

选技术,获得有抗病毒活性的先导化合物;另外在对先导化合物进行构效关系研究以及结构优化时,可以借助组合化学和高通量筛选途径直接筛选有高活性低毒性的优化产物。

先导化合物筛选时的高通量筛选的具体模型设计可依照研究对象寻找过程中所进行的受体靶点作用研究和计算机辅助的合理药物设计;而先导化合物的优化中的高通量筛选模型设计可依照改造目的(如提高活性)。

2 天然药物的微生物转化(microbial transformation)

天然药物结构十分复杂,往往难以用化学方法进行结构改造。天然药物的生物转化为天然药物的研究开发提供了新的途径。目前发展较好的转化方式有酶转化、微生物转化、植物组织悬浮液转化等^[18]。

其中选择微生物转化与组合化学相结合的药物研发途径与其他生物转化法相比,主要有以下 3 方面优势:第一,在诸多生物转化方法中,微生物作为独立生命体,能自发对药物进行降毒性转化;第二,不同于酶转化方法,微生物可以大量培养繁殖,因此微生物转化易于与发酵工程结合,为实现药品的工业化生产提供保障,而酶转化的工业生产技术不成熟,短期难以实现药物的工业化生产。第三,酶和植物悬浮液需要提取分离,过程较复杂,而且得到的酶和悬浮液可能失活或活性降低,微生物不需分离,较易培养,更容易与组合化学结合。

但依赖微生物转化的天然抗病毒研发可能会耗费大量时间和资金,这种困难不仅体现在由天然活性物质到有开发价值的先导化合物的跨越上,还体现在由先导化合物到高效低毒的有临床价值新药的跨越上。

由于微生物转化是十分复杂的生物化学和代谢反应,即使确定菌种也难以预料产物的成分核结构^[9],所以计算机辅助的合理药物设计也不能完全承担天然药物的微生物转化的任务。主要的手段必须依赖组合化学理念,产生大量的

转化产物化合物库(一般是细菌的次级代谢产物),同时对其进行高通量筛选。而计算机辅助的合理药物设计可以通过受体靶点作用研究为微生物转化实验提供大体方向,帮助研究者选择一定数量的工具菌,这样就使得转化实验有一定程度的定向性,可节约大量时间和资金。

3 结语

我国药物研发的现状是天然药物资源十分丰富,但由于多方面原因难以应用于新药研发上。目前我国在自主研发新药方面远远落后于世界水平。计算机辅助合理药物设计、组合化学和高通量筛选技术等全新的新药研发途径的出现,可减少药物研发资金开发和回报周期,为我国新药研发提供了新的机遇。

天然抗病毒药物的研究立足于我国中药宝库和传统中医理论,如能突破自身局限、发挥自身优势,很有可能取得突破性进展。对我国自主药物研发会产生巨大深远的推动和影响。

参考文献:

- [1] 照日格图. 抗病毒药物研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2008, 7(3): 145-151.
- [2] 黄 皓. 天然多糖类活性物质抗乙肝病毒的研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1594-1596.
- [3] 王峰涛(编译). 治疗 HIV 感染的先导天然化合物 [J]. 国外医学药学分册, 2001, 28(4): 227-230.
- [4] 彭 涛. 组合化学及其在药物开发中的应用 [J]. 计算机与应用化学, 2008, 22(2): 103-107.
- [5] 李祖义, 魏光亮. 组合生物催化 [J]. 工业微生物, 2003, 32(1): 37-42.
- [6] 王 洋. 从化合物库中发现药物先导化合物 [J]. 中国药理学杂志, 2003, 28(12): 900-903.
- [7] 史继静. 高通量筛选在抗病毒药物筛选中的应用 [J]. 生命的化学, 2008, 28(3): 339-342.
- [8] 卢艳花. 天然药物的微生物转化 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [9] 文孟良. 微生物源新药筛选中几项新技术 [J]. 微生物学通报, 2003, 30(5): 142-148.

苦参碱药理作用研究进展

张丽华¹, 陈邦恩², 潘明佳^{3*}

(1. 福建省立医院 药剂科, 福建 福州 350001; 2. 福建生物工程职业技术学院, 福建 福州 350002;

3. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193)

摘 要:苦参碱是豆科植物苦参的主要有效成分,药理作用广泛,各类制剂已被广泛用于临床。随着苦参碱新的药理活性的不断发现,使其受到各方面的极大关注。现就苦参碱的主要药理作用抗肝损伤、抗肝纤维化、抗肿瘤、对心血管系统作用等进行综述,为苦参碱的全面开发利用提供参考。

关键词:苦参碱;抗肝损伤;抗肝纤维化;抗肿瘤;心血管系统

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)06-1000-04

* 收稿日期:2009-01-22

作者简介:张丽华(1971—),女,中药师,1993年毕业于福建生物工程职业技术学院(原福建医药学校),就职于福建省立医院药剂科至今。

苦参碱(matrine)是豆科植物苦参 *Sophora flaucescens* Ait. 的主要有效成分,也存在于苦豆子 *S. alopecuroides* L.、广豆根 *S. subprostrata* Chun et T. Chen 中。苦参碱属于四环喹啉啶类化合物,分子骨架可看作 2 个喹啉啶环的稠合体。近年来,国内外在研究和应用苦参碱时,不断发现苦参碱具有抗心律失常、抗炎、抗纤维化、抗肿瘤等多方面重要的药理活性,各类制剂已被广泛用于临床。目前苦参碱单体制剂已上市品种有苦参碱注射液、注射用苦参碱、苦参碱氯化钠注射液、苦参碱葡萄糖注射液和苦参碱栓^[1]。而苦参素注射液更被评价为治疗慢性乙型肝炎安全、有效的药物,疗效与干扰素相近^[2]。研究开发成功的还有苦参总碱贴片^[3]和苦参碱经皮吸收乳膏剂^[4]等。现在苦参碱靶向制剂是众多制剂学者的研究热点^[5~8]。因此苦参碱的研究受到各方面极大的关注。本文就近年来苦参碱药理作用研究进展进行综述。

1 对肝脏的作用

1.1 抗肝损伤:肝损伤是各种肝脏疾病的病变结果,涉及许多因素,如病毒、生物、药物、理化、酒精等。肝损伤的发生机制较为复杂,可分为化学性和免疫性。苦参碱对这两种机制导致的肝损伤均有保护作用。

苦参碱可明显降低大鼠血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平,能够减轻肝细胞的脂肪变性炎症反应,有效保护肝细胞^[9]。体外实验表明苦参碱对肝细胞的凋亡有明显抑制作用,并且对肝细胞分泌白蛋白的功能有明显促进作用^[10]。应用苦参碱治疗大鼠免疫性肝损伤,结果显示肝细胞膜性结构损伤恢复或减轻,脂肪细胞减少,其胞质中 α -肌动蛋白表达减少,说明脂肪细胞活性被抑制,苦参碱对大鼠免疫性肝损伤有保护作用^[11]。苦参碱具有抗猪血清诱导的大鼠免疫性肝损伤作用,其作用机制主要表现在:①苦参碱能保护肝细胞,尤其是保护膜性结构效果明显,与其能够提高大鼠血清中 SOD 活性,抗自由基作用有关;②减少肝组织中汇管区和小叶内间质细胞数量,抑制胶原纤维的增生^[12]。刘浩等^[13]探讨了苦参碱对大鼠小体积肝移植缺血再灌注损伤的保护作用及机制,以及不同剂量苦参碱的疗效差别,研究结果显示:与对照组相比,苦参碱低、高剂量组大鼠 1 周生存率提高了 20%~30%,且均未发生明显的毒性反应;通过肝功能检验发现,苦参碱治疗组术后各时间点 ALT、AST 及乳酸脱氢酶(LDH)值较对照组均显著降低,提示治疗组术后肝功能有明显的改善,而高剂量治疗组肝功能指标的改善更加明显。以上结果表明苦参碱在一定程度上可以减轻肝内实质细胞和非实质细胞的损伤,对肝细胞、肝窦内皮细胞有较好地保护作用,可改善小体积肝移植术后缺血再灌注损伤。其机制可能与苦参碱抑制肝移植术后 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放有关。苦参碱可以通过减轻再灌注后内毒素血症,抑制枯否氏细胞激活及释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、细胞黏附分子(ICAM)-1 等炎症性细胞因子,清除氧自由基,促进 NO 合成等途径,减少粒细胞与肝窦内皮细胞的黏附,从而减轻肝

细胞及肝窦内皮细胞的损伤,改善移植肝脏微循环,减轻供肝冷保存再灌注损伤^[14]。

1.2 抗肝纤维化作用:肝星状细胞(HSC)是引起肝纤维化的关键细胞。肝脏受损时,HSC 受到各种致病因子的刺激,从静息状态转化为具有增生性、纤维原性及可收缩性的肌成纤维细胞。田雄英等^[15]研究发现苦参碱对大鼠 HSC 增殖有明显的抑制作用,且作用呈剂量依赖性;染色流式细胞分析提示,随苦参碱浓度增加,HSC 凋亡率升高,且对照组与苦参碱组 HSC 凋亡率有显著性差异;苦参碱处理组细胞 TUNEL 检测发现 DNA 断裂,透射电镜下见核仁消失,染色质浓缩并凝聚成团块状,沿核膜排列等凋亡的形态改变。以上结果表明苦参碱抑制 HSC 细胞增殖、诱导其凋亡,可能是其抗肝纤维化机制之一。陈伟忠等^[16]应用苦参碱防治四氯化碳诱导的大鼠实验性肝纤维化,观察 3、6、12 周时溶剂对照组、四氯化碳组、苦参碱组血清 ALT、透明质酸(HA)和肝组织中的羟脯氨酸(Hyp)水平以及肝脏病理变化。结果表明苦参碱能显著减轻实验大鼠肝细胞变性、坏死及纤维组织的形成,同时降低不同实验阶段血清 ALT、HA 以及肝组织中的 Hyp 水平,提示苦参碱有保护肝细胞、减轻肝细胞坏死,防治四氯化碳诱发的肝纤维化的作用。对苦参碱抗肝纤维化作用机制的研究发现,在 0.31~5 mmol/L 内,苦参碱浓度越高,对大鼠脂肪细胞 HSC2T6 增殖和胶原、HA 合成的抑制作用越强,表明苦参碱是通过抑制脂肪细胞的增殖及细胞外基质的合成,发挥抗纤维化作用^[17]。

综上所述,苦参碱可从多个环节、途径发挥抗肝损伤作用,为苦参碱治疗各种肝损伤奠定了基础。

2 抗肿瘤作用

苦参碱能显著抑制小鼠腹腔巨噬细胞释放 TNF,以及细菌脂多糖诱导的大鼠肝脏枯否细胞释放 TNF 和 IL-6,并能降低小鼠血清 TNF 和 IL-6 水平。其作用机制可能是苦参碱对巨噬细胞胞浆和胞膜蛋白激酶 C(PKC)活性有显著抑制作用,同时也表明苦参碱是一种有效的 PKC 抑制剂^[18,19]。实验表明,苦参碱可抑制肝癌 Hep G2 细胞的增殖,并具有直接杀伤作用,且抑制作用呈时间和剂量依赖性^[20];同时上调凋亡相关基因 wp53、bax 和 Fax 表达,而下调凋亡基因 bcl-2 和 c-myc 表达水平^[21]。提示苦参碱诱导 Hep G2 凋亡的机制,可能与其上调 G₁ 细胞周期负调节因子的表达及促凋亡基因表达增强,下调 G₁ 期正调节因子 Cyclin D1 表达及抗凋亡相关基因表达减弱有关^[22]。

陈伟忠等^[23]探讨了苦参碱对肝癌细胞株 Hep G2 端粒酶活性的调控作用和细胞周期的影响,并研究了此抑制作用和对细胞周期的调控作用与苦参碱抗肿瘤作用之间的关系。结果显示,750 μ g/mL 苦参碱对 Hep G2 端粒酶活性有一定抑制作用,作用机制可能与抑制端粒酶逆转录酶(hTERT)表达,降低端粒酶活性,抑制部分肿瘤细胞进入 S 期有关。程向东^[24]等研究发现不同质量浓度苦参碱处理 Hep G2 细胞 24 h 和 48 h 后,细胞存活率均有不同程度降低。提示苦参碱对人肝癌 Hep G2 细胞具有明显的抑制作用,并呈时间

和剂量依赖性;苦参碱通过线粒体信号转导途径诱导 Hep G2 细胞凋亡,并且通过消耗细胞内还原型谷胱甘肽产生氧自由基直接参与凋亡过程。

王涌等^[25]研究了苦参碱诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞分化过程中对其侵袭转移能力的抑制作用,说明苦参碱是一种较好的诱导分化剂,不仅抑制细胞的增殖、分化,而且从细胞的黏附、运动、降解等多环节抑制 SMMC-7721 细胞的侵袭转移能力。苦参碱通过下调 STAT3、STAT5 mRNA 表达水平,抑制细胞 JAK-STAT 信号转导通路,从而抑制肝癌 SMMC-7721 细胞增殖^[26]。

黄建等^[27]对苦参碱抑制人大肠癌 HT29 细胞增殖和诱导其凋亡作用及其可能机制进行探讨,发现经过 0.062 5~0.5 mg/mL 苦参碱处理 48 h 后,细胞增殖明显受抑制;但剂量达到 1 mg/mL 时增殖抑制率降低而诱导凋亡作用明显增强;苦参碱对细胞 G₂/M 和 G₁/S 期均有阻滞作用;电镜下可见细胞凋亡的形态学变化;基因芯片检测发现苦参碱影响细胞凋亡相关基因的表达。提示苦参碱抑制 HT29 细胞增殖和诱导其凋亡的机制可能与其抑制细胞周期和凋亡相关基因的表达有关。

苦参碱对人鼻咽癌 CNE1-GL 细胞的增殖及对细胞外基质的黏附能力有明显的抑制作用,该抑制效应随苦参碱浓度增加和作用时间延长而增加;能明显抑制 CNE1-GL 细胞体外侵袭人工基膜能力,明显下调 EBV-LMP1 蛋白的表达。提示苦参碱能抑制 CNE1-GL 细胞的增殖和转移力,其抗肿瘤转移的机制与 EBV-LMP1 蛋白表达的改变有关^[28]。苦参碱能抑制高转移性人卵巢癌 HO-8910PM 细胞的增殖能力和侵袭运动能力,其抗肿瘤侵袭运动的机制与细胞骨架和 Ezrin 蛋白表达的改变有关^[29]。苦参碱在体外对胃癌细胞具有杀伤作用,且呈明显的量效和时效关系,这种杀伤作用与其诱导胃癌细胞凋亡有关;低分化的胃癌细胞株 AGS 对苦参碱更为敏感^[30]。苦参碱具有选择性抑制大肠癌 HT-29 细胞 COX-2 的基因转录、蛋白表达和功能活性等作用,在一定浓度和时间范围内,表现出时效与量效关系^[31]。此外,苦参碱能有效抑制人黑色素瘤细胞的增殖^[32],对胆管癌 QBC939 细胞也有抑制作用^[33]。

3 对心血管系统的作用

苦参碱对离体家兔心房和豚鼠乳头肌标本有正性肌力作用,能使离体蛙心、蟾蜍心脏和离体兔心房的收缩力加强,振幅增加,并呈剂量依赖性关系^[34]。苦参碱(0.1~10.0 μmol/L)可浓度依赖性地增强离体豚鼠工作心脏收缩功能,增加冠脉流量,减慢心率,但抑制舒张功能^[35]。苦参碱能拮抗乌头碱、氯化钡以及结扎冠脉前降支诱发的心律失常,且其抗心律失常作用随剂量的增加而加强,认为苦参碱有抗β肾上腺受体作用^[36]。苦参碱对酸化条件及长期心肌缺血后心室肌细胞仍表现出明显的抑制作用,表明其对心肌梗死后心律失常有效^[37]。

苦参碱能使高胆固醇血症心肌缺血大鼠血清肌酸磷酸激酶(CK)和 LDH 水平明显降低,恢复其血清及心肌组织中

超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和 GSH-Px 的活性,并减少丙二醛的生成,提示苦参碱可减轻细胞膜的损害程度,降低细胞膜的通透性,具有膜稳定性作用,能够通过增强内源性氧自由基清除系统能力,进而减轻自由基对心肌组织的过氧化反应及其有害代谢产物对心肌细胞的损害,从而发挥保护缺血心肌的作用。推断苦参碱对高胆固醇血症大鼠缺血性心肌结构与功能具有保护作用机制与降低血清 TC 和/或 TG,提高机体抗氧化酶活性并维持心肌细胞膜稳定性有关^[38]。因此,苦参碱在防治动脉粥样硬化方面具有一定的意义。

苦参碱可通过上调缺血再灌心肌细胞 bcl-2 的基因转录,抑制细胞凋亡,减轻心肌损伤^[39]。谢华等^[40]通过实验研究表明苦参碱对 I_{KM3} 电流有抑制作用,提示苦参碱可能为一种 K 通道阻滞剂^[41]。苦参碱可以抑制醛固酮诱导的周期蛋白(PCNA)的表达增强,其效应呈现剂量依赖性^[42]。这些作用对改善和逆转心脏间质纤维化和心脏重塑具有重要的意义。阮长武等^[43,44]研究发现苦参碱虽然对去甲肾上腺素和内皮素引起的心肌细胞直径增大及 H-Le 掺入率增加无明显影响,但苦参碱能完全逆转去甲肾上腺素引起的心肌细胞β肌球蛋白重链(β-MHC) mRNA 表达增加,α-MHC mRNA 表达减少,提示苦参碱在心肌细胞肥大的防治中具有一定价值。

4 其他作用

苦参碱可通过抑制 TGF-β1 和 Smad3 mRNA 及蛋白的产生和表达,从而抑制 TGF-β/Smads 信号转导通路,这可能是苦参碱抗胰腺纤维化的作用机制之一。虽然苦参碱可提高 Smad7 表达,但与对照组比较无显著差异,提示苦参碱可能对 Smad7 表达无明显作用,即对 TGF-β/Smads 信号转导通路的负反馈调节通路可能没有明显作用^[45]。

付平等^[46]首次对苦参碱防治大鼠肾小管间质纤维化进行了相关研究,结果发现苦参碱可部分恢复 MMP-3 的表达,同时降低 TIMP-1、FN、CTGF 和 α-SMA 的表达,且大剂量治疗组(25 mg/kg)与福辛普利组的结果无显著差异;整个实验苦参碱无明显不良反应。苦参碱可能是通过降低 IL-6 和 TGF-β1 的表达来防治肾小管间质纤维化^[47]。

苦参碱能抑制 T 淋巴细胞酯酶染色率,增强网状内皮系统的吞噬能力,但对迟发型超敏反应和血清溶血素抗体无明显影响,表明苦参碱对免疫低下小鼠的细胞免疫具有明显抑制作用,并增强其非特异性免疫^[48]。苦参碱可降低小鼠血清干扰素 INF-γ 浓度,但对 IL-4 水平无明显影响^[49]。

不同浓度的苦参碱对总的酪氨酸蛋白激酶的活性有影响^[50]。其中苦参碱能抑制酪氨酸蛋白激酶和酪氨酸蛋白磷酸酶,同时有 G 蛋白偶联受体信号通路、磷脂酶 A₂(PLA₂)及钙信号等的变化。从激酶活性下降的时相看,膜蛋白提取物中的酪氨酸蛋白激酶活性变化先于胞浆蛋白的提取物中的酪氨酸蛋白激酶,提示有从外入内的信号跨膜传递过程^[51]。

苦参碱氯化钠注射液对化疗药物所致的骨髓抑制,具有明显的保护作用,可缓解化疗引起的胃肠道反应,使病人食

欲改善,疼痛减轻,精神好转,提高了生存质量,从而提高了化疗的耐受性,值得临床应用^[52]。

5 结语

苦参碱药理作用广泛,临床上可用于治疗多种疾病。目前对苦参碱的研究主要集中在抗肝损伤及肝纤维化、抗肿瘤、抗心血管疾病等方面,而其他药理活性,如化疗升白细胞、抗病毒等作用都很值得重视,对其进行全面的开发利用非常必要。苦参碱药理作用基本上处于实验阶段,有待进一步的开拓研究,以配合和促进临床实践的发展。对苦参碱现有制剂进行现代化的改进有助于提高其临床应用。因此,从药理及制剂方面更深入的研究苦参碱对全面开发利用苦参碱有深远的意义。

参考文献:

- [1] 王学武. 苦参碱栓剂的研制 [J]. 中草药, 1983, 14(3): 10-12.
- [2] 王勤环. 慢性病毒性肝炎药物治疗新研究 [J]. 医学研究通讯, 2001, 30(4): 8-11.
- [3] 全红, 王建明, 程立华. 苦参总碱贴片抗心律不齐的实验研究 [J]. 中医药学报, 2001, 29(5): 46.
- [4] 魏红, 李中文. 苦参碱乳膏剂的动物药理学及生物利用度研究 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(3): 183-185.
- [5] 黄洁, 作文英, 席枝侠, 等. 苦参碱脂质的研究制备与包封率测定 [J]. 医药导报, 2008, 27(1): 87-88.
- [6] 刘文雅, 刘汉清. 主动载药法制备苦参碱脂质的研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(4): 908-909.
- [7] 李艳辉, 邓树海. 苦参碱毫微粒的制备及体外释药动力学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(2): 136-139.
- [8] 刘小平, 王莹, 鄢烈祥, 等. 苦参碱磁性壳聚糖微球制备工艺的筛选 [J]. 中药材, 2007, 30(1): 82-85.
- [9] 王利红, 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.
- [10] 胡聪, 韩聚强, 修贺明, 等. 苦参碱对体外大鼠肝细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医药科技, 2001, 8(4): 242.
- [11] 薛贵平, 庞学书, 薄爱华, 等. 苦参碱对免疫性肝损伤保护作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6): 1302.
- [12] 梁萍, 薄爱华, 薛贵平, 等. 苦参碱抗免疫性肝损伤机制的研究 [J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(2): 104-108.
- [13] 刘浩, 仇毓东, 毛凉. 苦参碱对大鼠小体积肝移植缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(15): 16-17.
- [14] 朱新华, 仇毓东, 史敏科. 苦参碱对大鼠原位肝移植冷缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(17): 1675.
- [15] 田雄英, 翁山耕, 林永奎, 等. 苦参碱对大鼠肝星状细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 肝脏, 2005, 10(2): 95-97.
- [16] 陈伟忠, 朱梁, 张兴容, 等. 苦参碱对实验大鼠肝纤维化的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(5): 410-413.
- [17] 刘涛, 胡晋红, 蔡漆. 苦参碱抗肝纤维化机理的体外研究 [J]. 解放军药学报, 2000, 16(3): 119-122.
- [18] 林文, 张俊平, 胡振林, 等. 苦参碱对细菌脂多糖诱导大鼠枯否细胞释放肿瘤坏死因子及白细胞介素-6 的影响 [J]. 药理学, 1997, 32(2): 93-96.
- [19] 张俊平, 胡振林, 林文, 等. 苦参碱对巨噬细胞释放肿瘤坏死因子及其蛋白激酶 C 活性的影响 [J]. 第二军医大学学报, 1995, 16(6): 513-514.
- [20] 司维柯, 尚桃元, 康格非. 苦参碱对人肝癌细胞 Hep G2 的细胞形态影响和增殖因素的变化 [J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(6): 553.
- [21] 司维柯, 陈安, 李鹏, 等. 苦参碱诱导人肝癌细胞系 Hep G2 凋亡的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(7): 816.
- [22] 王铁军, 李绍平, 简家荣, 等. 苦参碱抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(4): 53.
- [23] 陈伟忠, 曾欣, 林勇, 等. 苦参碱对肝癌细胞 Hep G2 增殖的影响及端粒酶活性调控的体外研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2002, 8(3): 168-170.
- [24] 程向东, 杜义安, 黄灵. 苦参碱对人肝癌 Hep G2 细胞内 GSH 水平调节和细胞杀伤作用 [J]. 中国肿瘤, 2008, 17(4): 311.
- [25] 王涌, 彭承宏, 张国平, 等. 苦参碱诱导 SMMC-7721 细胞分化过程中侵袭转移相关指标的实验研究 [J]. 中药材, 2003, 28(8): 566-569.
- [26] 殷飞, 赵军艳, 姚树坤. 苦参碱对肝癌 SMMC-7721 细胞 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 873.
- [27] 黄建, 陈康杰, 张卧. 苦参碱抑制人大肠癌 HT29 细胞增殖及诱导凋亡作用与机制 [J]. 中草药, 2007, 38(8): 1210.
- [28] 薛净, 李瑜光, 聂玉强. 苦参碱对人肝癌细胞株 Hep G2 基因表达谱的影响 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2007, 16(4): 341.
- [29] 申志华, 揭伟, 陈锦. 苦参碱对人卵巢癌细胞株 HO-8910PM 增殖及侵袭运动能力的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 386.
- [30] 曾晖, 胡梅洁, 张曙, 等. 苦参碱体外对胃癌细胞的杀伤作用 [J]. 上海第二医科大学学报, 2004, 24(1): 38.
- [31] 黄建, 张鸣杰, 邱福铭. 苦参碱抑制大肠癌 HT-29 细胞环氧化酶 2 表达的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3): 240.
- [32] 姜孟臣, 王火为, 陈红. 苦参碱对人黑色素瘤细胞系增殖抑制的体外研究 [J]. 天津药学, 2003, 15(2): 9.
- [33] 陈筠, 张双卫, 王银全. 苦参碱对人胆管癌细胞 QBC939 增殖和凋亡的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(5): 627.
- [34] 阮长武, 何仲海, 金朝俊, 等. 苦参碱对去甲肾上腺素促心肌细胞肥大及肌球蛋白重链基因表达的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(4): 171.
- [35] 李勇, 孙丽洲, 饶曼人, 等. 苦参碱的正性肌力作用与心肌细胞内游离钙的关系 [J]. 南京医科大学学报, 1998, 18(4): 265.
- [36] 黄彩云, 谢志荣, 黄胜英, 等. 苦参碱抗心律失常作用的实验研究 [J]. 2002, 24(3): 177.
- [37] 张婉, 潘振伟, 冯铁明, 等. 苦参碱对缺血性心肌细胞快速延迟整流钾电流的作用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(3): 322.
- [38] 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): 881.
- [39] 钟明, 梁秋霞, 王小平. 苦参碱对缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡及 bcl-2/bax 基因转录的影响 [J]. 中医药管理杂志, 2006, 14(3): 54.
- [40] 谢华, 温洪涛, 高远, 等. 苦参碱对豚鼠心肌电生理及机械特性的影响 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 192-195.
- [41] 隋晓红, 周宇宏, 李竹琴. 苦参碱对心房颤动犬心房肌 I_{KM3} 电流的作用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(2): 199-202.
- [42] 胡迎春, 欧阳静萍, 李艳琴, 等. 苦参碱对醛固酮诱导大鼠心肌成纤维细胞细胞周期和增殖细胞核抗原表达的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2004, 25(3): 224.
- [43] 阮长武, 何仲海, 金朝俊, 等. 苦参碱对去甲肾上腺素促心肌细胞肥大及肌球蛋白重链基因表达的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(4): 171.
- [44] 阮长武, 张代富, 于萍, 等. 苦参碱对内皮素诱导心肌细胞肥大及肌球蛋白基因表达的影响 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2002, 23(4): 271.
- [45] 任洪波, 孙自勤, 李延青. 苦参碱抗大鼠胰腺纤维化作用及机制研究 [J]. 胰腺病学, 2007, 7(2): 90.
- [46] 付平, 冯梅, 张翥, 等. 苦参碱对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾小管间质纤维化的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(2): 140-144.
- [47] 卢远航, 唐俊, 邓安国, 等. 苦参碱对腺嘌呤致大鼠肾小管间质纤维化的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 40(18): 1384-1387.
- [48] 吕爱秀, 黄兴国, 雷黎明. 苦参碱对免疫功能低下小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(11): 7.
- [49] 张岩. 苦参碱对异基因造血干细胞移植后小鼠细胞因子影响的实验研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(9): 681.
- [50] 刘北中, 蒋纪恺, 何於娟, 等. 苦参碱对 K562 细胞蛋白酪氨酸激酶及磷酸酶活性的影响 [J]. 癌症, 2001, 21(12): 1292.
- [51] 刘北中, 蒋纪恺, 何於娟, 等. 苦参碱诱导 K562 细胞酪氨酸激酶与磷酸酶的活性改变 [J]. 中草药, 2003, 34(1): 48-51.
- [52] 孙可辉. 苦参碱减轻化疗药物毒副作用的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2008, 15(1): 17.