地骨皮甲素的药理作用研究进展

黎浩¹, 柳航^{2,3}, 王敏^{2,3}, 葛卫红^{2,3*}

1. 南京中医药大学 鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210029

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

3. 南京大学医学院附属鼓楼医院 南京临床药学中心, 江苏 南京 210008

摘要: 地骨皮甲素是结构独特的精胺类生物碱, 为地骨皮的主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎、神经保护、抗肿瘤、降血糖、降血压、调血脂、抗虫、抗帕金森症等药理作用。现有文献对地骨皮甲素在神经保护、抗氧化、抗炎方面的研究比较完善; 但存在缺乏抗菌、抗病毒的研究, 降血压方面缺乏具体机制研究, 神经退行性疾病研究不全面等不足。对近年来国内外地骨皮甲素的药理作用进行了综述, 以期后续研究和进一步药用开发提供参考。

关键词: 地骨皮; 地骨皮甲素; 抗氧化; 抗炎; 神经保护; 抗肿瘤; 降血糖

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 06-1200-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.026

Research progress on pharmacological effects of kukoamine A

LI Hao¹, LIU Hang^{2,3}, WANG Min^{2,3}, GE Weihong^{2,3}

1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008, China

3. Nanjing Medical Center of Clinical Pharmacy, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Abstract: Kukoamine A is a phenolic amide alkaloid in the active ingredients of *Cortex Lycii Radicis*, which has a unique chemical structure, and it has pharmacological effects such as antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, antitumor, hypoglycemic, antihypertensive, lipid-lowering, insect-resistant, and Parkinson's disease-resistant, so it has great development value. It was found that the research on neuroprotection, antioxidation and anti-inflammation of kukoamine A is relatively complete; However, there are some deficiencies such as lack of research on antibacterial and antiviral, lack of specific mechanism research on blood pressure lowering, and incomplete research on neurodegenerative diseases. The researches on the pharmacological effects of kukoamine A at home and abroad in recent years were reviewed in order to provide reference for subsequent research and further pharmaceutical development.

Key words: *Cortex Lycii Radicis*; kukoamine A; antioxidant; anti-inflammatory; neuroprotection; antitumor; hypoglycemic

地骨皮为茄科植物枸杞 *Lycium chinense* Mill. 或宁夏枸杞 *L. barbarum* L. 的干燥根皮^[1], 临床上用于治疗潮热盗汗、肺热咳嗽、低热、吐血、衄血、血淋、消渴、痈肿、恶疮等疾病^[2]。《中国药典》2020年版中含有地骨皮的中成药有9种, 分别为小儿肺咳颗粒、小儿感冒口服液、小儿感冒茶、小儿感冒颗粒、补益地黄丸、坤宝丸、拔云退翳丸、津力达颗粒和益气养血口服液^[1]。日本学者于20世纪50年代开始

对地骨皮进行化学成分研究, 发现地骨皮中含有生物碱、有机酸、苷类、甾醇、香豆素、萜醌、黄酮等多种化学成分^[3-4]。现有综述主要系统地在地骨皮中所有有效成分的总结, 而缺乏对某一单体成分的详细阐述。地骨皮甲素是于1980年从地骨皮甲醇提取物中得到的新生物碱^[5], 分子式为C₂₈H₄₂N₄O₆, 结构对称, 为1分子精胺与2分子二氢咖啡酸结合的酰胺。近年来, 地骨皮甲素的药理作用被不断被发

收稿日期: 2021-12-23

基金项目: “十三五”南京市卫生青年人才培养第三层次资助项目(QRX17132)

第一作者: 黎浩(1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向为药学。E-mail: 849836789@qq.com

*通信作者: 葛卫红, 主任药师, 博士生导师, 主要研究方向为临床药学、药事管理。Tel: (025)68182222 E-mail: glg6221230@163.com

现,包括降血压、抗氧化、抗炎、神经保护、抗肿瘤、降血糖、调血脂、抗寄生虫、抗帕金森症等作用^[4-9],表明该化合物具有良好的开发成新药的价值。故本文选取结构独特且具有良好的生物活性的地骨皮甲素进行阐述,以深入挖掘地骨皮的药用物质基础;并对国内外最新的地骨皮甲素的药理作用研究进行综述,同时分析了目前研究存在的不足,以期后续研究和进一步药用开发提供参考。

1 抗氧化

1.1 清除自由基

1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)是一种稳定的自由基,可以评价自由基清除能力。二氢咖啡酸(DHCA)是潜在的抗氧化化合物,精氨酸生物碱也是一种天然抗氧化化合物,而地骨皮甲素是精氨酸生物碱与DHCA的偶合物,故地骨皮甲素具有潜在的抗氧化活性^[10]。L-itina等^[10]采用DPPH法在分子水平研究了0.1 mmol地骨皮甲素的抗氧化作用,结果表明地骨皮甲素能与DPPH高度相互作用,还原活性(RA%)为96%,具有良好的自由基清除能力,故地骨皮甲素可通过清除自由基来发挥抗氧化作用。

氧化损伤降低了骨髓间充质干细胞的活性,限制其临床应用,而其氧化损伤是由·OH自由基的积累造成的。Li等^[11]研究了·OH自由基诱导的骨髓间充质干细胞氧化损伤模型,用56.5~188.4 μmol的地骨皮甲素与细胞共同培养24 h,结果表明地骨皮甲素可以通过清除自由基来达到抗氧化作用,提高细胞的存活率,且呈剂量相关。

1.2 抑制脂质过氧化

各种外源刺激作用于细胞,细胞内的氧自由基被大量释放,并与其中的不饱和脂肪酸反应生成过氧化脂质,其中的脂质不可逆氧化对细胞损伤是致命的。Litina等^[10]研究中,用抑制亚油酸在水分散体中氧化产生共轭双烯H₂O₂的情况来评价化合物的抑制脂质过氧化能力。对10 μL地骨皮甲素及其同系物进行分子水平的研究,结果表明地骨皮甲素抑制H₂O₂能力最强,可通过抑制脂质过氧化,进而发挥抗氧化作用。

2 抗炎

炎症是机体对于刺激的一种防御反应,一般而言是有益的,但炎症也是诸多慢性疾病的诱发因素,如消化道疾病、癌症、心血管疾病等都有炎症参与。地骨皮甲素具有良好的抑制炎症的作用,能通过调节相关的细胞因子水平来发挥抗炎作用。

卡迪丽娅·木拉提等^[12]研究中,注射卵清蛋白

建立大鼠分泌性中耳炎模型进行体内实验,然后给炎症模型大鼠ig地骨皮甲素10、20、40 mg·kg⁻¹每天1次,共21 d。结果表明,地骨皮甲素能通过降低炎症相关的细胞因子水平来缓解大鼠的炎症状态,如白细胞介素-4(IL-4)、γ干扰素(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α),且呈剂量相关。

脂多糖(LPS)具有刺激巨噬细胞免疫反应的能力,用于建立体外炎症模型;而角叉菜胶是从藻类中提取的硫酸化多糖,用于建立体内炎症模型。Wang等^[13]使用LPS刺激RAW264.7细胞建立的体外炎症模型进行研究,用10、20、40 μmol·L⁻¹地骨皮甲素对细胞预先给药1次并孵育12 h,结果表明地骨皮甲素能够显著抑制炎症介质的生成来抑制炎症反应,如白细胞介素-6(IL-6)、TNF-α、环氧合酶-2(COX-2)和前列腺素E₂(PGE₂)等;用角叉菜胶诱导大鼠急性足肿胀炎症模型进行体内实验,给大鼠ig地骨皮甲素25、50 mg·kg⁻¹预处理5 d、每天1次,结果表明地骨皮甲素可通过降低血清中促炎细胞因子、肝脏中丙二醛(MDA)水平,提高肝脏抗氧化酶[超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶]活性来抑制大鼠的炎症反应。

3 神经保护

3.1 抗氧化应激

N-甲基-天冬氨酸受体(NMDA)的氧化应激及其过度激活是导致脑神经损伤的致病机制^[14]。Hu等^[15]研究中以H₂O₂诱导的人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞损伤模型来验证地骨皮甲素抗氧化应激作用。用5、10、20 μmol·L⁻¹地骨皮甲素与SH-SY5Y细胞共同孵育1~2 h,结果表明地骨皮甲素通过降低活性氧(ROS)和MDA水平,提高SOD活性并抑制乳酸脱氢酶的释放,发挥抗NMDA氧化应激作用,且呈剂量相关。

锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)和铜/锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn-SOD)可以通过分解氧化物达到抗氧化应激的作用,而MDA及H₂O₂可以促进氧化应激作用。Liu等^[16]研究中对大鼠中动脉闭塞(PMCAO)模型大鼠进行体内实验,给SD大鼠iv地骨皮甲素5、10、20 mg·kg⁻¹,结果表明地骨皮甲素通过提高Mn-SOD和Cu/Zn-SOD的活性,降低MDA及其H₂O₂的活性来抗氧化应激,发挥保护神经的作用。

Zhang等^[17]采用全脑照射雄性Wistar大鼠诱导的海马神经元凋亡模型进行体内实验,给照射后大鼠iv地骨皮甲素5、10、20 mg·kg⁻¹,24 h后检测相关

指标。结果表明,骨皮甲素通过增强谷胱甘肽(GSH)、SOD和CAT等抗氧化酶的活性来抗氧化应激,发挥神经保护作用。

3.2 抑制细胞凋亡

细胞色素C为生物氧化过程中的电子传递体,对组织的氧化、还原有迅速的促酶作用。Caspase-3作为细胞凋亡的终末剪切酶,有促进细胞凋亡的作用。Bax蛋白可促进细胞凋亡,B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白(Bcl-2)具有明显抑制细胞凋亡的作用。Bcl-2蛋白可与Bax蛋白聚合,从而抑制其促进细胞凋亡的作用。细胞色素C、Caspase-3、Bax与Bcl-2蛋白都属于线粒体介导的细胞凋亡细胞色素途径通路中的重要标志物。

Yang等^[18]用NMDA诱导原代皮层神经元细胞的神经损伤模型进行研究,发现用5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 地骨皮甲素与神经元细胞共同培养6 h,能降低NMDA诱导的细胞色素C、p53的过度表达和Caspase-3的裂解来保护神经元凋亡。Liu等^[16]使用PMCAO大鼠模型进行体内实验,给SD大鼠iv地骨皮甲素5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,结果表明地骨皮甲素显著降低了Caspase-3与细胞色素C的表达,降低了Bax凋亡蛋白与抗凋亡蛋白Bcl-2的比例,减少凋亡细胞的数量,故地骨皮甲素能够通过抑制细胞凋亡来保护脑部神经。

3.3 抑制神经炎症

激活蛋白质1(AP-1)与核因子- κB (NF- κB)都是体内的细胞转录因子,这些转录因子参与控制细胞和有机体过程,例如免疫和炎症反应、发育过程、细胞生长和细胞凋亡等。Zhang等^[19]研究中,通过对雄性Wistar大鼠进行全脑辐照(WBI)诱导神经炎症模型进行体内实验,给模型大鼠iv地骨皮甲素5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,7 d后检测相关指标。结果表明地骨皮甲素通过抑制WBI诱导的NF- κB p65亚基的核易位和C-Jun的磷酸化来改善神经炎症,即通过抑制NF- κB 和AP-1的激活导致的神经炎症来保护神经细胞。

4 抗肿瘤

4.1 抑制肿瘤细胞恶性增殖

生长中的肿瘤细胞需要新的血管来供应营养和氧气,并清除代谢废物,所以肿瘤组织中新生血管的生长异常活跃。血管内皮生长因子(VEGF)能够有效地诱导血管生成,通常在各种类型肿瘤和癌症患者体液中升高。VEGF不仅可以促进血管生成,还能促进肿瘤细胞的存活和增殖。由于

VEGF在肿瘤生长、存活和转移中的重要作用,VEGF信号通路在抗肿瘤药物的研发中备受关注^[20-23]。卡迪丽娅·木拉提等^[12]通过注射卵清蛋白建立大鼠分泌性中耳炎模型进行体内实验,给模型大鼠ig 10、20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 地骨皮甲素每天1次共21 d,结果表明地骨皮甲素能够降低大鼠体内VEGF水平,且呈剂量相关,所以认为地骨皮甲素可能通过调节VEGF信号通路从而发挥其潜在的抗肿瘤作用。

4.2 抑制肿瘤细胞的生长和迁移

胶质母细胞瘤(GBM)是人类常见的原发性脑部肿瘤。虽然目前有多种治疗手段,如化疗、放疗、手术切除等,但是预后非常不理想、复发率高。Wang等^[24]使用GBM细胞(分为U251与WJ1两个细胞系)作为模型细胞进行研究,在U251细胞中分别加入40、60、80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 地骨皮甲素共同培养48 h,同时在WJ1细胞中分别加入10、20、30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 地骨皮甲素共同培养48 h。结果表明地骨皮甲素可通过诱导肿瘤细胞凋亡,使细胞周期大多停滞在 G_0/G_1 期,从而抑制了细胞的迁移和侵袭性生长,使GBM细胞引发的肿瘤生长明显受到抑制,发挥抗肿瘤作用。

5 降血糖、调血脂

5.1 抑制人胰岛淀粉样多肽(hIAPP)聚集

2型糖尿病患者体内的hIAPP在胰岛中聚集,形成胰岛淀粉样蛋白,使胰岛功能异常,从而导致2型糖尿病的发生。Jiang等^[25]使用硫黄素T分析和透射电子显微镜观察法来研究地骨皮甲素对hIAPP聚集的影响。硫黄素T分析法中,使用地骨皮甲素5、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 孵育hIAPP,结果表明地骨皮甲素抑制了hIAPP的聚集,其半数抑制浓度(IC_{50})值为11.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,并呈剂量相关;而透射电子显微镜观察法中,使用地骨皮甲素100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 孵育hIAPP 24 h,结果表明相对于未经地骨皮甲素孵育的hIAPP,其纤维形成显著减少。以上结果均表明地骨皮甲素可抑制hIAPP的聚集,发挥降血糖作用。

5.2 抑制固醇元调节蛋白-1(Srebp-1c)过度表达

Srebp-1c在维持机体内正常脂质代谢中起重要作用,异常表达可引起脂质代谢紊乱,且Srebp-1c的功能由一系列参与脂肪酸生物合成的关键调节因子介导。Li等^[26]研究中,通过高脂饮食(HFD)喂食小鼠来诱导高血脂模型进行体内实验,给高血脂小鼠ip地骨皮甲素5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 每天1次、共28 d。结果表明地骨皮甲素通过抑制Srebp-1c的过度表达

从而抑制小鼠体内脂质积累,发挥调血脂的作用。

6 抗寄生虫

许多细胞内的寄生虫缺乏重要的氧解毒酶,宿主细胞基于谷胱甘肽的抗氧化能力通常对其生存非常重要,这类寄生锥虫可以通过锥虫硫酮还原酶(TR)及其底物谷胱甘肽-亚精胺结合。Jams等^[27]研究中,采用分子模拟的方法来验证地骨皮甲素对TR的抑制能力,其酶动力学参数值为 $1\ \mu\text{mol}$,表明地骨皮甲素能与TR良好的结合,从而干扰锥虫硫酮的形成,进而丧失锥虫的抗氧化能力,使寄生锥虫失去锥虫硫酮的保护而死亡,发挥抗寄生虫作用。

7 抗帕金森症

帕金森症又名震颤麻痹,是中老年人常见的神经系统退行性疾病之一,其主要在黑质和纹状体发生病变,主要有震颤、肌强直及运动减少等临床表现。Tan等^[28]研究表明帕金森症的发病机制十分复杂,关键的分子致病机制包括:线粒体功能紊乱、神经炎症和氧化应激、 α -突触核蛋白错误折叠和聚集、蛋白质清除障碍等。

7.1 抗氧化应激

SOD可以通过分解氧化物达到抗氧化的作用,而MDA及其ROS可以促进氧化作用。Liu等^[29]研究中,对鱼藤酮诱导大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤(PC12)细胞损伤建立的体外帕金森模型进行实验,用10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 地骨皮甲素与PC12细胞共同孵育4 h,结果表明地骨皮甲素可以降低ROS及MDA含量,提高SOD活性来抗氧化应激,从而发挥抗帕金森症作用。

7.2 增强自噬和抑制细胞凋亡

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)是神经毒素,能够通过损伤黑质中分泌多巴胺的神经细胞而产生类帕金森氏症状,被用于各种帕金森氏症动物模型的研究。Hu等^[30]使用1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺)诱导的SH-SY5Y体外细胞损伤模型进行研究,用地骨皮甲素10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 共同孵育细胞4 h,结果表明骨皮甲素能够通过抑制乳酸脱氢酶的释放来抑制细胞凋亡,从而保护神经细胞;同时通过增加自噬小体增强自噬作用进而保护神经细胞。可见,地骨皮甲素能够通过增强自噬和抑制细胞凋亡来治疗帕金森症。

7.3 维持黑质细胞中的铁稳态

黑质细胞中铁蓄积导致了氧化应激和铁代谢蛋白紊乱,引起 α -突触核蛋白过度表达,导致神经

元死亡进而引发帕金森症。在Li等^[31]研究中,采用6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞帕金森病模型进行体外实验,给予地骨皮甲素5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 共同孵育4 h,结果表明地骨皮甲素不仅减少铁的内流,还可以调结铁蛋白1、亚铁氧化酶、二价金属转运蛋白1(DMT1)、转铁蛋白受体(TFR)和铁蛋白的表达,以维持黑质细胞中的铁稳态,抑制黑质细胞中铁蓄积所致的神经元死亡,从而治疗帕金森症。故地骨皮甲素可以通过维持黑质细胞中的铁稳态来治疗帕金森症。

8 结语

地骨皮作为传统中药,在临床上应用广泛。研究表明地骨皮中含有生物碱、有机酸、苷类、甾醇、香豆素、蒽醌、黄酮等多种化学成分。其中地骨皮甲素是于1980年从地骨皮甲醇提取物中分离得到的新生物碱,因其具有独特的化学结构和良好的生物活性,所以引起广泛关注。笔者通过检索国内外最新的药理作用研究文献,对地骨皮甲素的药理作用进行综述,发现其具有抗氧化、抗炎、神经保护、抗肿瘤、降血糖、降血压、调血脂、抗寄生虫、抗帕金森症等药理作用。对目前地骨皮甲素的药理作用研究现状进行分析,发现其抗氧化、抗炎、神经保护、抗帕金森症等方面的研究较完善,其药理机制涉及清除自由基、调节相关细胞因子水平、抑制细胞凋亡、维持细胞黑质的铁稳态等;而抗肿瘤、抗寄生虫、降血糖、调血脂方面的药理研究不够深入,不足以解释药效学作用,如文中调节VEGF信号通路没有阐述清楚作用通路。

当前医药市场对于治疗肿瘤和神经性退行性疾病的新药的需求日益增加,而地骨皮甲素在这两个领域具有被开发成新药的潜力,故在这两方面的研究需要进一步深入。在抗肿瘤方面,抑制肿瘤细胞迁移的细胞层面药理机制研究较为完善,今后可以从VEGF信号通路入手,进一步阐述其详尽的分子层面的药理作用机制;在治疗神经退行性疾病方面,治疗帕金森症的机制研究较为成熟,但都是体外的分子层面的作用机制,故可以增加对细胞和基因层面的机制研究,同时借鉴这些机制拓展延伸开发出治疗其他神经性退行性疾病的靶点。未来应通过明确地骨皮甲素对各类疾病的药理机制、药物作用靶点、剂量范围、各成分之间的相互联系,促进其在临床上的应用,最大限度地开发其药用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 128.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 128.
- [2] 周琦, 丁齐义, 邵蒙苏, 等. 地骨皮的临床应用及其用量探究 [J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(6): 1208-1211.
Zhou Q, Ding Q Y, Shao M S, et al. Clinical application and dosage of *Cortex Lycii Radicis* [J]. J Changchun Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(6): 1208-1211.
- [3] 徐鹤然, 赵乐, 张晓娜, 等. 地骨皮化学成分及其生物学功效研究进展 [J]. 日用化学工业, 2021, 51(5): 450-456, 467.
Xu H R, Zhao L, Zhang X N, et al. Advances in chemical constituents and biological effects of *Cortex Lycii Radicis* [J]. Chin Surfact Deter Cosme, 2021, 51(5): 450-456, 467.
- [4] 陈靖枝, 卢星, 胡运琪, 等. 传统中药地骨皮化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 3066-3075.
Chen J Z, Lu X, Hu Y Q, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of traditional chinese medicine *Cortex Lycii Radicis* [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(12): 3066-3075.
- [5] Funayama S, Kozue Y, Chohachi K, et al. Structure of kukoamine A, a hypotensive principle of *Lycium chinense* root barks [J]. Tetrahedron Lett, 1980, 21(14): 1355.
- [6] 袁媛. 中药地骨皮化学成分、含量测定及药理活性研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(11): 2131-2134.
Yuan Y. Research progress on chemical constituents, content determination and pharmacological activities of *Cortex Lycii Radicis* [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2018, 30(11): 2131-2134.
- [7] 张秀云, 周凤琴. 地骨皮药效成分及临床应用研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(3): 243-244.
Zhang X Y, Zhou F Q. Research progress on active ingredients and clinical application of *Cortex Lycii Radicis* [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2012, 36(3): 243-244.
- [8] 马天宇, 王磊, 金铃, 等. 地骨皮化学成分及生物活性研究 [J]. 中国果菜, 2018, 38(5): 9-13.
Ma T Y, Wang L, Jin L, et al. Studies on chemical constituents and biological activities of *Cortex Lycii Radicis* [J]. Chin Fruit Veget, 2018, 38(5): 9-13.
- [9] 李琳, 刘颖, 张凡. 地骨皮提取物改善高血糖阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2): 196-199.
Li L, Liu Y, Zhang F. Study on the mechanism of *Cortex Lycii Radicis* extract improving cognitive function in hyperglycemia mice with Alzheimer's disease [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2021, 23(2): 196-199.
- [10] Hadjipavlou-Litina D, Garnelis T, Athanassopoulos C M, et al. Kukoamine A analogs with lipoxygenase inhibitory activity [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2009, 24(5): 1188-1193.
- [11] Li X, Lin J, Chen B, et al. Antioxidant and cytoprotective effects of kukoamines A and B: Comparison and positional isomeric effect [J]. Molecules, 2018, 23(4): 973.
- [12] 卡迪丽娅·木拉提, 艾力根·阿不都热依木, 张瑾. 地骨皮甲素调节 VEGF 信号通路对分泌性中耳炎大鼠的作用研究 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(12): 1069-1073.
Cadilla M, Alegan A, Zhang J. Effect of retinoid on VEGF signaling pathway in rats with secretory otitis media [J]. Pract Pharm Clin Remed, 2020, 23(12): 1069-1073.
- [13] Wang L, Wang P, Wang D, et al. Anti-inflammatory activities of kukoamine A from the root bark of *Lycium chinense* Miller [J]. Nat Prod Commun, 2020, 15(3): 1-8.
- [14] Khatri N, Thakur M, Pareek V, et al. Oxidative stress: Major threat in traumatic brain injury [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(9): 689-695.
- [15] Hu X L, Gao L Y, Niu Y X, et al. Neuroprotection by kukoamine A against oxidative stress may involve *N*-methyl-*D*-aspartate receptors [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(2): 287-298.
- [16] Liu J, Jiang X, Zhang Q, Lin S, et al. Neuroprotective effects of kukoamine A against cerebral ischemia via antioxidant and inactivation of apoptosis pathway [J]. Neurochem Int, 2017, 107(12): 191-197.
- [17] Yang Y, Gao L, Niu Y, et al. Kukoamine A protects against NMDA-induced neurotoxicity accompanied with down-regulation of glun2B-containing NMDA receptors and phosphorylation of PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway in cultured primary cortical neurons [J]. Neurochem Res, 2020, 45(11): 2703-2711.
- [18] Zhang Y, Cheng Z, Wang C, et al. Neuroprotective effects of kukoamine A against radiation-induced rat brain injury through inhibition of oxidative stress and neuronal apoptosis [J]. Neurochem Res, 2016, 41(10): 2549-2558.
- [19] Zhang Y, Gao L, Cheng Z, et al. Kukoamine A prevents radiation-induced neuroinflammation and preserves hippocampal neurogenesis in rats by inhibiting activation of NF- κ B and AP-1 [J]. Neurotox Res, 2017, 31(2): 259-268.
- [20] Sánchez R J, Bequet-Romero M, Morera D Y, et al. Evaluation of methodologies to determine the effect of

- specific active immunotherapy on VEGF levels in phase I clinical trial patients with advanced solid tumors [J]. *Heliyon*, 2018, 4(11): 906.
- [21] Lee D H, Lee M Y, Seo Y, et al. Multi-paratopic VEGF decoy receptor have superior anti-tumor effects through anti-EGFRs and targeted anti-angiogenic activities [J]. *Biomaterials*, 2018, 171(4): 34-45.
- [22] Kim M G, Jo S D, Yhee J Y, et al. Synergistic anti-tumor effects of bevacizumab and tumor targeted polymerized VEGF siRNA nanoparticles [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489(1): 35-41.
- [23] Ajaz S, Siddiq A, Ali S M, et al. Association analysis of the VEGF gene variants with breast cancer susceptibility and tumor characteristics in an indigenous population: A pilot study [J]. *Gene Rep*, 2019, 16(10): 100447.
- [24] Wang Q, Li H, Sun Z, Dong L, et al. Kukoamine A inhibits human glioblastoma cell growth and migration through apoptosis induction and epithelial-mesenchymal transition attenuation [J]. *Sci Rep*, 2016, 8(6): 36543.
- [25] Jiang G, Takase M, Aihara Y, et al. Inhibitory activities of kukoamines A and B from *Lycii Cortex* on amyloid aggregation related to Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(1): 247-251.
- [26] Li G, Zhou F, Chen Y, Zhang W, et al. Kukoamine A attenuates insulin resistance and fatty liver through downregulation of Srebp-1c [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89(2): 536-543.
- [27] Ponasik J A, Strickland C, Faerman C, et al. Kukoamine A and other hydrophobic acylpolyamines: Potent and selective inhibitors of crithidia fasciculata trypanothione reductase [J]. *Biochem J*, 1995, 311(2): 371-375.
- [28] Jankovic J, Tan E K. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8): 795-808.
- [29] 刘文武, 宋琪, 祖宇欣, 等. 地骨皮甲素对鱼藤酮诱导的PC12细胞损伤的保护作用 [J]. *中草药*, 2020, 51(24): 6302-6309.
- Liu W W, Song Q, Zu Y X, et al. Protective effect of triptolide on rotenone-induced PC12 cell injury [J]. *China Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(24): 6302-6309.
- [30] Hu X, Song Q, Li X, et al. Neuroprotective effects of kukoamine A on neurotoxin-induced Parkinson's model through apoptosis inhibition and autophagy enhancement [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 117(2): 32-363.
- [31] Xin L, Xiao W J, Hai X C, et al. Neuroprotective effects of kukoamine A on 6-OHDA-induced Parkinson's model through apoptosis and iron accumulation inhibition [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(12): 105-115.

[责任编辑 李红珠]