

苦参碱防治高血糖、高血脂症及其并发症的药理机制研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱可防治高糖、高脂引起的心血管并发症, 脂肪肝并发症, 糖尿病视网膜病变, 糖尿病肾病以及肺、腹膜纤维化并发症。苦参碱防治这些并发症的药理机制可能是: (1) 苦参碱的降血糖、调血脂及抗氧化作用, 从源头上减少了氧化型低密度脂蛋白和晚期糖基化终末产物的生成; (2) 苦参碱的抗氧化、抗炎和细胞保护作用可保护和修复 β 细胞, 促进胰岛素合成与分泌, 也可保护累及的心血管系统、肾脏、肝脏、肺和视网膜等其他器官, 减轻胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性。因此, 苦参碱有开发成为治疗代谢综合征新药的潜力。

关键词: 苦参碱; 调血脂; 降血糖; 抗氧化; 抗炎; 修复 β 细胞

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 02-0397-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.028

Research progress on pharmacologic mechanism of matrine in treatment for hyperglycemia and hyperlipemia and their complications

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Matrine protects and treats for cardiovascular complication, fatty liver complication, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, and the complications of lung and peritoneum fibrosis induced by hyperglycemia and hyperlipidosis. These mechanisms to protect and treat for complications are: (1) the effects of matrine on hypoglycemia, hypolipemia and antioxidation decrease the products of AGEs and ox-LDL from source, (2) the effects on antioxidation, anti-inflammation and cellular protection of matrine protect and repair islet beta cells, improve the synthesis and secretion of insulin, protect suffering organs of cardiovascular system, kidney, liver, lung and retina, alleviate insulin resistance, and increase insulin sensitivity. So matrine has potentiality to become a drug of treating metabolic syndrome.

Key words: matrine; regulating lipemia; hypoglycemia; antioxidation; anti-inflammation; repairing β -cells

苦参碱(matrine)是一种天然生物碱,在自然界主要存在于豆科槐属 *Sophor* L. 植物苦参 *S. flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 和白刺花 *S. viciifolia* Hance 中。苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表,30多年前就被我国批准用作保肝药和免疫调节剂^[1]。大量研究发现苦参碱具有广泛的生物活性,如抗菌、抗病毒、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤及保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用,对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用,还有升高白细胞、平喘、抗溃疡、抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[2]。由于苦参碱具有细胞保护作用 and 降血糖、

调血脂的作用^[1,3],临床上有报道口服格列喹酮的早期糖尿病肾病患者如果再加用静滴苦参碱,苦参碱不仅能增强格列喹酮的降血糖作用,而且能显著降低患者血清三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血清胰岛素水平^[4-5]。笔者综述苦参碱降血糖、调血脂和防治高血糖、高血脂引起并发症的药理作用及作用机制,为深度开发苦参碱防治代谢综合征的新适应症提供依据。

1 苦参碱降血糖和调血脂作用及作用机制

1.1 药理作用

Liu等^[6]和Hou等^[7]给大鼠注射链脲佐菌素制作糖尿病模型前连续10 d每天ig苦参碱200 mg·kg⁻¹,

收稿日期: 2021-11-05

第一作者: 张明发(1946—),男,研究员,研究方向为中药药理。Tel:13816371915 E-mail:13816371915@139.com

能显著降低糖尿病大鼠的空腹血糖。但给链脲佐菌素制作成功的糖尿病大鼠,连续8周每天ig苦参碱 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 不能明显降低血糖水平^[8],即使连续8周ip苦参碱 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,也不能明显降低糖尿病大鼠的血糖^[9]。

姚花梅^[10]报道给喂饲高糖高脂饲料并ip链脲佐菌素制作成功的糖尿病大鼠,连续4周ig苦参碱 $10、40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能显著降低糖尿病大鼠的血糖和胰岛素水平。袁良杰^[11]报道给大鼠喂饲高脂饲料的同时连续8周ig苦参碱 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能显著减少大鼠的热量摄入和体质量增加,抑制血糖、游离脂肪酸、三酰甘油水平升高。以上研究结果提示苦参碱调血脂作用似乎强于降血糖。

路筱涛等^[12]报道给家鸽连续3周每天ig液体猪油和胆固醇的同时ig苦参碱 $100、200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能显著降低高血脂家鸽的血清胆固醇及三酰甘油的含量;给小鼠预先连续7d每天ig苦参碱 $100、200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能使ip 75%新鲜蛋黄乳液后升高的血清胆固醇含量分别降低23.9%和28.5%;给连续18d喂饲高脂饲料大鼠同时ig苦参碱 $100、200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能使高血脂大鼠的血清胆固醇分别降低32.1%和33.3%,三酰甘油分别降低25.4%和29.3%。可是连续2周ig苦参碱 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,仅明显降低血清三酰甘油含量,降低胆固醇作用不明显^[13]。王登科等^[14]报道连续28d给大鼠喂饲高脂饲料的同时ig苦参碱 $50、100、200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能剂量相关地降低高血脂大鼠的体质量、血清总胆固醇和三酰甘油水平,显示苦参碱还具有减肥作用。

王钊红等^[15]报道给喂饲高脂低蛋白饲料并sc四氯化碳制作的高血脂脂肪肝大鼠连续4周ig苦参碱 $25、50、100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能剂量相关地降低血中三酰甘油、胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。唐彬等^[16]报道给连续3周喂饲高脂饲料制成的脂肪肝模型大鼠,连续30d每天ig苦参碱 $36\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能纠正高脂饲料引起的脂质代谢紊乱,降低模型组大鼠血清三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的含量。

1.2 作用机制

郭舜等^[17]报道苦参碱 $3、6、12\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度相关地升高小鼠肠道内的分泌细胞STC-1中的三磷酸肌醇、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和细胞内游离钙离子浓度,上调磷脂酶C- $\beta 2$ 和 α -味觉素蛋白的蛋白表达,认为苦参碱可通过激活肠上的苦味受体下游信号分子磷脂酶C- $\beta 2$ 和 α -味觉素蛋白,促进

GLP-1分泌。GLP-1的生理功能是刺激胰岛 β 细胞增殖和新生,抑制 β 细胞凋亡,增加胰岛素的生物合成及葡萄糖依赖的胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,减缓胃排空,降低食欲。

苦参碱对胰岛 β 细胞有促进增殖和分泌胰岛素的作用。张保丽等^[18-19]报道苦参碱浓度在 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 $1\times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对大鼠胰岛素瘤细胞(INS-1)有促进增殖和刺激胰岛素分泌的作用,能对抗维拉帕米或阿托品抑制INS-1细胞增殖和胰岛素分泌的作用;也能对抗链脲佐菌素抑制INS-1细胞增殖和胰岛素分泌,也能对抗链脲佐菌素诱导氧化应激反应,使低下的总抗氧化能力明显提高、升高的丙二醛含量明显下降;无论是在链脲佐菌素处理INS-1细胞前还是之后加入苦参碱,上述浓度苦参碱的以上作用无量效关系,苦参碱 $1\times 10^{-7}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组的作用较其他浓度更优。提示苦参碱是通过其抗氧化及刺激GLP-1分泌的作用,保护和修复受损的胰岛 β 细胞,增强胰岛素的生物合成与分泌。

高血糖、高血脂也可因胰岛素的生理功能障碍,导致胰岛素敏感性下降和胰岛素抵抗而产生。卢远航等^[5]在临床上发现苦参碱能提高早期糖尿病肾病患者的脂联素水平,降低空腹血清胰岛素水平和胰岛素抵抗指数,提高机体组织对胰岛素的敏感性。Xing等^[20]报道苦参碱 $125、250、500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理前脂肪3T3-L1细胞6d,能浓度相关地下调脂肪细胞特异基因转录因子aP2、脂蛋白酯酶、脂联素和瘦素的基因表达,抑制脂质生成期的过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR)- γ 和C/EBP的表达以及脂质沉积,并认为苦参碱是通过抑制细胞外信号调节激酶1/2的磷酸化阻滞前脂肪细胞分化。Hou等^[7]也报道苦参碱能降低链脲佐菌素导致的糖尿病大鼠心肌中的PPAR γ 和PPAR β 的活性和脂质沉积。袁良杰^[11]报道每天ig苦参碱 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 在抑制高脂性肥胖的同时也能显著下调肥胖大鼠下丘脑促食因子神经肽Y和刺鼠色蛋白相关蛋白的基因表达,降低血清瘦素水平,提高机体对瘦素的敏感性,产生降血糖、调血脂作用。

2 苦参碱防治高糖、高脂引起的并发症

高血糖在机体内可产生高浓度的晚期糖基化终末产物(AGEs),高血脂在机体内可产生高浓度的氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),这2种代谢产物均能损伤组织器官,诱发并发症。苦参碱的抗氧化、降血糖和调血脂作用,从源头减少了AGEs和ox-LDL的生成,也可通过其抗氧化、抗炎和细胞保护作用

来防治 AGEs 和 ox-LDL 对组织器官的损伤作用。

2.1 防治心血管病变并发症

肖俊华^[21]报道苦参碱 62.5~500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 不影响正常大鼠心肌细胞活力和细胞内蛋白含量;苦参碱浓度在 62.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时促进高糖诱导心肌细胞增殖,浓度达到 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时能抑制高糖诱导的心肌细胞面积和蛋白含量的增加;对高糖加高胰岛素致心肌细胞病变,苦参碱 250~500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 抑制高糖加高胰岛素模型动物心肌细胞增殖,浓度达到 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时还抑制细胞面积和蛋白含量的增加,即可抑制心肌细胞肥大。苦参碱 125~2 000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对正常心肌成纤维细胞增殖和细胞内蛋白含量都有降低作用;500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 苦参碱能抑制高糖所致的心肌成纤维细胞的增殖、细胞面积和蛋白含量增加,不抑制高糖所致的胶原含量;苦参碱 250~500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能抑制高糖加胰岛素所致的心肌成纤维细胞增殖和细胞面积的增加,500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度还能抑制高糖加胰岛素所致的蛋白含量增加,不影响胶原蛋白含量,推测苦参碱能抑制心肌细胞肥大和心肌间质纤维化,改善心脏结构和心功能。吴金家等^[22]报道胰岛素能促进新生大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成,苦参碱 100~400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度相关地对抗胰岛素促进增殖和胶原合成的作用。

胡灿等^[23]报道苦参碱 1.5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能显著对抗高糖上调心肌 H9c2 细胞中的丙二醛水平、P67phox、P-P65、Bax、裂解的半胱天冬酶-3 的蛋白表达及 Gp91phox、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的基因表达,下调过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性、超氧化物歧化酶-2 和 Bcl-2 的基因和蛋白表达,使 H9c2 的细胞凋亡由对照组的 8.50% 降至 2.48%,提示苦参碱是通过减轻高糖诱导的氧化应激反应和炎症反应,对抗高糖诱导 H9c2 心肌细胞损伤的。

Liu 等^[6]在给大鼠注射链脲佐菌素制作糖尿病心肌病前连续 10 d 每天 ig 苦参碱 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能显著降低糖尿病大鼠的空腹血糖,改善左心室功能;抑制心脏组织中的 Toll 样受体-4(TLR-4)/髓样分化因子-88(MyD-88)/半胱天冬酶-8/半胱天冬酶-3 的信号通路,减少活性氧(ROS)生成和心肌细胞凋亡。提示苦参碱是通过抑制 ROS/TLR-4 信号通路,防治糖尿病心肌病的。Hou 等^[7]也报道苦参碱能降低链脲佐菌素导致的糖尿病大鼠空腹血糖,改善血液动力学参数;降低心肌 ROS 生成、丙二醛和转化生长因子- β (TGF- β)水平以及 PPAR β 和 PPAR γ 1 活

性;抑制蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(PERK)、炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,认为苦参碱还可以通过阻滞 TGF- β 诱导的 PERK 信号通路,减少心肌细胞凋亡,减轻糖尿病心肌病。

Wang 等^[24]用整体大鼠和离体原代心肌细胞实验证明 AGEs 能损伤心肌的收缩和舒张功能;阻碍他克莫司结合蛋白-12.6(FKBP12.6)与利阿诺定受体-2(RyR2)偶联,从而提高了内质网或肌浆网上的钙释放通道 RyR2 活性和细胞内钙离子浓度,降低线粒体膜电位,引起心肌细胞凋亡。苦参碱能对抗 AGEs 的上述所有作用,因此能减轻糖尿病心肌病。Zhao 等^[25]报道苦参碱 0.5、1.0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 预处理能浓度相关地抑制 AGEs 诱导人冠脉平滑肌细胞向具有收缩性表型转化,也浓度相关地抑制葡萄糖调节的蛋白-78(GRP78)、Notch 受体胞内结合域(NICD1)和 Hes 家族的碱性螺旋-环-螺旋蛋白转录因子(HES1)的表达以及 PERK 的磷酸化,即苦参碱可通过下调内质网应激相关的依赖 PERK 信号转导的 Notch 信号通路,阻滞冠脉平滑肌细胞向具有收缩性表型转化,降低冠状动脉的张力,减轻糖尿病心肌缺血。

Ma 等^[26]用苦参碱 0.25、0.50、0.75、1.00 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 预处理人冠状动脉平滑肌细胞,能浓度相关地对抗 AGEs 诱导动脉平滑肌细胞的平滑肌肌凝蛋白重链 11(MYH11)和多聚酶- δ 交互作用蛋白-2(Poldip2)的低表达,整合素- β 1、磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)、核磷酸化的 p70S6K、磷酸化蛋白激酶 B(Akt)、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)和胶原的过表达,而能使 Poldip2 表达沉默的 siRNA 可对抗苦参碱的所有上述作用,认为苦参碱是通过调控 Poldip2/mTOR 信号通路,对抗 AGEs 诱导动脉平滑肌纤维化,这也有助于减轻糖尿病心肌缺血。

王小萍等^[27]报道在给大鼠喂饲高脂饲料的同时每天 ig 苦参碱 50、100、200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,28 d 后能剂量相关地降低高脂血症大鼠的体质量、血清胆固醇、三酰甘油水平和动脉硬化指数、血清乳酸脱氢酶和肌酸激酶活性;提高血清及心肌组织中的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性及降低丙二醛水平;也能降低平均动脉压、左心室终末舒张压,升高左心室收缩压和左室内压最大上升速率和最大下降速率;减轻高脂引起的大鼠心肌排列紊乱、细胞水肿、胞浆疏松、空泡和脂肪变性。提示苦参碱还可通过调血脂和增强机体抗氧化酶活性,保护高血脂致大鼠心肌缺血性损伤。

杨彩艳等^[28]采用王小萍等的实验方法和剂量,在用高脂饲料造模中连续2 d sc 异丙肾上腺素 $85 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以加重高脂血症大鼠的心肌缺血性损伤,ig 苦参碱 50 、 100 、 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 仍能获得与王小萍等^[18]报道的相似结果。

苦参碱的上述降糖、调脂作用,再加上其血管内皮细胞保护作用^[29]和降低高脂大鼠的全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、血沉和红细胞电泳^[13]以及降低糖尿病患者全血黏度、血浆黏度、凝血因子-1 和纤溶酶原激活剂抑制因子,提高血清组织型纤溶酶原激活剂水平^[4],改善血液流变性,因此苦参碱能降低动脉硬化指数^[14,26],能使高脂家鸽的主动脉弓内膜淡黄色表面及散在斑块转变成表面光滑和呈乳白色,镜检可见动脉内膜泡沫细胞大量减少,未见内皮细胞脱落和弹力膜增生,弹力膜单位结构模糊、中膜平滑肌细胞断裂和排列混乱明显减轻^[12],显示了苦参碱抗动脉粥样硬化的作用。

2.2 防治糖尿病视网膜病变

张铮^[30]给链脲佐菌素致糖尿病视网膜病变大鼠连续20周 ig 苦参碱 30 、 60 、 $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,能剂量相关地减轻大鼠视网膜细胞水肿和微血管扩张,增加微血管内皮细胞凋亡数,凋亡数由模型对照组的 0.84 ± 0.15 分别提高到 1.62 ± 0.19 、 2.38 ± 0.21 和 3.12 ± 0.24 ,接近正常大鼠的 3.38 ± 0.26 ;也能剂量相关地下调模型大鼠视网膜血管内皮生长因子、血管生成素-1 的蛋白过表达,下调血清中升高的 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、C 反应蛋白和丙二醛水平,上调血清中低下的超氧化物歧化酶水平。

蒋瑶祁^[31]采用体外培养的大鼠视网膜微血管内皮细胞进行实验,发现苦参碱 5 、 10 、 20 、 40 、 80 、 $160 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,可浓度和时间相关地抑制视网膜微血管内皮细胞增殖并诱导凋亡。苦参碱还能下调正常视网膜微血管内皮细胞的血管内皮生长因子表达,对抗高糖引起的血管内皮生长因子的过表达,提示苦参碱可能有防治包括糖尿病视网膜病变等因素引起的视网膜新生血管形成。

2.3 防治糖尿病肾病

傅松波等^[9]报道摘除右肾大鼠 ip 链脲佐菌素制成糖尿病模型后1周,连续8周 ip 苦参碱 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,虽然不影响模型大鼠的血糖水平和体质量,但能显著降低血清尿素氮、肌酐和24 h 尿蛋白水平,以及肾小球体积,使肾小球基底膜厚度由模型对照组的 $(409 \pm 13) \text{ nm}$ 显著降低至 $(318 \pm 11) \text{ nm}$,并减轻足细胞足突融合程度和毛细血管基底膜厚度。

丁芳^[8]报道给链脲佐菌素导致的糖尿病模型大鼠连续8周 ig 苦参碱 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 不能明显降低糖尿病大鼠的血糖水平,但能显著降低升高的血肌酐和尿素氮水平;给药4周就能显著降低24 h 尿蛋白水平、肾质量指数和肾脏肥大指数;也能显著降低肾皮质中升高的 $\text{TGF-}\beta 1$ 、 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白、IV型胶原和结缔组织生长因子以及尿中升高的 $\text{TGF-}\beta 1$ 水平;肾组织切片显示苦参碱能减轻链脲佐菌素致大鼠肾脏系膜区增宽、肾小球直径增大、肾小管空泡样变性、萎缩和扩张。

姚花梅^[10]报道给喂高糖高脂饲料并 ip 链脲佐菌素导致的糖尿病模型大鼠,连续4周 ig 苦参碱 10 、 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,能降低糖尿病大鼠的血糖、胰岛素水平和胰岛素抵抗指数;降低血肌酐、尿素氮和尿微量白蛋白水平;降低肾组织中的羟脯氨酸水平及 PI3K 、 Akt 、 mTOR 、基质金属蛋白酶(MMP)-2、 MMP-9 、基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-1 和 TIMP-2 的表达,说明苦参碱是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,改善糖尿病肾病的。

卢远航等^[4]报道87例早期糖尿病肾病患者均口服格列喹酮 30 mg ,每天3次进行治疗,其中45例再加用静滴苦参碱 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,疗程为21 d,结果加用苦参碱组的临床有效率为89%,显著高于不加用组的57%;降低患者全血黏度、血浆黏度、凝血因子-1、血清三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐、24 h 尿蛋白、尿白蛋白排出率和血清纤溶酶原激活剂抑制因子-1(PAI-1),并升高血清组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)水平的作用均明显优于不加用组,2组降血糖作用无明显差异,对照组仅降血糖和全血黏度。提示苦参碱可通过调节 t-PA/PAI-1 的活性,改善血液黏度,减少尿蛋白的排出,保护早期糖尿病肾病患者的肾脏。

此后卢远航等^[5]采用同样的给药方案,又治疗了93例早期糖尿病肾病患者,其中48例加用静滴苦参碱 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组与同组治疗前和45例不加用苦参碱组比较,可显著降低空腹血糖、空腹血清胰岛素、胆固醇、三酰甘油、尿素氮、肌酐、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 、胰岛素抵抗指数及尿白蛋白排出率,显著升高胰岛素敏感指数和脂联素水平。而单用格列喹酮对照组只有空腹血糖、尿素氮和尿白蛋白排出率明显低于治疗前水平,说明苦参碱在辅助治疗糖尿病肾病中,能够降低尿微量白蛋白的排泄,升高脂联素水平,提高组织对胰岛素的敏感性,而这些作用可能与其降低患者血清 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 水平有关,即

与苦参碱的抗炎作用有关。

2.4 防治脂肪肝并发症

唐彬等^[16]报道给高脂饲料导致的脂肪肝大鼠 ig 苦参碱 $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 连续 30 d, 可显著降低模型大鼠血清中升高的三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平, 以及肝组织中升高的三酰甘油、总胆固醇含量和肝脏质量指数; 肝组织病理学检查可见苦参碱显著减轻肝细胞脂肪变性、气球样变和坏死, 明显降低肝小叶炎症评分值, 并认为苦参碱是通过下调模型大鼠肝脏的环氧化酶-2、诱导型一氧化氮合酶的基因和蛋白表达, 阻滞脂肪肝发生。艾正琳等^[32-33]重复上述实验, 只是将连续 ig 苦参碱 $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的天数降为 3 周, 结果显示同样能减轻肝细胞脂肪变性、炎性细胞浸润、灶状坏死和肝细胞气球样变; 降低血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平和肝组织丙二醛水平, 升高肝组织中 SOD 和还原型谷胱甘肽水平, 并发现苦参碱能提高肝组织中内源性抗氧化物肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)的蛋白水平, 不影响 L-FABP 的基因表达。艾正琳等又采用体外实验发现苦参碱 $32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 能对抗 H_2O_2 诱导肝细胞 ROS 产生和乳酸脱氢酶释放, 提高细胞内 SOD 和还原型谷胱甘肽水平, 以及 L-FABP 蛋白水平, 但不影响 L-FABP 的基因表达。蛋白合成抑制剂放线菌酮能对抗苦参碱提高 L-FABP 蛋白水平的作用, 而蛋白酶体降解抑制剂 MG132 能进一步增强苦参碱提高 L-FABP 蛋白水平的作用, 提示苦参碱可能是通过增加 L-FABP 蛋白的稳定性, 减少其降解, 提高 L-FABP 水平, 从而升高细胞内 SOD 和还原型谷胱甘肽水平, 发挥抗氧化应激性肝损伤作用。

赵娜等^[34-35]报道苦参碱浓度为 10 、 $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时显著改善游离脂肪酸引发的小鼠原代肝实质细胞脂肪变性, 降低细胞内脂肪颗粒和三酰甘油含量, 并认为苦参碱是通过促进肝实质细胞内的微小 RNA-122(miR122) 的表达, 抑制游离脂肪酸诱导的 JNK 和 p38MAPK 信号通路的磷酸化, 下调脂肪化相关基因二酰基甘油酰基转移酶-2(Dgat2)、脂肪酸合酶(Fas)、乙酰辅酶 A 羧化酶(Acc1)、低密度脂蛋白受体相关蛋白-10(Lrp10) 的表达, 改善肝细胞脂肪变性。袁良杰等^[11]也报道苦参碱能保护高脂饮食对大鼠的肝损伤。

王钊红等^[15]报道给喂饲高脂低蛋白饲料并 sc 四氯化碳制作的高血脂、脂肪肝大鼠连续 4 周 ig 苦参碱 25 、 50 、 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 能剂量相关地降低血中三

酰甘油、胆固醇和低密度脂蛋白、ALT、AST 水平, 减轻模型大鼠肝组织损伤: 减轻肝小叶结构破坏、肝索排列紊乱、肝细胞大泡性脂变、汇管区肝细胞炎性浸润和坏死。高晓博等^[36]报道苦参碱 200 、 400 、 $800 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 与人肝 L02 细胞一起培养 12 h, 200 、 $400 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 能显著抑制软脂酸诱导 L02 细胞胞浆钙离子浓度升高, 并认为苦参碱是通过抑制肌浆网/内质网 ATP 酶, 调节肝细胞钙平衡, 改善内质网应激, 保护软脂酸对肝细胞的伤害的。

2.5 防治高糖引起的肺、腹膜纤维化并发症

寿璐^[37]报道给大鼠 ip 链脲佐菌素建立糖尿病模型后连续 5 周每天 ip 苦参碱 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 能显著降低模型大鼠的肺系数(由模型对照组的 1.37 ± 0.20 显著降为 0.96 ± 0.31)、肺组织中羟脯氨酸含量, 降低肺组织中结缔组织生长因子和核因子- κB (NF- κB) 表达, 使糖尿病大鼠结缔组织生长因子的基因表达下降 55.9% 、NF- κB 表达下降 46.7% , 提示苦参碱是通过抑制糖尿病大鼠肺的结缔组织生长因子和 NF- κB 的过表达, 减轻糖尿病大鼠肺纤维化。

腹膜透析是治疗肾功能衰竭的一种替代疗法, 但反复使用可导致腹膜纤维化而影响透析效果; 透析液中的葡萄糖可破坏腹膜的完整性而致纤维化。姜燕等^[38]给正常大鼠连续 5 周 ip 含高糖和(或)脂多糖的透析液制作腹膜纤维化模型, 如果在该透析液中添加 40 、 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的苦参碱, 均能明显提高超滤量, 降低血浆尿素浓度/透析液尿素浓度比和透析液葡萄糖浓度/初始透析液葡萄糖浓度比; 使腹膜厚度由对照组的平均 $367 \mu\text{m}$ 分别降至 28.2 、 $23.8 \mu\text{m}$; 组织学检查可见明显减轻间皮细胞脱落, 间皮下基质增厚, 成纤维样细胞和单核细胞、巨噬细胞浸润以及纤维素沉积; 明显下调腹膜组织的血管内皮生长因子和纤维连接蛋白的基因表达。表明苦参碱可通过抑制腹膜间皮细胞过表达纤维连接蛋白和血管内皮生长因子, 减少腹膜血管和细胞外基质的形成, 延缓腹膜纤维化, 保护腹膜透析患者的腹膜功能。

朱士彦等^[39-41]给正常大鼠连续 8 周 ip 高糖(4.25% 葡萄糖)腹膜透析液 30 mL 也能导致腹膜硬化, 如果在此种透析液中加入 30 mg 苦参碱, 可使大鼠腹膜组织损伤程度评分由对照组的 3.21 ± 0.60 明显降至 2.12 ± 0.50 , 并抑制腹膜间皮细胞 NF- κB p65 表达。体外培养大鼠腹膜间皮细胞实验, 发现 5% 的苦参碱能对抗高糖致间皮细胞分泌 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 和叉头状螺旋转录因子-3(FOXP3 mRNA),

因此苦参碱可通过抑制炎症细胞因子的表达,减轻腹膜慢性炎症,延缓腹膜纤维化发生。

3 结语

苦参碱可防治高糖、高脂引起的心血管并发症、脂肪肝并发症、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病以及肺、腹膜纤维化并发症。苦参碱防治这些并发症的药理机制可能是:(1)苦参碱的降血糖、调血脂及抗氧化作用,从源头上减少了 ox-LDL 和 AGEs 的生成;(2)苦参碱的抗氧化、抗炎和细胞保护作用可保护和修复胰岛 β 细胞,促进胰岛素合成与分泌,也可保护受累的心血管系统、肾脏、肝脏、肺和视网膜等其他器官,减轻胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。因此苦参碱有望成为治疗代谢综合征的新药。

随着社会经济的发展和生活方式的改变,代谢综合征的发病率不断上升,已成为影响全球性的健康问题。可是至今尚无理想的防治代谢综合征的药物。代谢综合征是一种慢性疾病,需要长期用药,希望新药研发和生产企业在开发苦参碱防治代谢综合征新适应症时把重点放在口服制剂上。由于苦参碱对其他致病因子引起的肝、肾、肺、心脏、血管、脑和眼的慢性损伤也具有有效的保护作用^[2-3,29,42-46],可以期待苦参碱有望成为这些慢性病甚至衰老的防治药物,医药市场前景广阔,希望相关部门通力合作,从药理、制剂、临床、药动等方面进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.苦参碱防治肾病的药理作用及其机制的研究进展[J].现代药物与临床,2021,36(5):1092-1096.
Zhang M F, Shan S Q. Progress on pharmacological effect and mechanism of matrine to preventing and treating nephropathy [J]. Drugs Clin, 2021, 36(5): 1092-1096.
- [2] 张明发,沈雅琴.苦参碱的药动学研究进展[J].药物评价研究,2020,43(12):2571-2578.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacokinetics of matrine [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(12): 2571-2578.
- [3] 张明发,沈雅琴.苦参碱的心脏保护作用及其机制的研究进展[J].现代药物与临床,2021,36(2):414-420.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on cardioprotective effect and its mechanism of matrine [J]. Drugs Clin, 2021, 36(2): 414-420.
- [4] 卢远航,周颖,易晔.苦参碱对早期糖尿病肾病病人纤溶活性和血粘度的影响[J].中国新药与临床杂志,2009,28(3):209-212.
Lu Y H, Zhou Y, Yi Y. Effect of matrine on blood viscosity and fibrinolytic activity in patients with early diabetic nephropathy [J]. Chin J New Drugs Clin Remed, 2009, 28(3): 209-212.
- [5] 卢远航,易晔,冀倩倩.苦参碱对糖尿病肾病患者血清 IL-6、TNF- α 水平和胰岛素敏感性的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2015,9(24):4585-4588.
Lu Y H, Yi Y, Ji Q Q. Effect of matrine on the level of TNF- α and IL-6 and insulin sensitivity in patients with early diabetic nephropathy [J]. Chin J Clinicians: Elec Ed, 2015, 9(24): 4585-4588.
- [6] Liu Z W, Wang J K, Qiu C, et al. Matrine pretreatment improves cardiac function in rats with diabetic cardiomyopathy via suppressing ROS/TLR-4 signaling pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(3): 323-333.
- [7] Hou H J, Zhang Q Q, Dong H W, et al. Matrine improves diabetic cardiomyopathy through TGF- β -induced protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8): 13573-13582.
- [8] 丁芳.糖尿病大鼠肾组织 CTGF 的表达变化及苦参碱对其干预的研究[D].石家庄:河北医科大学,2007.
Ding F. Expression of CTGF in renal of diabetic rats and effects of matrine [D]. Shijiazhang: Hebei Medical University, 2007.
- [9] 傅松波,汤旭磊,贾丽云,等.苦参碱对糖尿病肾病大鼠肾脏结构和功能的影响[J].解放军医学杂志,2020,35(3):343-344.
Fu S B, Tang X L, Jia L Y, et al. Effect of matrine on renal structure and function in diabetic nephropathy rat [J]. Med J Chin People's Liber Army, 2020, 35(3): 343-344.
- [10] 姚花梅.苦参碱通过 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路参与糖尿病大鼠肾功能损伤的机制研究[D].衡阳:南华大学,2019.
Yao H M. Study on the mechanism of matrine involved in renal dysfunction in diabetic rats through the PI3K/AKT/mTOR signal transduction pathway [D]. Hengyang: University of South China, 2007.
- [11] 袁良杰.苦参碱抑制高脂性大鼠肥胖的实验研究[D].兰州:兰州大学,2008.
Yuan L J. Experimental study on suppressive effect of matrine on high-fat-fed obese rats [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2008.
- [12] 路筱涛,祝晨蓀.苦参碱降血脂作用的实验研究[J].广东药学,2003,13(6):32-34.
Lu X T, Zhu C. Experimental research on antilipidic effect of matrine [J]. Guangdong Pharm J, 2003, 13(6): 32-34.
- [13] 许青媛.苦参碱降血脂作用及血液流变学观察[J].陕西新医药,1985,14(7):62-63.
Xu Q Y. Survey of matrine on hypolipemia and blood

- rheology [J]. Shaanxi Med J, 1985, 14(7): 62-63.
- [14] 王登科, 田兴昌, 王小萍. 苦参碱对高脂血症大鼠血脂代谢和抗氧化能力的影响 [J]. 青海医学院学报, 2008, 29(4): 262-264.
- Wang D K, Tian X C, Wang X. Effects of matrine on the metabolization of serum lipid and anti-oxidation ability in hyperlipidemic rats [J]. J Qinghai Med Coll, 2008, 29(4): 262-264.
- [15] 王钊红, 白秀云, 纪士超. 苦参碱对 CCl₄ 高脂低蛋白诱导大鼠脂肪肝变性影响的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(2): 108.
- Wang Z H, Bai X Y, Ji S C. Effect of matrine on hepatic steatosis in rats induced by CCl₄, hyperliposis and hypoproteinemia [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2006, 13(2): 108.
- [16] 唐彬, 艾正林, 姚树坤. 苦参碱对高脂-脂肪肝模型大鼠肝脏 COX-2、iNOS 表达的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(5): 2011-2015.
- Tang B, Ai Z L, Yao S K. Effects of matrine on the expression of COX-2 and iNOS in rats with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Clinicians: Elec Ed, 2013, 7(5): 2011-2015.
- [17] 郭舜, 张松, 石磊, 等. 苦参碱促进胰高血糖素样肽 1 分泌与肠苦味受体途径的相关性研究 [J]. 中国药师, 2018, 21(7): 1137-1141.
- Guo S, Zhang S, Shi L, et al. Correlation of matrine promoted secretion of glucagon-like peptide I and intestinal bitter taste receptor pathway [J]. Chin Pharmacist, 2018, 21(7): 1137-1141.
- [18] 张保丽, 李中平, 任文辉, 等. 苦参碱对 INS-1 细胞胰岛素分泌的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 24-25.
- Zhang B L, Li Z P, Ren W H, et al. Effect of matrine on insulin secretion of INS-1 cells [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2011, 22(1): 24-25.
- [19] 张保丽. 苦参碱对大鼠胰岛素瘤 INS-1 细胞活性、胰岛素分泌及抗氧化能力的实验研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2010.
- Zhang B L. Experimental study on effects of matrine on activity, insulin secretion and total antioxidant capacities of rat insulinoma INS-1 cells [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2010.
- [20] Xing Y F, Yan F F, Liu F, et al. Matrine inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation associated with suppression of ERK1/2 phosphorylation [J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 396: 691-695.
- [21] 肖俊华. 三种中药化学成分抗糖尿病心肌病变的作用初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- Xiao J H. Studies on the effects of three chemical compositions in Chinese herb against diabetic cardiomyopathy [D]. Beijing: Peking University of Chinese Medicine, 2009.
- [22] 吴金家, 陈爱华, 宋旭东. 苦参碱对胰岛素促乳鼠心肌成纤维细胞增殖及胶原合成的影响 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(24): 35-37.
- Wu J J, Chen A H, Song X D. Effect of matrine on insulin-induced collagenous synthesis and proliferation of cardiac fibroblast in suckling mouse [J]. J Community Med, 2013, 11(24): 35-37.
- [23] 胡灿, 唐其柱. 苦参碱对高糖诱导的 H9C2 心肌细胞损伤的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(2): 180-184.
- Hu C, Tang Q Z. Effect of matrine on high glucose-induced injury of H9C2 cardiomyocytes [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2020, 22(2): 180-184.
- [24] Wang J K, Tang Z G, Zhang Y, et al. Matrine alleviates AGEs-induced cardiac dysfunctions by attenuating calcium overload via reducing ryanodine receptor 2 activity [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 842: 118-124.
- [25] Zhao L, Cai H, Tang Z G, et al. Matrine suppresses advanced glycation end products-induced human coronary smooth muscle cells phenotype conversion by regulating endoplasmic reticulum stress-dependent Notch signaling [J]. Eur J Pharmacol, 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173257.
- [26] Ma W X, Xu J, Zhang Y, et al. Matrine pre-treatment suppresses AGEs-induced HSCMCs fibrotic responses by regulating Poldip 2/mTOR pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2019, doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172746.
- [27] 王小萍, 郑萍, 杨彩艳, 等. 苦参碱对高血脂致大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(4): 407-410.
- Wang X P, Zheng P, Yang C Y, et al. Protective effect of matrine on myocardial injury in hyperlipemia rats [J]. West Chin J Pharm Sci, 2008, 23(4): 407-410.
- [28] 杨彩艳, 郑萍, 王小萍, 等. 苦参碱对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 880-884.
- Yang C Y, Zheng P, Wang X P, et al. Cardioprotective effect of matrine on myocardial ischemia in hypercholesterolemia rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2008, 39(6): 880-884.
- [29] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对血管的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2021, 18(5): 619-623, 627.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on pharmacologic effects of matrine on blood vessels [J]. Anti Infect Pharm, 2021, 18(5): 619-623, 627.
- [30] 张铮. 苦参碱对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜微血管内皮细胞增生及血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(4): 422-426.
- Zhang Z. Effect of matrine on proliferation of retinal microvascular endothelial cell and expression of vascular endothelial growth factor in rats with diabetic retinopathy [J]. Eval Anal Drug-use Hosp Chin, 2019, 19(4): 422-426.
- [31] 蒋瑶祁. 苦参碱对体外培养的大鼠视网膜微血管内皮

- 细胞的增殖及 VEGF 表达的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2007.
- Jiang Y Q. The effects of matrine on cell proliferation and expression of intercellular VEGF in microvascular endothelial cells from rat retina by cultured *in vitro* [D]. Hengyang: University of South China, 2007.
- [32] 艾正琳, 谢步善, 姚树坤. 苦参碱治疗非酒精性脂肪肝大鼠的效果观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(11): 2163-2166.
- Ai Z L, Xie B S, Yao S K. Clinical effect of matrine in treatment of rats with nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(11): 2163-2166.
- [33] 艾正琳, 黄芩苷、苦参碱、小檗碱对 NASH 大鼠的治疗作用及对 L-FABP 的影响与机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- Ai Z L. The antioxidative effects of baicalin, matrine or berberine on L-FABP *in vivo* and *in vitro* [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2012.
- [34] 赵娜, 王赫, 徐会, 等. 苦参碱抑制游离脂肪酸诱导小鼠肝实质细胞脂肪变性 [J]. 肝脏, 2015, 20(5): 352-355.
- Zhao N, Wang H, Xu H, et al. Matrine inhibits free fatty acid-induced hepatocyte steatosis [J]. Chin Hepatol, 2015, 20(5): 352-355.
- [35] 赵娜. 三种中药单体对高脂诱导的小鼠原代肝细胞脂肪变性的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- Zhao N. The effects of three Chinese herbal medicine monomers on liver steatosis induced by free fatty acids [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2015.
- [36] 高晓博, 张松, 郭舜, 等. 苦参碱通过调节 L02 肝细胞钙平衡改善软脂酸引起的内质网应激 [J]. 中国药师, 2018, 21(11): 1901-1905.
- Gao X B, Zhang S, Guo S, et al. Improvement of matrine through regulating calcium homeostasis the endoplasmic reticulum stress induced by palmitic acid in L02 liver cells [J]. China Pharmacist, 2018, 21(11): 1901-1905.
- [37] 寿璐. 结缔组织生长因子、核转录因子在糖尿病大鼠肺中的表达及苦参碱的干预作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
- Shou L. Connective tissue growth factor, nuclear transcription factor in diabetic rat lung and the intervention of matrine [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2010.
- [38] 姜燕, 龚燕梅, 曾红兵, 等. 苦参碱对实验性大鼠腹膜纤维化的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(24): 2110-2112.
- Jiang Y, Gong Y M, Zeng H B, et al. Effect of matrine on experimental peritoneal fibrosis in rats [J]. Chin J Hosp Pharm, 2008, 28(24): 2110-2112.
- [39] 朱士彦, 甘平, 曹院国, 等. 苦参碱对高糖致大鼠腹膜间皮细胞 NF- κ B p65 表达的影响 [J]. 临床军医杂志, 2010, 38(5): 689-692, 676.
- Zhu S Y, Gan P, Cao Y G, et al. Effect of matrine on high glucose-induced NF- κ B p65 overexpression in rat peritoneal mesothelial cells [J]. Clin J Med Offic, 2010, 38(5): 689-692, 676.
- [40] 朱士彦, 甘平, 巫建芳, 等. 高糖对大鼠腹膜间皮细胞分泌细胞因子的影响及苦参碱的干预作用 [J]. 重庆医学, 2016, 45(27): 3370-3372.
- Zhu S Y, Gan P, Wu J F, et al. The influence of high glucose on cytokine secreted by peritoneal mesothelial cells in rats and the intervention effect of matrine [J]. Chongqing Med J, 2016, 45(27): 3370-3372.
- [41] 朱士彦, 甘平, 巫建芳, 等. 高糖对大鼠腹膜间皮细胞分泌 FOXP3 mRNA 的影响及苦参碱的干预作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(1): 22-25.
- Zhu S Y, Gan P, Wu J F, et al. Effect of matrine on high glucose-induced FOXP3 mRNA overexpression in rat peritoneal mesothelial cells [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2016, 17(1): 22-25.
- [42] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对肝纤维化患者临床疗效的再评价 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(3): 371-375.
- Zhang M F, Shen Y Q. Evaluation on clinical efficacy of matrine in patients with hepatic fibrosis [J]. Anti Infect Pharm, 2019, 16(3): 371-375.
- [43] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对呼吸系统疾病的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(7): 1105-1109.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances in pharmacological action of matrine for respiratory system diseases [J]. Anti Infect Pharm, 2019, 16(7): 1105-1109.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱抗心律失常的临床治疗及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2021, 18(2): 153-158.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on clinical medication of matrine against arrhythmia and its mechanism [J]. Anti Infect Pharm, 2021, 18(2): 153-158.
- [45] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱和氧化苦参碱防治眼病的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 2041-2049.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on effects of matrine and oxymatrine to prevent and treat for ophthalmopathy [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(9): 2041-2049.
- [46] 张明发, 沈雅琴. 还原型苦参碱类生物碱的中枢抑制作用和神经保护作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1541-1547.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on central suppression and neuroprotection of reduced matrine-type alkaloids [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(8): 1541-1547.

[责任编辑 李红珠]