

荷叶生物碱成分及其调脂机制研究进展

程婷婷¹, 原新博¹, 惠小涵¹, 柯卫东², 郭宏波^{1*}

1. 西北农林科技大学化学与药学院, 中药指纹图谱国家地方联合工程研究中心, 陕西省中药指纹图谱与天然产物库研究中心, 陕西 杨凌 712100
2. 武汉市农业科学院蔬菜研究所, 湖北 武汉 430065

摘要: 荷叶 *Nelumbo nucifera* 是《本草纲目》记载具有调脂减肥功效的药材。荷叶生物碱是从荷叶中提取的生物碱类活性物质, 具有抑菌、调脂、止痉等多种功效。近年来因肥胖引发的健康问题受到高度重视, 因此荷叶生物碱的调脂减肥功效成为研究热点。对荷叶生物碱的成分、调脂机制及其在药品开发中的应用进行综述, 为荷叶生物碱调脂产品的开发及调脂机制的深入研究提供参考。

关键词: 荷叶; 荷叶生物碱; 调脂机制; 荷叶碱; 莲碱

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)08-1998-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.034

Research progress on chemical constituents and lipid-lowering mechanism of alkaloids in *Nelumbinis Folium*

CHENG Ting-ting¹, YUAN Xin-bo¹, XI Xiao-han¹, KE Wei-dong², GUO Hong-bo¹

1. State Local Joint Research Center of TCM Fingerprint, Shaanxi Research Center of TCM Fingerprint and Natural Products Library, College of Chemistry and Pharmacy, Northwest A&F University, Yangling 712100, China
2. Institute of Vegetable, Wuhan Agricultural Academy, Wuhan 430065, China

Abstract: *Nelumbinis Folium* is a Chinese herbal medicine with the effect of regulating lipid and losing weight recorded in "Compendium of Materia Medica". The alkaloids extracted from lotus leaves have bacteriostatic, lipid-lowering, antispasmodic and other biological activities. In recent years, much attention has been paid to the health problems caused by obesity, so the effect of alkaloids in *Nelumbinis Folium* on lowering fat and losing weight has become a research hotspot. The chemical constituents, lipid-lowering mechanisms and application in medicine of alkaloids in *Nelumbinis Folium* were reviewed, which provides a theoretical reference for the development of slimming products and lipid-lowering mechanism of alkaloids in *Nelumbinis Folium*.

Key words: *Nelumbinis Folium*; alkaloids in *Nelumbinis Folium*; lipid-lowering mechanism; nuciferine; roemerine

荷叶是莲科莲属水生植物莲藕 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的干燥叶, 主产于湖北、江苏、浙江等地^[1], 2002 年被卫生部列为药食同源食品。中医认为荷叶性辛凉, 味苦、微咸, 具有升发清阳、止血利水、清暑利湿、清心去热等作用^[2]。《本草纲目》记载:“荷叶服之, 令人瘦劣, 单服可消阳气浮肿之气”。现代医学认为, 荷叶中具有生物活性的物质主要是黄酮类和生物碱类, 其中荷叶生物碱具有抗衰老、抗氧化、抑菌、调脂减肥、清除自由基等多种活性^[3-6]。

肥胖与高血糖糖尿病、动脉粥样硬化等多种心脑血管疾病密切相关。荷叶作为具有悠久历史的调脂佳品, 被广泛应用于药品和辅助调血脂保健品中。不少学者对荷叶生物碱的调脂功效进行了一些探索, 但对其调脂机制尚无系统研究。因此本文对荷叶生物碱成分和可能的调脂机制及其在药品开发中的应用进行综述, 以期对荷叶生物碱调脂产品的开发及调脂机制的深入研究提供参考。

1 荷叶生物碱成分及其分类

荷叶生物碱自 20 世纪中后期起陆续从荷叶中

收稿日期: 2019-01-11

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFD0100204-29); 国家杨凌农业高新技术产业示范区科技攻关计划 (201SF-08)

作者简介: 程婷婷 (1995—), 女, 在读硕士, 主要从事莲藕功能产品研发。Tel: 18710807920 E-mail: 2018055932@nwsuaf.edu.cn

*通信作者 郭宏波, 男, 博士, 副教授, 博士生导师, 主要从事莲藕功能产品研发。Tel: 15829660762 E-mail: hbguo@nwsuaf.edu.cn

被发现。1961 年, 荷叶碱 (nuciferine)、莲碱 (roemerine)、*O*-去甲基荷叶碱 (*O*-nornuciferine, 也被称为 *N*-甲基巴婆碱^[7]) 3 个单体成分在荷叶中首次被发现^[8]。截至目前, 从干燥荷叶和荷叶汁液中发现的生物碱单体共 27 种, 按照生源途径结合化学结构类型分类, 可将它们归为苯丙氨酸和酪氨酸系生物碱中的异喹啉类, 根据异喹啉或四氢异喹啉

母核上连接基团的不同, 又可将其细分为原阿朴啡类、阿朴啡类、氧化阿朴啡类、去氢阿朴啡类、单苄基异喹啉类、双苄基异喹啉类和其他类, 典型结构式见图 1, 名称及取代基见表 1。荷叶生物碱化学结构的多样性使得其具有广泛的生物活性, 对化学结构进行总结分类有利于探索新的活性, 为该类化合物在人工合成和临床应用等方面的研究提供理论依据。

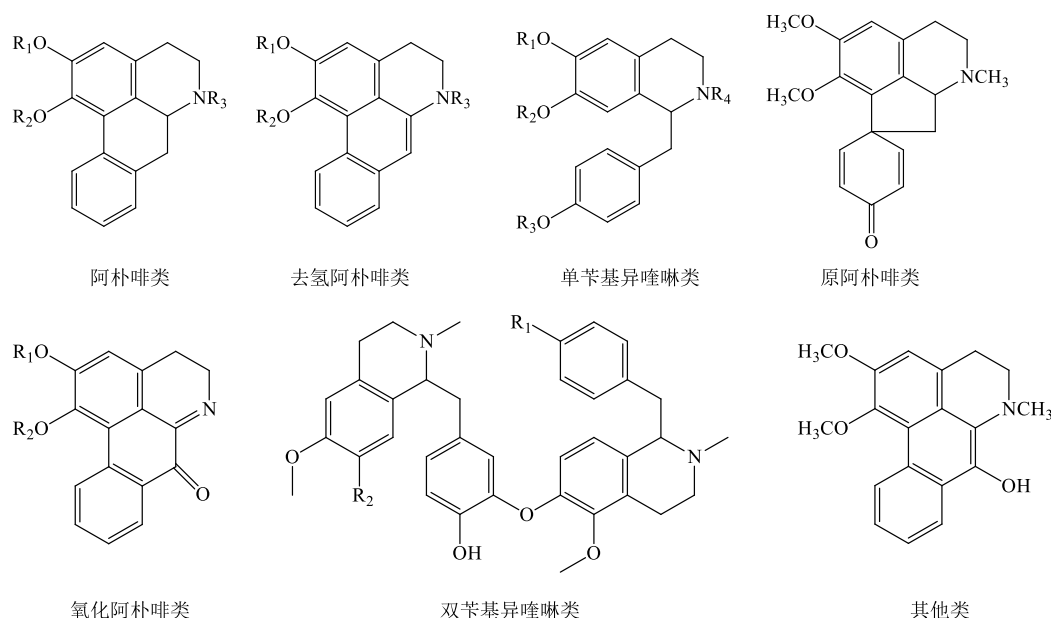


图 1 荷叶生物碱结构

Fig. 1 Structure of alkaloids in *Nelumbinis Folium*

2 荷叶生物碱的调脂机制

荷叶是古籍明确记载具有调脂功效的药材。现代药理学证明, 荷叶中的生物碱是降低高脂血症大鼠血脂和体质量的主要有效成分^[22-25]。用荷叶总生物碱连续 ig 给予高脂血症大鼠 40 d, 以阳性药物辛伐他汀为对照, 发现大鼠血脂及体脂水平、Lee's 指数都出现不同程度的下降, 接近对照组水平^[26]。荷叶生物碱盐对高脂血症大鼠也有显著调脂效果^[27]。Jong 等^[28]通过实验发现, 荷叶生物碱类物质能显著抑制脂肪细胞分化和胰脂肪酶活性, 其中抑制作用最强的是苄基异喹啉生物碱, 既能抑制脂肪积累, 也能减少脂肪吸收。可见荷叶生物碱能从多个方面发挥调脂功效, 包括抑制脂类合成和吸收、抑制细胞增殖和分化、与蛋白质相互作用等, 见图 2。

2.1 与脂类相互作用

袁洋^[29]通过 SD 大鼠非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 模型研究发现荷叶生物碱能通过调节能量代谢紊乱及机体脂质代谢, 缓解脂质过氧化损伤和氧化应激,

从而抑制大鼠炎症反应、肝脏脂肪性病变和胶原沉积, 对大鼠 NAFLD 有一定治疗作用。荷叶生物碱可以在人体肠壁上密集排布, 形成一层脂肪隔离膜, 防止脂肪堆积和吸收, 使人体对油腻食物产生反感, 主动减少摄入^[30]。苄基异喹啉类生物碱可以抑制脂肪积累和吸收, 其他类生物碱则是侧重于抑制脂肪吸收^[28,31]。韩晓等^[32]通过体外细胞培养实验探究荷叶碱 (1) 的调脂机制, 研究结果发现其可能通过降低胆固醇酯酶的活性、抑制胆固醇合成及增加低密度脂蛋白受体来发挥调脂作用。

2.2 与细胞相互作用

刘晓琴^[33]研究发现荷叶生物碱提取物可将前脂肪细胞 3T3-L1 分裂期阻滞在 G₀/G₁ 期, 使细胞推迟进入 S 期, 能有效抑制 3T3-L1 细胞增殖和分化, 减少细胞中脂肪滴的积累。其中 *O*-去甲基荷叶碱 (7) 可将细胞阻滞于 G₀/G₁ 期, 荷叶碱和 *N*-去甲基荷叶碱 (8) 可将细胞阻滞于 S 期, 巴婆碱 (4) 可将细胞阻滞于 G₂/M 期^[34]。荷叶生物碱对 3T3-L1

表 1 荷叶生物碱的分类

Table 1 Classification of alkaloids in *Nelumbinis Folium*

编号	类别	化合物	取代基	参考文献
1	阿朴啡类	荷叶碱 (nuciferine)	$R_1=R_2=R_3=CH_3$	8
2		番荔枝碱 (anonaine)	$R_1 \rightarrow R_2=CH_2, R_3=H$	9
3		莲碱 (roemerine)	$R_1 \rightarrow R_2=CH_2, R_3=CH_3$	8
4		巴婆碱 (asimilobine)	$R_1=R_3=H, R_2=CH_3$	10
5		山矾碱 (caaverine)	$R_1=CH_3, R_2=R_3=H$	11
6		北美鹅掌楸尼定碱 (lirinidine)	$R_1=R_3=CH_3, R_2=H$	12-13
7	去氢阿朴啡类	<i>O</i> -去甲基荷叶碱 (<i>O</i> -nornuciferine)	$R_1=H, R_2=R_3=CH_3$	8
8		<i>N</i> -去甲基荷叶碱 (<i>N</i> -normuciferine)	$R_1=R_2=CH_3, R_3=H$	14
9		睡莲碱 (nelumnucine)	$R_1=H, R_2=R_3=CH_3$	15
10		去氢莲碱 (dethydroroemerine)	$R_1 \rightarrow R_2=CH_2, R_3=CH_3$	14
11		去氢荷叶碱 (dethydrnuciferine)	$R_1=R_2=R_3=CH_3$	16
12		去氢番荔枝碱 (dethydroanonaine)	$R_1 \rightarrow R_2=CH_2, R_3=H$	16
13	氧化阿朴啡类	鹅掌楸碱 (liriodenine)	$R_1 \rightarrow R_2=CH_2$	16
14		观音莲明碱 (lysicamine)	$R_1=R_2=CH_3$	17-18
15		衡州乌药碱 (<i>N</i> -methylisococclaurine)	$R_1=CH_3, R_2=R_3=R_4=H$	10
16		<i>O</i> -去甲基衡州乌药碱 (<i>O</i> -norcocclaurine)	$R_1=R_2=R_3=R_4=H$	10
17		<i>N</i> -甲基衡州乌药碱 (<i>N</i> -methylcocclaurine)	$R_1=R_4=CH_3, R_2=R_3=H$	10
18		<i>N</i> -甲基异衡州乌药碱 (<i>N</i> -methylisococclaurine)	$R_1=R_3=H, R_2=R_4=CH_3$	9
19	单苄基异喹啉类	亚美 (杏黄) 罂粟碱 (armepavine)	$R_1=R_2=R_4=CH_3, R_3=H$	9
20		<i>N</i> -去甲基亚美 (杏黄) 罂粟碱 (<i>N</i> -norarmepavine)	$R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=H$	14
21		<i>O</i> -methyarmepavine	$R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$	19
22		莲心碱 (liensinine)	$R_1=H, R_2=CH_3$	20
23		异莲心碱 (isoliensinine)	$R_1=CH_3, R_2=H$	20
24		甲基莲心碱 (neferine)	$R_1=R_2=CH_3$	20
25	双苄基异喹啉类	nelumboferine	$R_1=R_2=H$	21
26		原阿朴啡类	原荷叶碱 (pronuciferine)	10
27		其他类	7-hydroxydethydrnuciferine	11

细胞增殖的抑制作用具有浓度和时间依赖性,随着质量浓度的增加和作用时间的延长,其抑制率也呈上升趋势^[9]。4 种生物碱单体促进细胞凋亡的活性为 $8 > 4 > 7 > 1$ ^[34]。番荔枝碱 (2) 和鹅掌楸碱 (13) 也能明显抑制 3T3-L1 细胞分化成脂肪细胞,原因可能是其具有亚甲二氧基结构^[28]。此外,原荷叶碱 (26) 和 *O*-去甲基荷叶碱 (7) 能显著增加 3T3-L1 细胞分化为成熟脂肪细胞时的葡萄糖消耗,这可能利于血糖平衡和调脂^[35]。而在肝癌 HepG2 细胞中,荷叶碱能调节 PAS 结构域丝/苏氨酸激酶 (PASK) 与脂质代谢相关基因的表达水平,可有效减少脂肪积累,提示荷叶碱有治疗 NAFLD 的潜能,且该过程与 PASK 相关基因的表达水平密切相关^[36]。另外,荷叶碱可以通过关闭钾 ATP 酶 (K-ATP) 通道刺激胰岛和大鼠胰岛素瘤 INS-1E 细胞分泌胰岛素^[37],从而增加能量消耗。

2.3 与蛋白相互作用

胰脂肪酶的本质是一种酸性蛋白分子,在空间上存在折叠结构,这种结构易形成缝隙和小空穴,使得荷叶生物碱中的小分子可能进入并与胰脂肪酶结合,造成胰脂肪酶结构及其所处微环境的改变,从而加速能量消耗和脂质代谢、抑制碳水化合物和脂质的吸收,最终显著降低高脂血大鼠的体质量和血清中三酰甘油、总胆固醇的含量^[38-39]。胰脂肪酶卵黄抗体可与胰脂肪酶特异性结合而抑制其活性,牛梦宪等^[39]研究发现,荷叶生物碱提取物能增强胰脂肪酶卵黄抗体对胰脂肪酶的抑制作用,且效果呈浓度依赖性。有研究表明,荷叶生物碱能通过活化腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路,改善成熟脂肪细胞中的糖脂代谢,这可能是荷叶生物碱发挥调脂减肥作用的生物学基础^[35,40]。用荷叶碱和原荷叶碱 (26) 处理胰岛素抵抗性成熟脂肪细胞后,

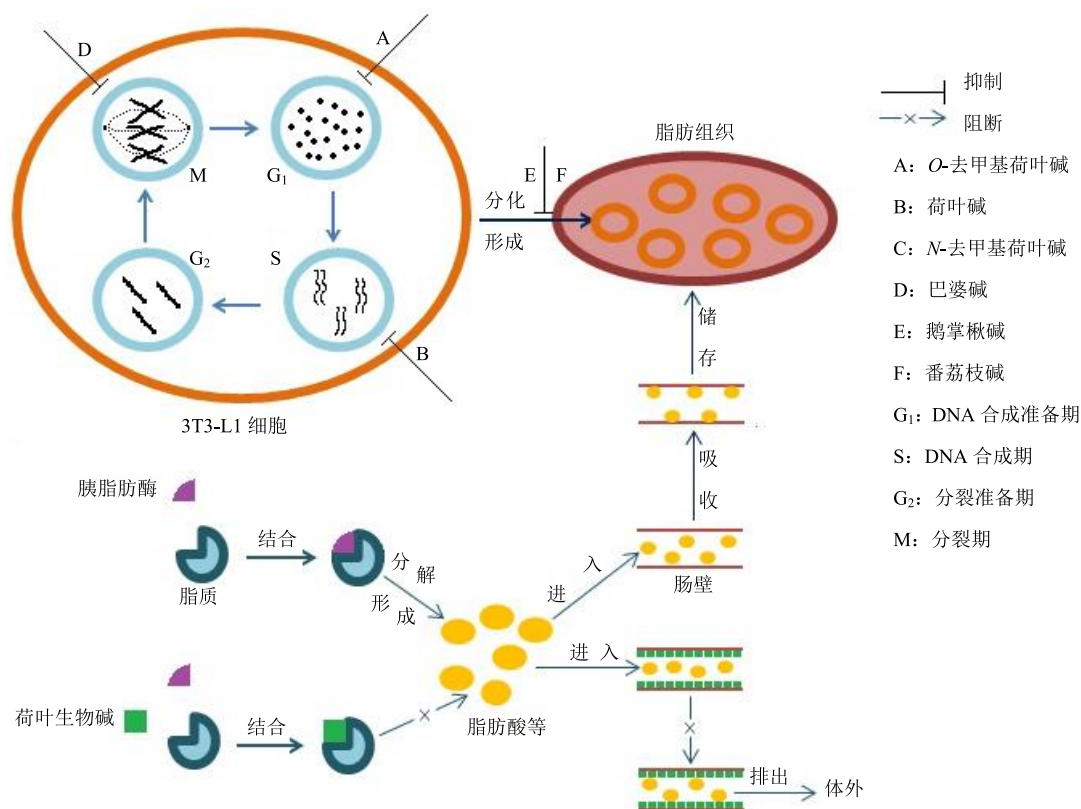


图 2 荷叶生物碱的部分调脂机制

Fig. 2 Partial lipid-lowering mechanisms of alkaloids in *Nelumbinis Folium*

AMPK 磷酸化和葡萄糖转运蛋白 (GLUT4) 表达水平均显著增强, 导致葡萄糖摄取增加、脂质积累减少, 说明 AMPK 信号通路可能参与了阿朴啡类生物碱抑制脂肪生成的过程^[41]。有研究表明, 在一定范围内, 5-羟色胺 (5-HT) 受体的活性越高, 越容易产生厌食感和饱腹感^[42], Munusamy 等^[43]实验证明荷叶碱和莲碱 (3) 能活化选择性 5-HT_{2A} 受体, 其中莲碱对 5-HT_{2A} 受体的选择性优于 5-HT_{1A}、D1 和 D2 受体, 这是因为莲碱与 5-HT_{2A} 受体结合位点的几个关键残基之间存在更强的氢键和偶极-偶极相互作用, 提示荷叶碱和莲碱能通过活化 5-HT 受体而降低食欲、减少摄食, 从而达到调脂目的。Zhang 等^[44]认为荷叶碱能通过激活过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPAR) /过氧化物酶体增殖物激活受体辅激活因子 1 α (PGC1 α) 通路, 改善高脂饲料联合链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病小鼠体内的脂质分布, 从而降低肝脏的总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白和脂肪滴数量, 减少肝脂肪变性。

3 荷叶生物碱调脂功能的应用

荷叶生物碱的调脂功能可辅助治疗多种心血管

疾病, 如动脉粥样硬化、高胆固醇血症等, 已被用于多种复方制剂。通脉降脂片是收载于《卫生部药品标准》的用于治疗高脂血症的中成药, 熊登科等^[45]用反相高效液相色谱法测得其荷叶碱质量分数为 2.42 mg/g。降脂宁颗粒主要用于调血脂、软化血管, 范成太等^[46]用高效液相色谱法测得其荷叶碱质量分数为 0.41 mg/g。荷丹颗粒是由荷叶、丹参等 5 味中药组成的用于治疗痰浊夹瘀引起的高脂血症的中成药, 朱良辉等^[47]用高效液相色谱法测得其荷叶碱质量分数为 0.23 mg/g。护肝清脂颗粒是由荷叶、泽泻等 5 味药材组成的中药复方制剂, 具有活血调脂的功效, 可用于治疗高脂血症和非酒精性脂肪肝, 研究发现其能显著降低血脂水平, 预防和改善炎症损伤及脂肪变性, 有效抑制肝脏脂质沉积以及调节血脂代谢紊乱^[48], 用薄层色谱法测得其荷叶碱质量分数为 0.15 mg/g^[49]。糖脂清是由桑叶、荷叶等多种中药材组成的方剂, 具有化痰消痞、升清降浊的功效, 可用于治疗糖尿病前期糖脂代谢紊乱^[50]。糖脂清复方在临床上表现出良好的调脂、降血糖效果^[51], 在高效液相色谱条件下, Li 等^[52]采用色谱指纹图谱法

测定糖脂清复方中荷叶碱质量分数为 1.75 mg/g。脂脉康胶囊是《中国药典》2015 年版收录的以荷叶为主要成分之一的中成药,有调血脂、通血脉、益气血等功效,临床上用于治疗高血脂症、动脉硬化症等疾病。

4 结语

大多数化学合成的调脂药物(如利拉鲁肽)都作用于神经系统,使机体产生饱腹感或厌食感而达到调脂减肥效果。所以在药物发挥调脂作用的同时,也会带来头晕头痛、焦虑不安、恶心呕吐等多种副作用,甚至对人体造成严重损害(如阿米雷司)。而同样具有调脂作用的荷叶生物碱目前未见明显不良反应,它具有天然绿色、来源广泛、成本低廉、无毒副作用等诸多优势,是更为优良的减肥药来源。

荷叶作为我国一种药食两用的植物,不仅价格低廉、资源丰富,而且具有广泛的生物活性。大量研究表明,荷叶中生物碱的提取分离技术正日趋成熟,但提取率较低、成本高昂、不适用于工业化生产等问题亟待解决。荷叶中生物碱类物质的其他生理活性未得到有效利用,如抑菌、抗免疫缺陷病毒(HIV)等,产品加工方式也非常粗浅单一,大多被制成茶叶或以粉末入药。究其根本原因还是荷叶中生物碱的含量较低,纯品价格昂贵,给开发利用造成阻碍。所以应致力于荷叶生物碱合成,通过基因工程改良遗传性状或是通过人工合成扩大来源,提高荷叶生物碱的产量,以用于深度研发荷叶调脂产品,使更多高脂人群受益。

参考文献

- [1] 杨菲,徐新,唐良秋,等. 荷叶生物碱的研究进展[J]. 现代医院, 2012, 12(6): 93-94.
- [2] 朱秀萍,徐翔. 荷叶生物碱研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(6): 459-461.
- [3] Ghias U, Abdur R, Bina S S, *et al.* Anti-nociceptive, anti-inflammatory and sedative activities of the extracts and chemical constituents of *Diospyros lotus* L. [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 954-959.
- [4] Mahboba B N, Rabia O A, Nabil A S, *et al.* Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia campestris* (Astraceae) and *Ziziphus lotus* (Rhamnaceae) [J]. *Arab J Chem*, 2010, 3(2): 79-84.
- [5] 蒋益虹. 荷叶抑菌有效成分的提取优化工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(13): 1030-1031.
- [6] Jeong S Y, Yun J L, Kyoung S K, *et al.* Ethanol extract of lotus (*Nelumbo nucifera*) root exhibits an anti-adipogenic effect in human pre-adipocytes and anti-obesity and anti-oxidant effects in rats fed a high-fat diet [J]. *Nutr Res*, 2014, 34(3): 258-267.
- [7] Ivette M M, Peter J F. Benzylisoquinoline alkaloids biosynthesis in sacred lotus [J]. *Molecules*, 2018, doi: 10.3390/molecules23112899.
- [8] 福田真雄,渡边真男,福田真次,等. 莲的生物碱(第1报)[J]. 药学杂志(日), 1961, 81(4): 469.
- [9] 范婷婷. 荷叶生物碱类物质降脂减肥活性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [10] 王颖滢. 荷叶生物碱单体的分离鉴定及其抑菌活性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [11] Liu C M, Kao C L, Wu H M, *et al.* Antioxidant and anticancer aporphine alkaloids from the leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. [J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 17829-17838.
- [12] Nakamura S, Nakashima S, Tanabe G, *et al.* Alkaloid constitutens from flower buds and leaves of sacred lotus (*Nelumbo nucifera*, Nymphaeaceae) with melanogenesis inhibitory activity in B16 melanoma cells [J]. *Med Chem*, 2013, doi: 10.1016/j.bmc.2012.11.038.
- [13] 周家驹,谢桂荣,严新建. 中药原植物化学成分集[M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [14] 陈曦,戚进. 荷叶中黄酮和生物碱的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 211-214.
- [15] 吴昊,刘斌,王伟,等. 荷叶中的一个新阿朴啡型生物碱[J]. 中草药, 2010, 41(4): 514-516.
- [16] 罗金波,肖文军,刘仲华. 荷叶生物碱类成分的研究进展[J]. 今日药学, 2008, 18(3): 9-12.
- [17] 袁谱龙,陈亮,刘小宇,等. 荷叶生物碱分离及相关活性研究[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2330-2333.
- [18] 王洪燕,周先礼,黄帅,等. 凹叶厚朴中生物碱成分的研究[J]. 华西药理学杂志, 2007, 22(1): 30-33.
- [19] Guo Y, Chen X, Qi J, *et al.* Simultaneous qualitative and quantitative analysis of flavonoids and alkaloids from the leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. using high-performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(13): 2499-2507.
- [20] 郑振佳,王晓,王明林,等. 固相萃取-快速分离液相-四级杆串联飞行时间质谱联用分析荷叶中的生物碱[J]. 中草药, 2011, 42(6): 1066-1068.
- [21] Deng X, Zhu L, Fang T, *et al.* Analysis of isoquinoline alkaloid composition and wound-induced variation in *Nelumbo* using HPLC-MS/MS [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(5): 1130-1136.
- [22] 黄阿根,施洪飞,韦红,等. 荷叶黄酮和生物碱的提纯及调节血脂作用比较[J]. 扬州大学烹饪学报, 2006(3): 23-25.
- [23] 涂长春,李晓宇,杨军平,等. 荷叶生物总碱对肥胖高

- 脂血症大鼠减肥作用的实验研究 [J]. 江西中医学院学报, 2001, 13(3): 120-121.
- [24] Sharma B R, Gautam L N S, Adhikari D, *et al.* A comprehensive review on chemical profiling of *Nelumbo nucifera*: Potential for drug development [J]. *Phytother Res*, doi: 10.1002/ptr.5732.
- [25] 张丽静, 艾耀伟, 王政强. 荷叶碱防治小鼠高脂血症作用及其机制 [J]. 医药导报, 2015, 34(4): 440-444.
- [26] 范婷婷, 法鲁克, 方芳, 等. 荷叶总生物碱降脂减肥作用的体内外试验 [J]. 浙江大学学报: 农业与生命科学版, 2013, 39(2): 141-148.
- [27] 赵骏, 高岚, 齐召朋. 荷叶总生物碱及其盐的提取和降脂作用的比较 [J]. 天津中医药, 2005, 22(2): 161-162.
- [28] Jong H A, Eun S K, Chul L, *et al.* Chemical constituents from *Nelumbo nucifera* leaves and their anti-obesity effects [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(12): 3604-3608.
- [29] 袁洋. 非酒精性脂肪性肝病的代谢组学及荷叶生物碱干预机制研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2008.
- [30] 孙晨光. 论荷叶的减肥降脂作用 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(3): 100-102.
- [31] Guo F C, Yang X, Li X X, *et al.* Nuciferine prevents hepatic steatosis and injury induced by a high-fat diet in hamsters [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63770.
- [32] 韩晓, 吴成爱, 王伟, 等. 荷叶碱对 bel-7402 细胞胆固醇代谢的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(9): 1628-1630.
- [33] 刘晓琴, 郭慧, 晁鲁平, 等. 荷叶生物碱对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖分化的影响 [J]. 中国食品学报, 2016, 16(10): 54-58.
- [34] 刘晓琴. 荷叶生物碱单体的分离纯化及其对 3T3-L1 前脂肪细胞作用的构效关系研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [35] Ma C J, Wang J J, Chu H M, *et al.* Purification and characterization of aporphine alkaloids from leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. and their effects on glucose consumption in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Inter J Mol Sci*, 2014, 15(3): 3481-3494.
- [36] Zhang D D, Zhang J G, Wu X, *et al.* Nuciferine downregulates Per-Arnt-Sim kinase expression during its alleviation of lipogenesis and inflammation on oleic acid-induced hepatic steatosis in HepG(2) cells [J]. *Front Pharmacol*, 2015, doi: 10.3389/fphar.2015.00238.
- [37] Nguyen K H, Ta T N, Pham T H M, *et al.* Nuciferine stimulates insulin secretion from beta cells-An *in vitro* comparison with glibenclamide [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 488-495.
- [38] 栗亚云. 天然植物中胰脂肪酶抑制剂的筛选 [D]. 太原: 山西大学, 2015.
- [39] 牛梦宪, 隋建新, 林洪, 等. 3 种天然提取物对胰脂肪酶卵黄抗体的增效作用 [J]. 食品科技, 2018, 43(7): 203-209.
- [40] 李刚. AMPK 活化介导荷叶生物碱干预脂毒性的研究 [A] // 第八届泛环渤海生物化学与分子生物学会 2018 年学术交流会论文集 [C]. 天津: 山东生物化学与分子生物学会, 2018.
- [41] Ma C J, Li G, He Y F, *et al.* Pronuciferine and nuciferine inhibit lipogenesis in 3T3-L1 adipocytes by activating the AMPK signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2015, doi: 10.1016/j.lfs.2015.07.001.
- [42] Hurt R T, Edakkanambeth V J, Ebbert J O, *et al.* New pharmacological treatments for the management of obesity [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014, 16(6): 1-8.
- [43] Munusamy V, Yap B K, Buckle M J C, *et al.* Structure-based identification of aporphines with selective 5-HT_{2A} receptor-binding activity [J]. *Chem Biol Drug Design*, 2013, 81(2): 250-256.
- [44] Zhang C, Deng J J, Liu D, *et al.* Nuciferine ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice through a PPAR α /PPAR γ coactivator-1 α pathway [J]. *British J Pharmacol*, 2018, 175(22): 4218-4228.
- [45] 熊登科, 黄志军, 邓瑜, 等. 反相高效液相色谱法测定通脉降脂片荷叶碱含量 [J]. 医药导报, 2012, 31(8): 1070-1071.
- [46] 范成太, 闫克里, 赵丽, 等. 高效液相色谱法测定降脂宁颗粒中药材荷叶中荷叶碱的含量 [J]. 中国药物与临床, 2007, 7(12): 950-951.
- [47] 朱良辉, 汪军, 尧享华. 高效液相色谱法测定荷丹颗粒中荷叶碱的含量 [J]. 江西中医学院学报, 2005, 17(6): 38.
- [48] 唐外姣, 周本杰, 周华. 护肝清脂片对非酒精性脂肪肝大鼠的药效学研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 169-172.
- [49] 肖淳欣, 杨妙婷, 陈芝娟, 等. 护肝清脂颗粒的质控研究 [J]. 中药材, 2018, 41(6): 1408-1414.
- [50] 柳占彪, 李玉红, 张少卓, 等. 糖脂清对高脂血症家兔糖脂代谢及肝组织的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 135-138.
- [51] 祁晓霞. 糖脂清方治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2006.
- [52] Li Z Q, Liu J, Zhang D Q, *et al.* Nuciferine and paeoniflorin can be quality markers of Tangzhiqing tablet, a Chinese traditional patent medicine, based on the qualitative, quantitative and dose-exposure-response analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.02.006.