35-37.
 - 29 Ball KL. p21; Structure and functions associated with cyclin-CDK binding [J]. *Prog Cell Cycle Res*, 1997, 3:125-134.
 - 30 Pan B, et al. Inhibition of prostate cancer growth by solanine requires the suppression of cell cycle proteins and the activation of ROS/P38 signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2016, 5:3214-3222.
 - 31 Fekry MI, et al. Antiproliferative effects of the naturally occurring solamargine and related glycoalkaloids against liver cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2018, 78:2681-2681.
 - 32 Fendt SM, et al. Dynamic ROS regulation by TIGAR; balancing anti-cancer and pro-metastasis effects [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2):141-142.
 - 33 Subramani R, et al. Nimbolide inhibits pancreatic cancer growth and metastasis through ROS-mediated apoptosis and inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:19819-19830.
 - 34 Qi S, et al. Hypocrellin A-based photodynamic action induces apoptosis in A549 cells through ROS-mediated mitochondrial signaling pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9:279-293.
 - 35 Rabiee S, et al. Autophagic, apoptotic, and necrotic cancer cell fates triggered by acidic pH microenvironment [J]. *J Cell Physiol* 2019, 234:12061-12069.
 - 36 Li SY, et al. Modification of sugar chains in glycoalkaloids and variation of anticancer activity [J]. *Chem Res Chin Univ*, 2007, 23:303-309.
 - 37 Ding X, et al. Purification, antitumor activity *in vitro* of steroidal glycoalkaloids from black nightshade (*Solanum nigrum* L.) [J]. *Food Chem*, 2013, 141:1181-1186.
 - 38 Cham BE. Solasodine rhamnosyl glycosides specifically bind cancer cell receptors and induce apoptosis and necrosis. Treatment for skin cancer and hope for internal cancers [J]. *Res J Bio Sci*, 2007, 2:503-514.
 - 39 Daunter B, et al. Solasodine glycosides. *In vitro* preferential cytotoxicity for human cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 1990, 55:209-220.