

## 甲基莲心碱治疗心血管疾病的药理作用及其机制研究进展

程禄萍, 赵 玥, 周康钰, 甘慧暄, 谢保平\*

赣南医学院 心脑血管疾病防治教育部重点实验室, 江西 赣州 341000

**摘要:** 甲基莲心碱是从睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* 成熟种子的胚芽中提取出的一种双苄基异喹啉类生物碱, 具有抗动脉粥样硬化、抗高血压、抗血栓、抗糖尿病血管病变和血管保护作用、抗心律失常等作用。心血管疾病是全球发病率和死亡率最高的一类疾病, 包括心绞痛、高血压、高血脂、动脉粥样硬化。近年来, 有研究表明甲基莲心碱对心血管疾病防治具有疗效好、副作用低的特点。对甲基莲心碱在心血管疾病中的药理作用及其机制进行综述, 为甲基莲心碱的药物研发和临床应用提供参考。

**关键词:** 甲基莲心碱; 心血管疾病; 抗动脉粥样硬化; 抗心律失常作用; 作用机制

**中图分类号:** R285; R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)09-1983-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.042

## Research progress on pharmacological effects and mechanism of neferine in cardiovascular diseases

CHENG Lu-ping, ZHAO Yue, ZHOU Kang-yu, GAN Hui-xuan, XIE Bao-ping

Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Ministry of Education, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

**Abstract:** Neferine, a bisbenzyl isoquinoline alkaloid, was extracted from the seed embryo of *Nelumbo nucifera* Gaertn. It has multiple pharmacological effects, including anti-atherosclerosis, anti-hypertension, anti-thrombosis, anti-diabetic vascular disease and vascular protection, and anti-arrhythmic effect. Cardiovascular diseases are the highest morbidity and mortality in the world, including angina pectoris, hypertension, hyperlipidemia, and atherosclerosis. Recently, more and more studies have shown that neferine has the characteristics of good curative effect and low side effects in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. This article reviews the pharmacological effects and mechanisms of neferine in cardiovascular diseases, and provides references for the drug development and clinical application of neferine.

**Key words:** neferine; cardiovascular disease; anti-atherosclerosis; anti-arrhythmic effect; mechanism

心血管疾病是全球发病率和死亡率最高的疾病类型<sup>[1]</sup>, 主要包括心绞痛、高血压、高血脂、动脉粥样硬化和卒中等。调查发现, 脑卒中和缺血性心脏病是我国死亡率最高的疾病类型<sup>[2]</sup>。因此, 治疗心血管疾病的药物的研发一直是研究的热点, 特别是天然产物在心血管疾病中的防治作用备受关注。莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 是睡莲科莲属药食同源的植物, 莲子心是莲成熟果实中的干燥幼叶和胚根, 富含莲心碱、甲基莲心碱、异莲心碱、荷叶碱、莲子碱等多种生物碱。甲基莲心碱是从莲子芯中提

取的一种双苄基异喹啉生物碱, 具有抗癌、抗抑郁、抗氧化、抗心律失常、抗血栓、降压、抗炎和抗病毒等药理作用<sup>[3]</sup>。有研究表明甲基莲心碱具有减轻肿瘤的多药耐药性、增强顺铂等化疗药物抗肿瘤活性的作用<sup>[4]</sup>。因此本文综述了甲基莲心碱在心血管疾病中的药理作用及其作用机制, 为甲基莲心碱的药物研发和临床使用提供参考。

### 1 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种渐进性炎症性疾病, 其特征是脂质在动脉血管壁的积累, 血管平滑肌细胞异

收稿日期: 2021-04-27

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目 (GJJ180809); 赣南医学院科研课题 (YB201801); 心脑血管疾病防治教育重点实验室开放课题 (XN202025)

作者简介: 程禄萍 (2000—), 女, 江西人, 本科在读, 从事中药防治老年病和心血管疾病机制研究。E-mail: 2654366306@qq.com

\*通信作者: 谢保平, 医学硕士, 助理实验师, 从事中药防治老年病和心血管疾病机制研究。E-mail: m18932446096\_1@163.com

常增殖和迁移, 导致血管新内膜形成和动脉腔狭窄。Jun 等<sup>[5]</sup>发现甲基莲心碱具有良好的抗氧化和抗血管平滑肌细胞增殖、迁移的作用, 显著抑制细胞周期蛋白 D1、E 和细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cdk) 基因的表达, 抑制 PDGF-R $\beta$ 、ERK1/2、JNK 和 P38 的激活促进 NF- $\kappa$ B 的核转位, 从而抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移和新内膜的形成。Park 等<sup>[6]</sup>发现甲基莲心碱剂量相关性地抑制 3T3-L1 细胞分化的过程中脂质蓄积, 且无细胞毒性, 上调肉碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1)、SIRT1 的表达和腺苷单磷酸激活蛋白激酶 (AMPK)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的磷酸化水平, 其中 ACC 是脂肪酸氧化重要调节剂, 提示甲基莲心碱能够通过激活 AMPK 介导的信号通路来抑制脂肪蓄积, 并促进脂质代谢。胡彩英等<sup>[7]</sup>研究发现甲基莲心碱能够显著抑制氧化低密度脂蛋白 (oxLDL) 诱导的血管平滑肌细胞内三酰甘油、总胆固醇堆积, 增强血管平滑肌细胞内超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性。王辉等<sup>[8]</sup>报道甲基莲心碱能够显著降低总胆固醇 (TC)、高脂血症 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 上调高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、GSH-Px、SOD 的表达。综上认为甲基莲心碱可能通过抑制血管平滑肌细胞的增殖和脂肪蓄积发挥抗动脉粥样硬化的作用。

## 2 抗高血压

研究表明, 甲基莲心碱具有抗高血压和舒张平滑肌的作用<sup>[9]</sup>。Wicha 等<sup>[10]</sup>通过体内实验证实, 甲基莲心碱 1、10 mg/kg 使大鼠收缩压 (SBP) 显著降低, 且不影响心率, 进一步研究发现甲基莲心碱通过内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) /一氧化氮 (NO) /可溶性鸟苷酰环化酶 (sGC) 通路诱导血管舒张, 并通过 Ca<sup>2+</sup>通道调节 Ca<sup>2+</sup>内流和肌浆网胞内 Ca<sup>2+</sup>释放。Li 等<sup>[11]</sup>研究表明甲基莲心碱 (0.1、0.5、1.0、5.0  $\mu$ mol/L) 显著抑制 Ang II 诱导的 HUVMSCs 细胞增殖和 ERK1/2 磷酸化, 且原卟啉锌 (HO-1 抑制剂 ZnPP IX) 与甲基莲心碱共处理后, 甲基莲心碱的抗增殖和抑制 ERK1/2 磷酸化作用明显减弱。周代星等<sup>[12]</sup>报道甲基莲心碱显著抑制 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞增殖和血管平滑肌细胞核 NF- $\kappa$ B (p65) 表达以及胞浆 I- $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和 p-ERK1/2 表达。Ca<sup>2+</sup>信号通路和 Ang II 在调控血管平滑肌松弛、血管平滑肌细胞增殖、抗高血压和抗动脉粥样硬化中扮演了重要角色<sup>[13-14]</sup>。其中 Ang II 是肾素 - 血管

紧张素 - 醛固酮系统调控血压中最主要的成分, Ang II 含量上升导致血管收缩, 血压升高; 同时 Ang II 诱导血管平滑肌细胞的增殖、迁移, 导致新内膜的生成, 动脉腔狭窄。因此甲基莲心碱可能通过 Ca<sup>2+</sup>信号通路和 Ang II 发挥抗高血压作用。

## 3 心脏保护作用

阿霉素的毒性是肿瘤化疗中的一大挑战, 研究表明, 阿霉素通过催化自由基的形成干扰心肌细胞内线粒体功能, 影响心肌细胞的收缩功能<sup>[15]</sup>。因此, 用于缓解阿霉素化疗介导的心脏毒性的药物为癌症患者带来了福音。Priya 等<sup>[16]</sup>报道甲基莲心碱预处理增加了阿霉素暴露后的 H9c2 细胞活力, 并通过调节 NADPH 氧化酶/活性氧 (ROS) 系统抑制 MAPK 激酶和 NF- $\kappa$ B 活化, 减少 G<sub>1</sub> 期细胞数量, 增加细胞周期蛋白 D1 的表达, 从而减少阿霉素介导的心肌细胞凋亡。Priya 等<sup>[17]</sup>研究发现, 经阿霉素处理的心肌细胞 H9c2 中, 线粒体超氧化物显著增多, 细胞抗氧化功能受损, 阿霉素可通过 PI3K/Akt/mTOR 分子通路和诱导自噬抑制 IGF-1R 信号通路; 而采用甲基莲心碱预处理可激活 IGF-1R 分子通路, 核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 转位过程, 促进血红素氧合酶 1 (HO-1)、SOD 的表达, 提高心肌细胞抗氧化功能。Yarmohammadi 等<sup>[18]</sup>报道甲基莲心碱可能通过 PI3K/Akt 信号通路抑制药物诱导的心脏毒性。

此外, 有研究表明, 甲基莲心碱对心肌纤维化、心肌梗死和心肌细胞活性具有重要调节作用<sup>[19-22]</sup>, 特别是对高糖诱导的心肌重构和心功能障碍<sup>[20]</sup>。Lalitha 等<sup>[19]</sup>研究表明甲基莲心碱预处理对异丙肾上腺素诱导的氧化应激具有较强的抗氧化作用, 改善相关生化参数和脂质谱, 提示甲基莲心碱可作为抗异丙肾上腺素诱导的心肌梗死的心脏保护剂。Liu 等<sup>[21]</sup>通过体内研究证明甲基莲心碱可减轻左心室功能障碍和重构, 减少糖尿病小鼠的胶原沉积, 抑制心肌成纤维细胞增殖、迁移和向肌成纤维细胞分化以及心肌成纤维细胞 TGF- $\beta$ 1、ERK 和 p38 MAPK 信号的激活, 提示甲基莲心碱可能具有抗糖尿病心肌纤维化作用。胡敏勇等<sup>[22]</sup>研究表明甲基莲心碱剂量相关性降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 对心肌细胞活力的影响, 降低丙二醛 (MDA)、乳酸脱氢酶 (LDH) 含量, 增加细胞 GSH-Px 活性, 并显著抑制 caspase-3、caspase-9 活性, 减少细胞凋亡数量。然而, 也有学者研究表明, 甲基莲心碱可能会破坏心肌细胞钙稳

态,具有潜在的副作用,具体作用机制尚未阐明<sup>[23]</sup>。综上认为抗氧化作用是甲基莲心碱缓解阿霉素诱导心脏毒性和心肌氧化应激损伤的主要机制。

#### 4 抗血栓作用

血小板在血栓形成中起关键作用,血小板通过释放一系列激动剂促进血小板聚集,如二磷酸腺苷(ADP)、黏附分子、P-选择素、血栓反应素、纤维蛋白原、凝血因子和生长因子<sup>[24-25]</sup>。Zhou 等<sup>[26]</sup>发现甲基莲心碱剂量相关性地抑制胶原蛋白、凝血酶、U46619 诱导的小鼠血小板聚集,促进各种激动剂所致的血小板聚集体的离解,明显减少小鼠血小板对胶原的黏附面积,抑制血栓形成,提示甲基莲心碱可作为抗血小板和抗血栓药物使用。Yang 等<sup>[27]</sup>研究发现甲基莲心碱显著抑制血小板聚集,显著促进胶原、凝血酶、U46619、ADP 和肾上腺素诱导的血小板聚集体的解离,并具有剂量相关性;流式细胞仪分析结果表明,甲基莲心碱抑制凝血酶诱导的血小板 P 选择素表达,以及 PAC-1 (caspase 激活剂)和纤维蛋白原结合,降低人血小板在包被的胶原蛋白上的黏附力,抑制了人类血小板在固定化纤维蛋白原上的扩散,以及抑制 PI3K 活化,降低血小板中 Akt、GSK3 $\beta$  和 p38 MAPK 的磷酸化水平,提示甲基莲心碱可能通过抑制 PI3K-Akt-GSK3 $\beta$ /p38 MAPK 信号通路发挥抗血栓作用。

#### 5 抗糖尿病血管病变和血管保护作用

糖尿病是心血管疾病的主要危险因素之一,长期高糖刺激可导致内皮功能障碍、心肌收缩力下降和心肌细胞凋亡,从而诱发糖尿病血管病变<sup>[28-29]</sup>。Li 等<sup>[30]</sup>发现甲基莲心碱可能通过抗氧化作用降低长期高糖环境诱导的血管内皮中趋化因子配体 5 (CCL5)、趋化因子配体 5 受体 (CCR5) 的表达,从而抑制血管炎症的发生。张赛丹等<sup>[31]</sup>报道甲基莲心碱预处理显著降低 LPC 诱导的 HUVEC-12 细胞中 ROS、MDA 和非对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 的含量,上调 NO 含量,提示甲基莲心碱通过降低 ADMA 水平发挥抗 LPC 诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用,ADMA 为内源性一氧化氮合酶 (eNOS) 竞争性抑制剂,可抑制 NOS 的活性,减少 NO 的合成。其中二甲基精氨酸二甲氨基水解酶 (DDAH)/ADMA 系统是调节 NO 产生的新途径。Peng 等<sup>[32]</sup>研究发现甲基莲心碱能显著降低 LPC 诱导的 HUVEC 细胞中 ADMA、ROS 和 MDA 的表达,上调 NO 水平和 DDAH 活性,提示甲基莲心碱

可通过其抗氧化特性调节 DDAH-ADMA 通路、促进 LPC 诱导的 HUVEC 细胞中 NO 的表达。Guan 等<sup>[33]</sup>报道甲基莲心碱预处理可有效抑制高糖诱导的 HUVEC 细胞凋亡和 ROS 的增加,逆转高糖诱导对 HUVEC 细胞中 SOD 的抑制作用,抑制 PI3K/Akt 通路的激活,并通过阻断 ROS/Akt/NF- $\kappa$ B 途径抑制高糖诱导的内皮细胞凋亡。Zhong 等<sup>[34]</sup>研究表明甲基莲心碱能显著抑制 THP-1 细胞对 HUVECs 细胞的黏附,显著缓解 IL-1 $\beta$  诱导的细胞间黏附分子 1 (ICAM1) 和血管细胞粘附分子 1 (VCAM1) mRNA 和蛋白的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 核转位,抑制 NF- $\kappa$ B-p65 诱导的 ICAM1 和 VCAM1 的转录活性,减轻脂多糖诱导的体内急性炎症损伤。戴淳等<sup>[35]</sup>证实甲基莲心碱可有效降低脂多糖诱导的血管内皮细胞损伤体系中 NF- $\kappa$ B-p65 的表达,上调 I $\kappa$ B- $\alpha$  的表达,抑制 ICAM1 和 TNF- $\alpha$  的表达。因此,抗氧化和 NF- $\kappa$ B 信号通路可能是甲基莲心碱发挥抗脂多糖和高糖诱导的血管病变的主要机制。

#### 6 抗心律失常

心律失常是心脏功能障碍的主要表现,包括原发性心律失常、继发性心律失常<sup>[36]</sup>。钾离子通道在心律失常中扮演了重要的角色,hERG (human ether- $\alpha$ -go-go related gene) 是钾离子通道的  $\alpha$  亚基,该基因编码的钾离子通道对心脏的电位活性具有重要调节作用,当这个通道介导电流通过细胞膜的能力受到抑制时,可导致 QT 间期延长综合征<sup>[37-38]</sup>。Dong 等<sup>[39]</sup>比较了莲心碱和甲基莲心碱对 hERG 通道生物学效应的影响及其构效关系,结果表明,甲基莲心碱对 hERG 通道的开放和失活状态都具有亲和力,而莲心碱只与 hERG 通道开放状态结合,甲基莲心碱在大鼠体内的分布速度快于莲心碱,浓度高于莲心碱,且莲心碱和甲基莲心碱对 hERG 通道的产生和表达均无影响,在低浓度 (<10  $\mu$ mol/L) 下,甲基莲心碱比莲心碱对 hERG 通道的抑制作用更强,这可能是由于甲基莲心碱比莲心碱具有更高的疏水性,提示甲基莲心碱可作为抗心律失常药物长期治疗。魏婷等<sup>[40]</sup>报道莲心碱能够促进 HERG-HEK 细胞中 HERG 通道蛋白的表达,而甲基莲心碱对 HERG 通道蛋白表达无影响,提示甲基莲心碱可能通过其他机制发挥抗心律失常的作用。

#### 7 结语

对于心血管系统疾病,甲基莲心碱具有良好的应用前景,可多层次、多靶点地发挥作用,包括抑

制血管平滑肌细胞增殖、迁移, 抑制  $Ca^{2+}$  和  $K^{+}$  通道, 抗氧化应激和血小板聚集等。然而, 甲基莲心碱在个体水平上的研究较为薄弱, 特别是体内药理学研究和安全性评价等方面以及甲基莲心碱与靶点直接相互作用的研究。甲基莲心碱大部分研究集中在细胞水平上的增殖、迁移、凋亡、自噬和氧化应激关系, 对于甲基莲心碱这些反应发生机制中靶点的相关性有待进一步的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Blanda V, Bracale U M, Di Taranto M D, et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9232.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] Asokan S M, Mariappan R, Muthusamy S, et al. Pharmacological benefits of neferine - A comprehensive review [J]. *Life Sci*, 2018, 199: 60-70.
- [4] Sivalingam K S, Paramasivan P, Weng C F, et al. Neferine potentiates the antitumor effect of cisplatin in human lung adenocarcinoma cells via a mitochondria-mediated apoptosis pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2865-2876.
- [5] Jun M Y, Karki R, Paudel K R, et al. Alkaloid rich fraction from *Nelumbo nucifera* targets VSMC proliferation and migration to suppress restenosis in balloon-injured rat carotid artery [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 179-189.
- [6] Park M, Han J, Lee H J. Anti-adipogenic effect of neferine in 3T3-L1 cells and primary white adipocytes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1858.
- [7] 胡彩英, 曾秋棠. 甲基莲心碱对氧化低密度脂蛋白导致平滑肌细胞脂质堆积和增殖的影响 [J]. *华中医学杂志*, 2006, 30(5): 401-403.
- [8] 王 辉, 刘 刚, 周本宏, 等. 甲基莲心碱对高脂血症模型大鼠的作用研究 [J]. *中国药房*, 2006, 17(13): 974-976.
- [9] Qian J Q. Cardiovascular pharmacological effects of bisbenzylisoquinoline alkaloid derivatives [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(12): 1086-1092.
- [10] Wicha P, Onsa-Ard A, Chaichompoo W, et al. Vasorelaxant and antihypertensive effects of neferine in rats: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Planta Med*, 2020, 86(7): 496-504.
- [11] Li X C, Tong G X, Zhang Y, et al. Neferine inhibits angiotensin II-stimulated proliferation in vascular smooth muscle cells through heme oxygenase-1 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(6): 679-686.
- [12] 周代星, 占成业, 何雪心. 甲基莲心碱对 Ang II 诱导血管平滑肌细胞增殖及 ERK/NF- $\kappa$ B 通路的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(15): 1440-1442.
- [13] Bergantin L B. Hypertension, diabetes and neurodegenerative diseases: Is there a clinical link through the  $Ca^{2+}$ /cAMP signalling interaction [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2019, 15(1): 32-39.
- [14] Li X, Cai W, Xi W, et al. MicroRNA-31 regulates immunosuppression in Ang II (angiotensin II)-induced hypertension by targeting Ppp6C (protein phosphatase 6c) [J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): e14-e24.
- [15] 李琦玮, 张甘霖, 孙 旭, 等. 甲基莲心碱抗肿瘤药理作用及其分子机制研究进展 [J]. *中国药房*, 2019, 30(8): 1134-1138.
- [16] Priya L B, Baskaran R, Huang C Y, et al. Neferine ameliorates cardiomyoblast apoptosis induced by doxorubicin: Possible role in modulating NADPH oxidase/ROS-mediated NF- $\kappa$ B redox signaling cascade [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12283.
- [17] Priya L B, Baskaran R, Huang C Y, et al. Neferine modulates IGF-1R/Nrf2 signaling in doxorubicin treated H9c2 cardiomyoblasts [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1441-1452.
- [18] Yarmohammadi F, Hayes A W, Karimi G. Natural compounds against cytotoxic drug-induced cardiotoxicity: A review on the involvement of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(3): e22683.
- [19] Lalitha G, Poornima P, Archanah A, et al. Protective effect of neferine against isoproterenol-induced cardiac toxicity [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2013, 13(2): 168-179.
- [20] 刘 雪. 甲基莲心碱对糖尿病心肌纤维化的作用及其信号转导机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [21] Liu X, Song X, Lu J, et al. Neferine inhibits proliferation and collagen synthesis induced by high glucose cardiac fibroblasts and reduces cardiac fibrosis in diabetic mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61703-61715.
- [22] 胡敏勇, 黄兆铨. 甲基莲心碱对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 损伤心肌细胞的保护作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(10): 2310-2312.
- [23] Yu Y, Sun S, Wang S, et al. Liensinine- and neferine-induced cardiotoxicity in primary neonatal rat cardiomyocytes and human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 186.
- [24] Jennings L K. Role of platelets in atherothrombosis [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3 Suppl): 4A-10A.

- [25] Kaplan Z S, Jackson S P. The role of platelets in atherothrombosis [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 51-61.
- [26] Zhou Y J, Xiang J Z, Yuan H, *et al.* Neferine exerts its antithrombotic effect by inhibiting platelet aggregation and promoting dissociation of platelet aggregates [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(2): 202-210.
- [27] Yang R P, Zhou Y J, Song W, *et al.* Pharmacological actions of neferine in the modulation of human platelet function [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 862: 172626.
- [28] Williams S B, Goldfine A B, Timimi F K, *et al.* Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans *in vivo* [J]. *Circulation*, 1998, 7(17): 1695-1701.
- [29] Belke D D, Swanson E A, Dillmann W H. Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart [J]. *Diabetes*, 2004, 53(12): 3201-3208.
- [30] Li G, Zhu G, Gao Y, *et al.* Neferine inhibits the upregulation of CCL5 and CCR5 in vascular endothelial cells during chronic high glucose treatment [J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 300-308.
- [31] 张赛丹, 彭振宇, 刘 韶, 等. 甲基莲心碱对 LPC 诱导内皮细胞损伤的保护作用及与 ADMA 的关系 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(21): 2526-2529.
- [32] Peng Z Y, Zhang S D, Liu S, *et al.* Protective effect of neferine on endothelial cell nitric oxide production induced by lysophosphatidylcholine: the role of the DDAH-ADMA pathway [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(4): 289-294.
- [33] Guan G, Han H, Yang Y, *et al.* Neferine prevented hyperglycemia-induced endothelial cell apoptosis through suppressing ROS/Akt/NF- $\kappa$ B signal [J]. *Endocrine*, 2014, 47(3): 764-771.
- [34] Zhong Y, He S, Huang K, *et al.* Neferine suppresses vascular endothelial inflammation by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 696: 108595.
- [35] 戴 淳, 宋金春. 甲基莲心碱对 LPS 诱导人脐血管内皮细胞损伤中 NF- $\kappa$ B 信号通路及相关因子表达的影响 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(3): 129-132.
- [36] Graeff C, Bert C. Noninvasive cardiac arrhythmia ablation with particle beams [J]. *Med Phys*, 2018, 45(11): e1024-e1035.
- [37] Foo B, Williamson B, Young J C, *et al.* hERG quality control and the long QT syndrome [J]. *J Physiol*, 2016, 594(9): 2469-2481.
- [38] Narayana Moorthy N S, Ramos M J, Fernandes P A. Human ether-a-go-go-related gene channel blockers and its structural analysis for drug design [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(1): 102-113.
- [39] Dong Z X, Zhao X, Gu D F, *et al.* Comparative effects of liensinine and neferine on the human ether-a-go-go-related gene potassium channel and pharmacological activity analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29(3/4): 431-442.
- [40] 魏 婷, 梁 喆, 金 彦, 等. 小檗碱、莲心碱和甲基莲心碱对 HERG 通道表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(2): 239-244.

【责任编辑 解学星】