

槐定碱和氧化槐定碱对心脑血管疾病药理作用的研究进展

抗晶晶*, 刘晓宁

黄河科技学院 医学院, 河南 郑州 450063

摘要: 槐定碱和氧化槐定碱是中药苦豆子中的主要活性成分, 可能通过抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡、调节钙循环等途径, 表现出对心力衰竭、心肌梗死、脑缺血、脑缺血再灌注损伤等心脑血管疾病的良好防治效果。综述近年来槐定碱和氧化槐定碱对心脑血管疾病的防治作用及其作用机制的研究进展, 为临床应用槐定碱和氧化槐定碱治疗心脑血管疾病提供参考。

关键词: 槐定碱; 氧化槐定碱; 心血管疾病; 脑血管疾病

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 04-0794-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.037

Research progress in pharmacological effects of sophoridine and oxysophoridine on cardiovascular and cerebrovascular diseases

KANG Jingjing, LIU Xiaoning

Department of Biochemistry, School of Medicine, Huanghe Science and Technology University, Zhengzhou 450063, China

Abstract: Sophoridine and oxysophoridine are the essential components of traditional Chinese medicine *Sophora alopecuroides* L. Pharmacological research results showed that sophoridine and oxysophoridine were effective in preventing and treating cardiovascular and cerebrovascular diseases such as heart failure, myocardial infarction, cerebral ischemia and cerebral ischemia reperfusion injury through anti-oxidation, anti-inflammation, anti-apoptosis and regulating calcium circulation. This paper reviewed the effects and mechanisms of sophoridine and oxysophoridine on cardiovascular and cerebrovascular diseases, which can provide references for treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases with sophoridine and oxysophoridine.

Key words: sophoridine; oxysophoridine; cardiovascular diseases; cerebrovascular diseases

心脑血管疾病是现代社会严重威胁人类健康的一类疾病, 其患者多为中老年人, 具有发病率高、致残率高、致死率高的特点, 对其防治具有重要意义^[1]。苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 为豆科槐属植物, 在我国宁夏、新疆、内蒙、甘肃等西北地区分布广泛, 其全草、根及种子均可入药, 具有清热解毒、燥湿、止痛的作用^[2]。槐定碱(sophoridine)、氧化槐定碱(oxysophoridine)是苦豆子中含量较高的生物碱, 对心力衰竭、心肌梗死、脑缺血、脑缺血再灌注损伤等心脑血管疾病具有良好的防治效果^[3]。本文就槐定碱、氧化槐定碱对心脑血管疾病的防治作用及其机制进行综述, 以期对槐定碱、氧化槐定碱在心脑血管疾病中的应用提供一定的理论基础。

1 心血管疾病

心血管疾病是一类发生在心血管系统的疾病, 现有研究表明, 槐定碱、氧化槐定碱对多种心血管疾病模型具有明确的防治效果。

1.1 急性心肌缺血

急性心肌缺血(AMI)是指心脏的血液灌注快速减少, 心肌能量代谢异常, 导致心脏功能下降, 不能正常工作的一种病理状态^[4]。丁娟等^[5]采用结扎大鼠的左冠状动脉前降支(LAD)制备大鼠在体AMI经典模型, 研究槐定碱对急性心肌缺血大鼠心功能的影响, 在制备AMI模型前20 min给大鼠iv槐定碱2.5、5、10 mg/kg能改善由结扎LAD引起的急性心肌缺血损伤指标, 如左心室收缩压(LVSP)和左室压

收稿日期: 2018-08-16

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(172102310208); 河南省教育厅自然科学计划项目(16A180046)

*通信作者: 抗晶晶(1987—), 女, 硕士研究生, 讲师, 研究方向为药物抗炎机制研究。Tel: 15138937576 E-mail: kangjingjingkuaile@163.com

最大变化速率($\pm dp/dt_{\max}$)下降,左室舒张末期压(LVEDP)升高。数据显示,槐定碱10 mg/kg的改善效果甚至优于对照药物丹参125 mg/kg和硝酸甘油0.3 mg/kg。

心肌严重而持续的急性缺血导致心肌不可逆的坏死即为心肌梗死,急性心肌梗死后,各项心功能指标的改变和恢复情况均与心肌梗死范围相关。制备与上文相同的大鼠在体AMI模型,丁娟等^[6]采用心肌大体标本(TTC)染色法直接测定心肌梗死范围,结果显示造模前20 min给大鼠iv槐定碱2.5、5、10 mg/kg能够剂量相关地缩小AMI心肌缺血梗死范围,减少梗死率,提示槐定碱对大鼠急性心肌缺血具有保护作用。槐定碱10 mg/kg与对照药丹参125 mg/kg和硝酸甘油0.3 mg/kg相比,对心肌缺血损伤后心肌梗死范围的影响较接近。此外,有研究表明氧化槐定碱62.5、125、250 mg/kg也可减少AMI大鼠心肌缺血梗死范围,且呈剂量相关^[7]。

1.2 心律失常

心律失常是指心脏活动的频率和节律发生紊乱的病理现象^[8]。研究显示,在用乌头碱、BaCl₂、CaCl₂+乙酰胆碱(Ach)混合液诱发大鼠心律失常前10 min,iv槐定碱10 mg/kg和对照药奎尼丁10 mg/kg,两者均可以明显对抗心律失常大鼠的心房纤颤或扑动症状,减少心律失常持续时间。药理学实验表明槐定碱10 mg/kg对大鼠心电图实验有负性频率作用,负性传导作用,这可能是槐定碱抗心律失常的作用机制^[9]。以上结果提示,槐定碱能够对抗多种原因的心率失常。

1.3 慢性心力衰竭

慢性心力衰竭(CHF)是各种严重心脏疾病终末阶段所表现出来的一种临床综合征^[10]。胡淑婷等^[11]通过结扎大鼠冠状动脉左前降支制备大鼠在体慢性心衰模型,造模后第2天开始ip槐定碱,分别为低剂量5 mg/kg、中剂量10 mg/kg、高剂量20 mg/kg,1次/d,持续28 d。结果表明,与CHF模型组相比,槐定碱中、高剂量组大鼠的LVEDP明显下降, $+dp/dt_{\max}$ 和 $-dp/dt_{\max}$ 显著升高,提示在槐定碱的干预下,CHF大鼠心肌的收缩、舒张功能有明显改善,中、高剂量组大鼠表现更接近生理盐水假手术组。

路红等^[12]制备相同的大鼠在体慢性心衰模型,在术后ip低、中、高剂量(5、10、20 mg/kg)槐定碱,给药4周。结果发现与假手术组相比,CHF组大鼠的心质量/体质量比(HW/BW)和LVEDP显著升高, $dp/dt_{\max}$ 和 $dp/dt_{\min}$ 显著降低;与CHF组相比,槐定碱中剂

量和高剂量组的HW/BW与LVEDP均显著降低, $dp/dt_{\max}$ 和 $dp/dt_{\min}$ 均显著升高,进一步反映了槐定碱对CHF大鼠心脏的保护作用。

心力衰竭可引起心肌质和量的变化,因此心肌超微结构的改变也是衡量心肌损伤的直观指标之一。用同样的大鼠在体慢性心衰模型,Hu等^[13]观察到与生理盐水假手术组相比,CHF模型组大鼠心肌肌丝排列松散且发生错位、部分线粒体的嵴结构模糊不清,而术后ip低、中、高剂量(2.5、5、10 mg/kg)槐定碱28 d,中、高剂量组大鼠的心肌肌纤维排列紧密有序、线粒体结构完整,嵴清晰可见,这就从形态学水平佐证了槐定碱对CHF大鼠心脏的保护作用。

2 脑血管疾病

脑血管疾病常由于颅内血液循环障碍造成脑缺血和脑梗死等,其患者多为中老年人。已有研究显示槐定碱和氧化槐定碱在离体和在体脑血管疾病模型中都表现出良好的防治效果。

2.1 急性脑缺血

脑血管病是我国民众致残的头号杀手,其中以缺血性脑血管病最为常见。Liu等^[14]构建大鼠在体永久性大脑中动脉闭塞所致脑缺血模型(pMCAO),24 h后与生理盐水假手术组相比,pMCAO模型组大鼠出现显著的脑积水、脑梗死现象。与此同时,术后经ip高剂量10 mg/kg槐定碱24 h可显著减少pMCAO大鼠的脑积水情况,低剂量2.5 mg/kg槐定碱可有效缩小pMCAO大鼠的脑梗死范围(从 43.32 ± 5.70 减至 27.15 ± 5.26)。Chen等^[15]通过手术制备小鼠在体脑缺血模型,24 h后与生理盐水假手术组相比,pMCAO模型组小鼠表现出脑缺血损伤的典型症状,探究氧化槐定碱的神经保护作用发现,pMCAO术后连续7 d ig氧化槐定碱62.5、125、250 mg/kg,能够显著减少模型小鼠的神经缺陷和脑梗死范围,且呈剂量相关,高剂量氧化槐定碱的效果与对照药尼莫地平6 mg/kg接近。

为更好地揭示氧化槐定碱的脑保护作用,Chen等^[15]进一步通过构建原代大鼠海马神经元糖氧剥夺模型,进行离体急性脑缺血损伤实验。结果显示氧化槐定碱5、20、80 $\mu\text{mol/L}$ 能够降低由糖氧剥夺引起的神经细胞凋亡,改善由糖氧剥夺引起的神经细胞形态学改变,高剂量氧化槐定碱80 $\mu\text{mol/L}$ 的效果与对照药尼莫地平12 $\mu\text{mol/L}$ 接近。以上在体离体实验均验证了槐定碱和氧化槐定碱对急性脑缺血损伤的保护作用。

此外,张快等^[16]用快速断头法制备小鼠在体急

性全脑缺血模型,观察氧化槐定碱连续ig 7 d是否对脑缺血具有保护作用,并探讨其可能的作用机制。结果表明,与阴性对照组比较,氧化槐定碱125、250 mg/kg组和阳性对照尼莫地平20 mg/kg组小鼠断头后喘息次数由12.40次分别增加至14.90、15.10、15.20次,喘息维持时间由19.29 s分别延长至22.90、24.12、27.99 s,提示氧化槐定碱对小鼠全脑缺血也具有良好的保护作用。

2.2 脑缺血再灌注损伤

脑缺血后有相当部分的血管能自然再通或经溶栓治疗后恢复再通,但随之而来的是进一步的脑损伤和功能障碍,即脑缺血再灌注损伤。近年来,多位学者采用线栓法构建小鼠在体局灶性脑缺血再灌注损伤模型,Wang等^[17]在造模前预防性ip氧化槐定碱62.5、125、250 mg/kg,ig尼莫地平6 mg/kg各7 d;摆茹等^[18]在造模前预防性ip氧化槐定碱62.5、125、250 mg/kg共5 d,缺血前1 h及缺血再灌注后2 h再分别给药1次,同样采用ig给药尼莫地平6 mg/kg作为对照组。结果均发现氧化槐定碱可以剂量相关地减少脑缺血再灌注小鼠的脑梗死面积、脑积水含量和神经缺陷评分,且呈负相关,氧化槐定碱250 mg/kg的效果接近尼莫地平6 mg/kg。另有学者采用原位缺口末端标记法(TUNEL)观察局灶性脑缺血再灌注损伤在体模型小鼠的神经细胞凋亡情况,发现氧化槐定碱可减少凋亡神经细胞的比例,减轻神经元形态学损伤,结果与溶剂对照组相比,有统计学差异^[19]。

此外,Zhu等^[20]对新生大鼠原代培养海马神经元进行糖氧剥夺再灌注实验,进行离体急性脑缺血再灌注损伤实验,发现再灌注前24 h在细胞培养液中加入氧化槐定碱1、2、5 $\mu\text{mol/L}$ 和尼莫地平12 $\mu\text{mol/L}$,两者均可减轻糖氧剥夺再灌注引起的海马神经元损伤,增强神经细胞活力。用同样的离体脑缺血再灌注损伤模型,周茹等^[21]用Hoechst 33342和TUNEL染色法检测海马神经细胞凋亡情况,透射电子显微镜法观察凋亡细胞形态学变化;结果显示,氧化槐定碱1.25、5、20 mg/L可显著改善氧糖剥夺再灌注损伤所致的神经细胞凋亡的形态学变化,并降低神经细胞凋亡率,高剂量(20 mg/L)氧化槐定碱组的作用效果甚至优于尼莫地平(5 mg/L)。

3 防治心脑血管疾病的可能机制

心脑血管疾病的发生是一个复杂的级联反应,目前研究证实其发生机制主要与自由基大量产生、炎症因子释放、细胞内钙超载等因素有关,心血

管疾病发生过程中细胞凋亡增加。多项研究结果提示槐定碱和氧化槐定碱可能是通过抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡、调节钙循环等途径,起到防治心脑血管疾病效果的。

3.1 抗氧化

大量自由基的产生及其导致的过氧化反应是导致心脑血管疾病的重要致病机制,有效清除自由基,抗氧化,是防治心脑血管疾病的途径^[22]。已有研究表明,ip槐定碱、氧化槐定碱后,在体脑缺血再灌注模型鼠脑组织中反映氧化损伤的丙二醛(MDA)含量降低,而超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶、乳酸脱氢酶(LDH)等抗氧化酶的含量增高^[16-17,19]。与此同时,氧化槐定碱在急性心肌缺血模型大鼠中也表现出此作用^[7]。以上资料提示,抗氧化作用是槐定碱、氧化槐定碱防治心脑血管疾病的机制之一。

3.2 抗炎反应

心脑血管疾病的病理基础是动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化与血管内膜的炎症反应关系密切。氧化槐定碱能剂量相关地降低脑缺血再灌注小鼠脑组织中内肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、一氧化氮(NO)等炎症因子水平,减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶(COX-2)等炎症相关酶的表达,减轻脑缺血再灌注小鼠脑组织中的炎症反应^[7,18,23],这些作用伴随着核因子 κ -B(NF- κ B)信号通路的抑制。此外,有研究表明槐定碱也可通过抑制NF- κ B通路的激活,明显改善脑缺血再灌注损伤小鼠的多种症状^[24]。以上研究结果提示槐定碱、氧化槐定碱可能以NF- κ B信号通路为靶点,通过发挥抗炎反应作用来改善脑缺血再灌注损伤。

3.3 抗细胞凋亡

已有研究表明细胞凋亡参与了心脑血管疾病的病理过程^[25],B淋巴细胞瘤基因-2(Bcl-2)家族和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)家族在细胞凋亡过程中发挥着重要作用^[26-27]。Wang等^[19]研究显示,在大鼠脑缺血再灌注模型中,氧化槐定碱可显著抑制脑缺血再灌注诱导的Bcl-2相关蛋白(Bax)和caspase-3的过表达,促进Bcl-2的表达,这与Chen等^[15]的结果完全一致。Zhu等^[20]和周茹等^[21]都以新生大鼠原代培养海马神经元进行糖氧剥夺再灌注,模拟离体急性脑缺血再灌注损伤,发现氧化槐定碱可有效抑制caspase-3和caspase-12

的表达,增强Bcl-2的表达,使Bcl-2/Bax比率上升,且对caspase-3、caspase-9和caspase-8的活性也表现出明显的抑制作用。此外,在急性心肌缺血模型中,氧化槐定碱可剂量相关地抑制caspase-3的活性^[7]。以上研究提示抗细胞凋亡是氧化槐定碱防治心脑血管疾病的途径之一。

3.4 调节钙循环

钙释放、钙储存和钙回摄3个主要环节构成了心肌细胞的钙循环,此循环受到L-型钙通道、钙泵(SERCA2a)等钙调控蛋白的调控。大量研究表明钙循环异常是心衰心肌细胞舒缩功能障碍的基础^[28]。路红等^[12]在大鼠慢性心衰模型研究中发现,槐定碱能改善心衰大鼠心肌细胞钙诱导的钙释放,在一定程度上缓解心力衰竭。进一步探索其作用机制,发现槐定碱是通过上调L-型钙通道受体的表达,进而改善慢性心衰大鼠模型中钙诱导的钙释放^[13]。此外,胡淑婷等^[11]研究表明,SERCA2a表达上调促使肌浆网内钙容量增加,心肌收缩力增强,是槐定碱心肌保护作用的主要机制之一。以上提示槐定碱能通过调节慢性心衰大鼠心肌细胞的异常钙循环,改善大鼠心衰症状。

4 结语

由于苦豆子较高的药用价值,苦豆子资源的合理开发利用越来越引起人们的重视^[29]。目前国内对苦豆子的研究方向主要集中于槐定碱、氧化槐定碱等生物碱类成分,近年来有关这一类生物碱的药理研究取得了很大进展。但是,其他类型的生物碱还鲜有研究。为了合理利用植物资源,在成分研究方面,以后可以把研究视角转向其他类化学成分。

已有的药理研究显示,槐定碱和氧化槐定碱能够通过降低MDA含量,增加SOD、GSH-Px、LDH等抗氧化酶的含量,表现出对脑缺血再灌注模型鼠和急性心肌缺血模型鼠的保护作用;心脑血管疾病形成过程中,血管内膜的炎症反应是重要环节,在体与离体实验数据均表明槐定碱和氧化槐定碱可抑制NF- κ B通路的激活,减少iNOS、COX-2蛋白表达,下调TNF- α 、IL-6、NO等炎症因子水平,从而改善脑缺血再灌注损伤的各项指标;此外,在体与离体实验均显示氧化槐定碱还可以抑制caspase-3、caspase-8等促凋亡因子的表达,提高Bcl-2/Bax比率,从而通过抑制细胞凋亡起到减轻心脑血管疾病模型症状的作用。综上,槐定碱和氧化槐定碱可通过发挥抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡等作用,表现出对心力衰竭、心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病模型

的较好防治效果。

尽管已有药理学基础研究结果证明,槐定碱和氧化槐定碱能多环节、多靶点地防治多种心脑血管疾病模型,但有关其作用机制的研究仍不够深入。由于槐定碱和氧化槐定碱的分子生物学机制较复杂,还需深入研究其防治心脑血管疾病的作用靶点与物质基础。与化学和药理研究相比,其临床研究还缺少设计严谨的大样本报道。如果能够将基础研究和临床应用联合起来,将有质优价廉的新药被研发出来。

参考文献

- [1] 李淑琴,朱嘉宝,武宇洲.银杏叶提取物防治心脑血管疾病的研究进展[J].中国新药杂志,2016(1):76-81.
- [2] 郝伟亮,孟根达来,解红霞.苦豆子的化学成分及药理作用研究进展[J].中国药房,2016(13):1848-1850.
- [3] Wang T, Li Y, Zhao P, et al. Effects of oxysophoridine on amino acids after cerebral ischemic injury in mice [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2014, 17(3): 313-316.
- [4] Bo Y, Ding M A, Shuang C, et al. The protective effect of *Rhodiola rosea* on isoproterenol (ISO) induced acute myocardial ischemia in rats [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2015, 42(1): 72-76.
- [5] 丁娟,赵薇,彭涛,等.槐定碱对急性心肌梗死大鼠心功能的影响[J].时珍国医国药,2010,21(2):348-350.
- [6] 丁娟,赵薇,聂黎虹,等.槐定碱对大鼠急性心肌梗死范围的影响[J].宁夏医科大学学报,2009,31(1):22-23.
- [7] Meng C, Liu C, Liu Y, et al. Oxysophoridine attenuates the injury caused by acute myocardial infarction in rats through anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 527-532.
- [8] 张旭.急性心肌梗死合并心律失常的临床特征及分析[J].中国医药指南,2013(30):413-414.
- [9] 谢世荣,黄彩云,黄胜英.槐定碱抗心律失常作用的实验研究[J].大连大学学报,2002,23(6):104-107.
- [10] Saitoh M, Dos M S, Emami A, et al. Anorexia, functional capacity, and clinical outcome in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF) [J]. Esc Heart Failure, 2017, 4(4): 448-457.
- [11] 胡淑婷,宫京梅,周永忠,等.槐定碱对慢性心衰大鼠心肌保护作用机制的研究[J].宁夏医学杂志,2014,36(9):769-771.
- [12] 路红,沈亚峰,曹密,等.槐定碱对心力衰竭大鼠心肌细胞钙诱导钙释放的影响[J].电子显微学报,2012,31(3):235-242.
- [13] Hu S T, Shen Y F, Gong J M, et al. Effect of sophoridine

- on Ca^{2+} induced Ca^{2+} release during heart failure [J]. *Physiol Res*, 2016, 65(1): 43-52.
- [14] Liu Z, He D, Zhang X, et al. Neuroprotective effect of early and short-time applying sophoridine in pMCAO rat brain: down-regulated TRAF6 and up-regulated p-ERK1/2 expression, ameliorated brain infarction and edema [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 88(4): 379-384.
- [15] Chen R, Li Y X, Jiang N, et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of oxysophoridine on cerebral ischemia both *in vivo* and *in vitro* [J]. *Plant Med*, 2013, 79(11): 916-923.
- [16] 张 快, 赵 靖, 刘红艳, 等. 氧化槐定碱对小鼠急性脑缺血损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2011(3): 26-28.
- [17] Wang H B, Li Y X, Jiang N, et al. Protective effect of oxysophoridine on cerebral ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(15): 1349-1359.
- [18] 摆 茹, 张 快, 王 洁, 等. 氧化槐定碱对小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后 NO、NOS 变化的影响 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2013, 35(9): 968-970.
- [19] Wang T F, Lei Z, Li Y X, et al. Oxysophoridine protects against focal cerebral ischemic injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis in mice [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(11): 2408-2417.
- [20] Zhu Q L, Li Y X, Zhou R, et al. Neuroprotective effects of oxysophocarpine on neonatal rat primary cultured hippocampal neurons injured by oxygen-glucose deprivation and reperfusion [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(8): 1052-1059.
- [21] 周 茹, 郝银菊, 姚婉霞, 等. 氧化槐定碱对新生大鼠海马神经元氧糖剥夺再灌注损伤后细胞凋亡的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2014(6): 32-35.
- [22] Goc Z, Szaroma W, Kapusta E, et al. Protective effects of melatonin on the activity of SOD, CAT, GSH-Px and GSH content in organs of mice after administration of SNP [J]. *Chin J Physiol*, 2017, 60(1): 1-10.
- [23] Wang Y S, Li Y X, Zhao P, et al. Anti-inflammation effects of oxysophoridine on cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2259-2268.
- [24] 苗江永, 祝春华, 王力娜, 等. 槐定碱抑制 TLR4/NF- κ B 通路的激活和机制研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2013, 21(2): 127-130.
- [25] Hossain G S, Lynn E G, Maclean K N, et al. Deficiency of TDAG51 protects against atherosclerosis by modulating apoptosis, cholesterol efflux, and peroxiredoxin-1 expression [J]. *J Am Heart Ass Cardio Cereb Dis*, 2013, 2(3): 1-19.
- [26] Farias-De-Oliveira D A, Villa-Verde D M S, Panzenhagen P H N, et al. Caspase-8 and caspase-9 mediate thymocyte apoptosis in *Trypanosoma cruzi*, acutely infected mice [J]. *J Leuk Biol*, 2013, 93(2): 227-234.
- [27] Hitomi J, Katayama T, Taniguchi M, et al. Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress depends on activation of caspase-3 via caspase-12 [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 357(2): 127-130.
- [28] 湛晶晶, 王丹丹, 黄从新. 钙循环紊乱与心力衰竭后心律失常 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2017(3): 264-266.
- [29] 于 蕾, 张连芳, 东 方, 等. 苦豆子中主要生物碱药理作用的研究进展 [J]. *北京联合大学学报*, 2015, 29(2): 61-66.