

来源于天然产物的生物碱类乙酰胆碱酯酶抑制剂研究进展

张 莲^{1,2}, 邹峥嵘^{1,2*}

1. 江西师范大学生命科学学院, 江西 南昌 330022

2. 江西省亚热带植物资源保护与利用重点实验室, 江西 南昌 330022

摘 要: 乙酰胆碱酯酶抑制剂是阿尔茨海默病治疗药物的研究热点, 按来源可分为化学合成和天然产物两大类。生物碱为天然乙酰胆碱酯酶抑制剂的重要来源。通过文献回顾, 从结构类型、作用机制及其构效关系等方面综述了植物来源具有乙酰胆碱酯酶抑制活性的生物碱的研究进展, 以期天然生物碱来源的乙酰胆碱酯酶抑制剂的研发提供参考和借鉴。

关键词: 乙酰胆碱酯酶抑制剂; 阿尔茨海默病; 生物碱; 构效关系; 天然产物

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)02-0522-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.032

Research progress on alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from natural products

ZHANG Lian^{1,2}, ZOU Zheng-rong^{1,2}

1. School of Life Science, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China

2. Key Laboratory of Protection and Utilization of Subtropic Plant Resources of Jiangxi Province, Nanchang 330022, China

Abstract: Acetylcholinesterase (AChE) inhibitor is research hotspot for the treatment of Alzheimer's disease (AD), which can be divided into two categories, chemical synthesis and natural products, according to its sources. Alkaloids are important sources of natural AChE inhibitors. In this paper, the research progress of plant-derived alkaloids with the inhibitory activity of AChE was reviewed from the aspects of structure type, mechanism of action and structure-activity relationship, in order to provide reference for the research and development of AChE inhibitors derived from natural alkaloids.

Key words: acetylcholinesterase inhibitors; Alzheimer's disease; alkaloids; structure-activity relationship; natural products

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以认知功能、行为功能和日常生活功能障碍为主要表现的一种不可逆转的中枢神经系统退行性疾病, 可发生于中年或老年人。AD 患者的认知和记忆功能会不断恶化, 对患者及其家庭, 乃至社会造成严重影响^[1]。Liu 等^[2]研究预测到 2050 年, 受 AD 影响人数将超过 1.14 亿。在全世界每年导致死亡人数最多的 10 种疾病中, AD 是唯一不能有效治愈或控制病情的疾病^[3]。美国梅约医学中心为了了解驱使机体衰老的因素并最终阻止或逆转与衰老相关的疾病, 从清除功能紊乱的衰老细胞、抑制衰老细胞分泌有毒因子的释放和干扰促进衰老的途径等方面开展了大量的研究并取得了丰硕的科研成果^[4-5]。AD

进展的病理生理过程涉及神经元和突触变性, 主要表现为胆碱能损伤^[6]。已经有研究表明乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 抑制剂 (AChE inhibitors, AChEI) 有利于治疗 AD^[7], 这一特征使得 AChEI 成为目前用于治疗 AD 的一类主要药物, AChEI 通过抑制体内 AChE 活性, 减少乙酰胆碱分解, 缓解 AD 对生活能力和认知能力的损害^[8]。

天然产物是 AChEI 的重要来源。近年来, 研究者致力于从天然产物中寻找适宜长期服用、毒副作用小的 AD 治疗药物, 发现了一些具有 AChE 抑制活性的单体成分, 主要为生物碱类、萜类、黄酮类和香豆素类, 其中生物碱类占很大比例。从植物中寻找具有选择性强、毒副作用小的 AChEI 成为医药

收稿日期: 2019-06-13

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31260082); 国家自然科学基金项目 (31760099)

作者简介: 张 莲 (1995—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事天然产物化学研究。Tel: (0791)88120393 E-mail: 877836041@qq.com

*通信作者 邹峥嵘 (1970—), 男, 教授, 医学博士, 主要从事天然产物化学研究。Tel: (0791)88120393 E-mail: zouzhr@163.com

领域研究的热点^[9-10], 同时也是治疗 AD 药物研发中最活跃的领域。对这些生物碱类 AChEI, 主要采用改进的 Ellman 法测定其抑制率。本文基于近几年的最新研究进展, 对天然产物来源且具有抑制 AChE 活性的生物碱的结构类型、作用机制及其构效关系进行归纳总结。

1 甾体类生物碱

甾体类生物碱是天然甾体的含氮衍生物, 在生物碱中属于结构最复杂的一类。甾体生物碱主要来源于黄杨科 (Buxaceae) 植物。

Lam 等^[11]从黄杨科黄杨 *Buxus macowanii* Oliv. 中分离到 10 个甾体类生物碱, 并测定了其对 AChE 的抑制活性, 发现 16 α -hydroxymacowanitriene (1) 和 macowanitriene (2) 对 AChE 抑制作用较强, 以加兰他敏 (galanthamine, IC₅₀=0.8 μ mol/L) 为对照, 其对 AChE 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别是 11.4 和 10.8 μ mol/L, 31-hydroxybuxatrienone (3)、macowanioxazine (4)、macowamine (5)、N_b-demethylpapi lotrienine (6)、moenjodaramine (7)、irehine (8)、buxbodine B (9) 和 buxmichophylline C (10) 显示出了一定的 AChE 抑制作用, 其对 AChE 的 IC₅₀ 分别是 17、32.5、45、19、27、98、50 和 20 μ mol/L。对化合物 1~10 也进行了抑制丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BChE) 活性评估, 仅发现化合物 3 和 6 对 BChE 显示出中等抑制活性。对这些化合物进行 AChE 抑制动力学研究, 发现化合物 1 和 2 是竞争性抑制剂, 而化合物 3~10 是非竞争性抑制剂。对这些化合物进行构效关系分析发现, 黄杨科植物来源的甾体生物碱含有独特的甾-孕烷型结构, 具有 C-4 甲基和降解的 C-20 侧链。Cheenpracha 等^[12]从夹竹桃科止泻木属植物止泻木 *Holarrhena antidysenterica* Wall. ex A. DC. 树皮中活性导向分离得到 6 个甾体类生物碱, 使用改良的 Ellman 方法^[13-14]测定了其对 AChE 的抑制活性, 发现 mokluangin A (11)、mokluangin B (12)、mokluangin C (13)、antidysentericine (14) 对 AChE 抑制作用较强, 以加兰他敏 (IC₅₀=0.56 μ mol/L) 为对照, 其对 AChE 的 IC₅₀ 分别是 2.12、23.22、1.44 和 4.09 μ mol/L。对这些化合物进行分子对接计算, 结果表明所有化合物都可以在芳香族结构上结合 AChE, 预估的结合自由能比值与体外抑制谱有很好的相关性。疏水键和氢键相互作用有助于生物碱的结合, 其中 C-3 上的取代基是 AChE 抑制的关键性官能团。上述具有 AChE 抑制活性的甾体类生物碱结构见图 1。

2 异喹啉类生物碱

2.1 石蒜科 (Amaryllidaceae) 生物碱

石蒜科植物含有一个独特的、庞大的、仍在扩张的生物碱群, 被称为石蒜科生物碱, 这类生物碱结构多样, 其特征在于独特的骨架排列。20 世纪中叶, 保加利亚科学家首次从石蒜科雪花莲 *Galanthus* spp. 中分离得到加兰他敏 (15), 早期加兰他敏仅被用于治疗肌无力, 直到发现其具有高效抗 AD 作用后才被广为重视。加兰他敏是可以从某些植物中如雪花莲、水仙 *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem. 中分离得到的生物碱^[15], 临床试验证明加兰他敏 (24 mg/d) 可改善轻度 AD 患者的认知和知觉, 无肝毒性^[16]; 加兰他敏能增强烟碱神经传递从而增强认知和记忆能力^[17]; 此外, 其通过 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体在海马神经中表现出积极的刺激作用^[18], 以上研究结果表明加兰他敏可通过神经发生和神经保护来减轻 AD 患者的神经退行性损害。

Iannello 等^[19]从石蒜科植物 *Pancratium illyricum* L. 叶子中分离出 9 个石蒜科生物碱并测定了其对 AChE 的抑制活性, 发现 11 α -hydroxy-O-methylleucotamine (16) 对 AChE 抑制作用较强, 以加兰他敏氢溴酸盐 (galanthamine hydrobromide, IC₅₀=1.5 μ mol/L) 作为对照, 其对 AChE 的 IC₅₀ 为 3.5 μ mol/L; L-eucotamine (17) 和 O-methylleucotamine (18) 对 AChE 有一定的抑制活性, 其对 AChE 的 IC₅₀ 分别为 5.3 和 6.0 μ mol/L。对化合物 16 进行构效关系分析, 发现该分子具有加兰他敏型结构, 体外能够抑制 AChE 活性, IC₅₀ 值比阳性对照加兰他敏氢溴酸盐略高。Tallini 等^[20]从景天科红景天属 *Rhodiola* L. 植物中分离得到 37 个石蒜科生物碱并测定了其对胆碱酯酶的抑制活性, 发现其中 11-hydroxyvittatine (19)、lycorine (20)、8-O-demethylmaritidine (21)、hamayne (22)、haemanthamine (23) 对 AChE 有一定抑制作用, 以加兰他敏 (IC₅₀=0.48 μ mol/L) 为对照, 其对 AChE 的 IC₅₀ 分别为 122.17、101.7、113.21、135.09、184.68 μ mol/L。对这些化合物也进行 BChE 抑制活性测定, 化合物 22 具有最佳的 BChE 抑制活性, 以加兰他敏 (IC₅₀=3.7 μ mol/L) 为对照, 其对 BChE 的 IC₅₀ 为 48.4 μ mol/L。Ortiz 等^[21]从流春水仙属 *Hieronymiella* Pax 植物中分离得到 9 个生物碱, 并通过 Ellman 法^[13]评估其对胆碱酯酶的抑制活性, 发现 sanguinine (24) 和 chlidanthine (25) 显示出 AChE 抑制作用, 以加兰

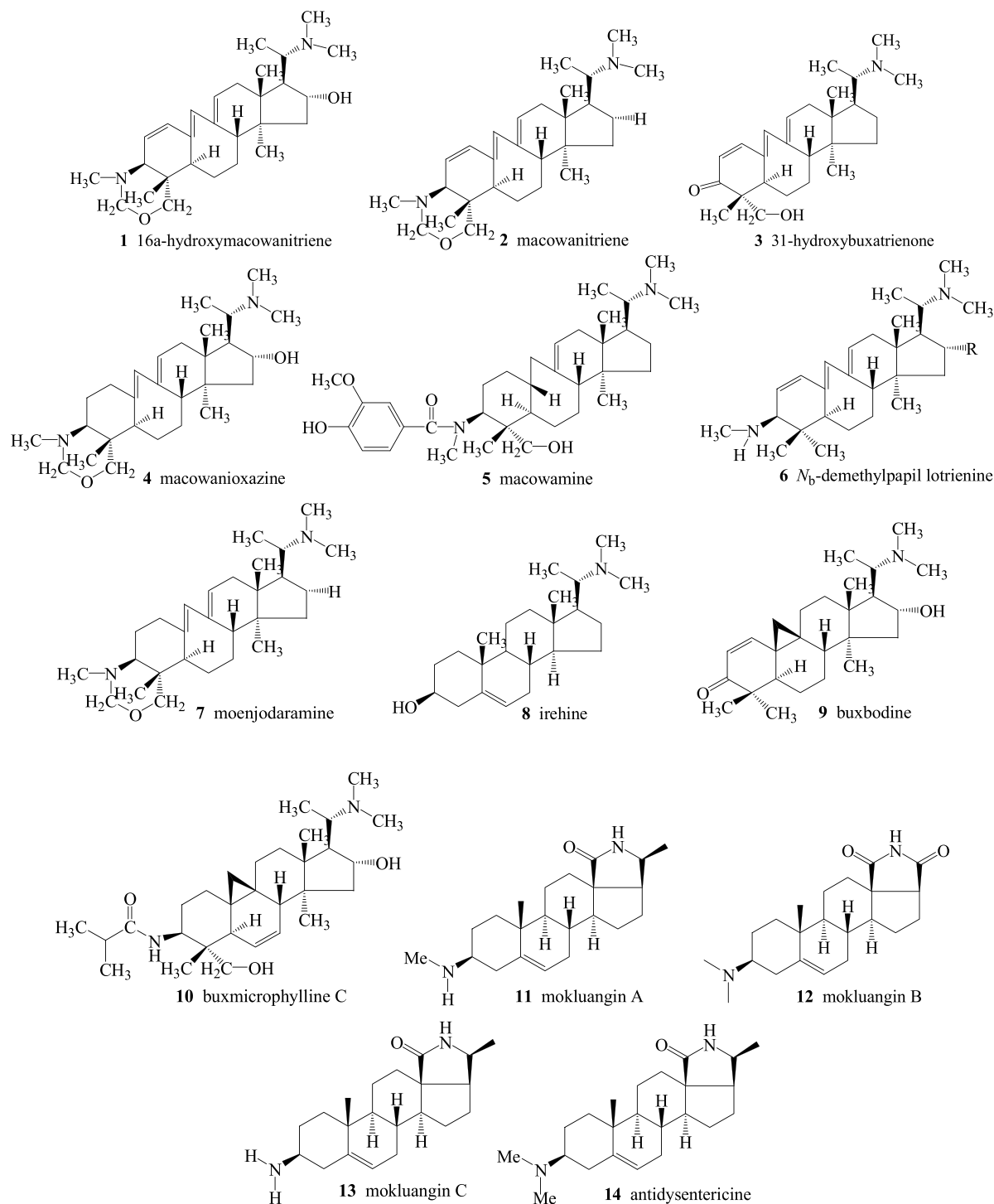


图 1 具有 AChE 抑制活性的甾体类生物碱

Fig. 1 Steroidal alkaloids with AChE inhibitory activity

他敏 ($IC_{50}=1.0 \mu\text{mol/L}$) 作为对照, 其对 AChE 的 IC_{50} 分别为 0.1、23.50 $\mu\text{mol/L}$ 。化合物 **24** 和 **25** 对 BChE 也有较弱的抑制活性, 以加兰他敏 ($IC_{50}=14 \mu\text{mol/L}$) 作为对照, 其对 BChE 的 IC_{50} 分别为 21.50、196.79 $\mu\text{mol/L}$ 。分子中原子的量子理论 (QTAIM) 研究表明化合物 **24** 对 AChE 具有最强的亲和力,

归因于其与 Ser200 的额外相互作用, 以及更强的 Glu199 和 His440 分子相互作用。据报道, montanine (**26**) 属于石蒜科生物碱, 存在于朱顶红 *Hippeastrum rutilum* (Ker-Gawl.) 球茎中, 具有抗惊厥作用^[22], 其在抑制 AChE 时有剂量依赖性^[23]。上述具有 AChE 抑制活性的石蒜科生物碱结构见图 2。

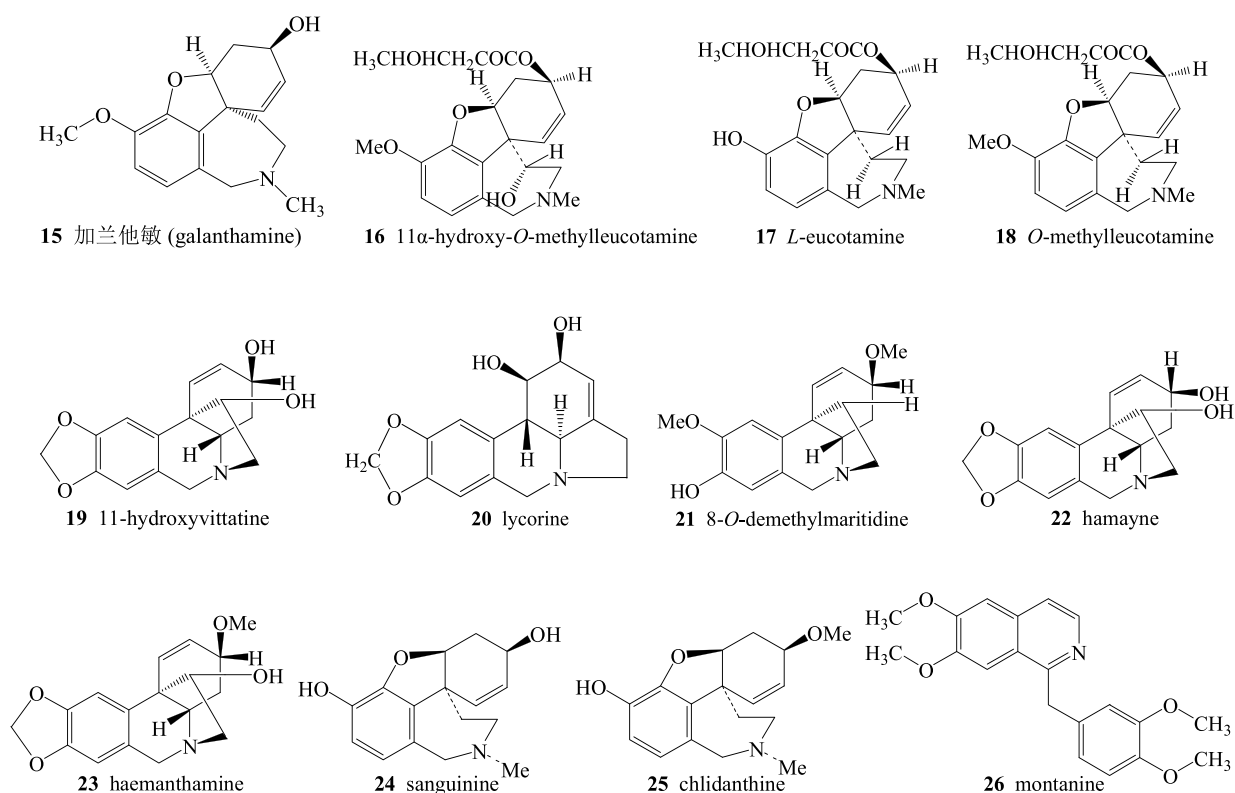


图 2 具有 AChE 抑制活性的石蒜科生物碱

Fig. 2 Amaryllidaceae alkaloids with AChE inhibitory activity

2.2 苄基四氢异喹啉类生物碱

小檗碱 (berberine, **27**) 是从北美黄连 *Hydrastis canadensis* L.、小檗 *Berberis thunbergii* DC.、黄连 *Coptis chinensis* Franch. 和细叶小檗 *B. poiretii* Schneid. 中分离得到的苄基四氢异喹啉类生物碱, 具有 AChE 抑制活性^[24], 因此其具有开发成为 AD 治疗药物的潜力^[25]。吗啡 (morphine, **28**) 显示出保护神经系统损伤的作用^[26], 吗啡在 AD 治疗中发挥着积极的作用, 通过与中枢神经系统中的 μ -阿片受体 (MOR) 结合, 从而增加大脑突触中 γ -氨基丁酸的水平^[15], 使其免受氧化应激介导的神经毒性^[27]。Salsoline (**29**) 来源于藜科植物, 其可通过抑制胆碱酯酶从而对 AD 进行神经保护^[28]。

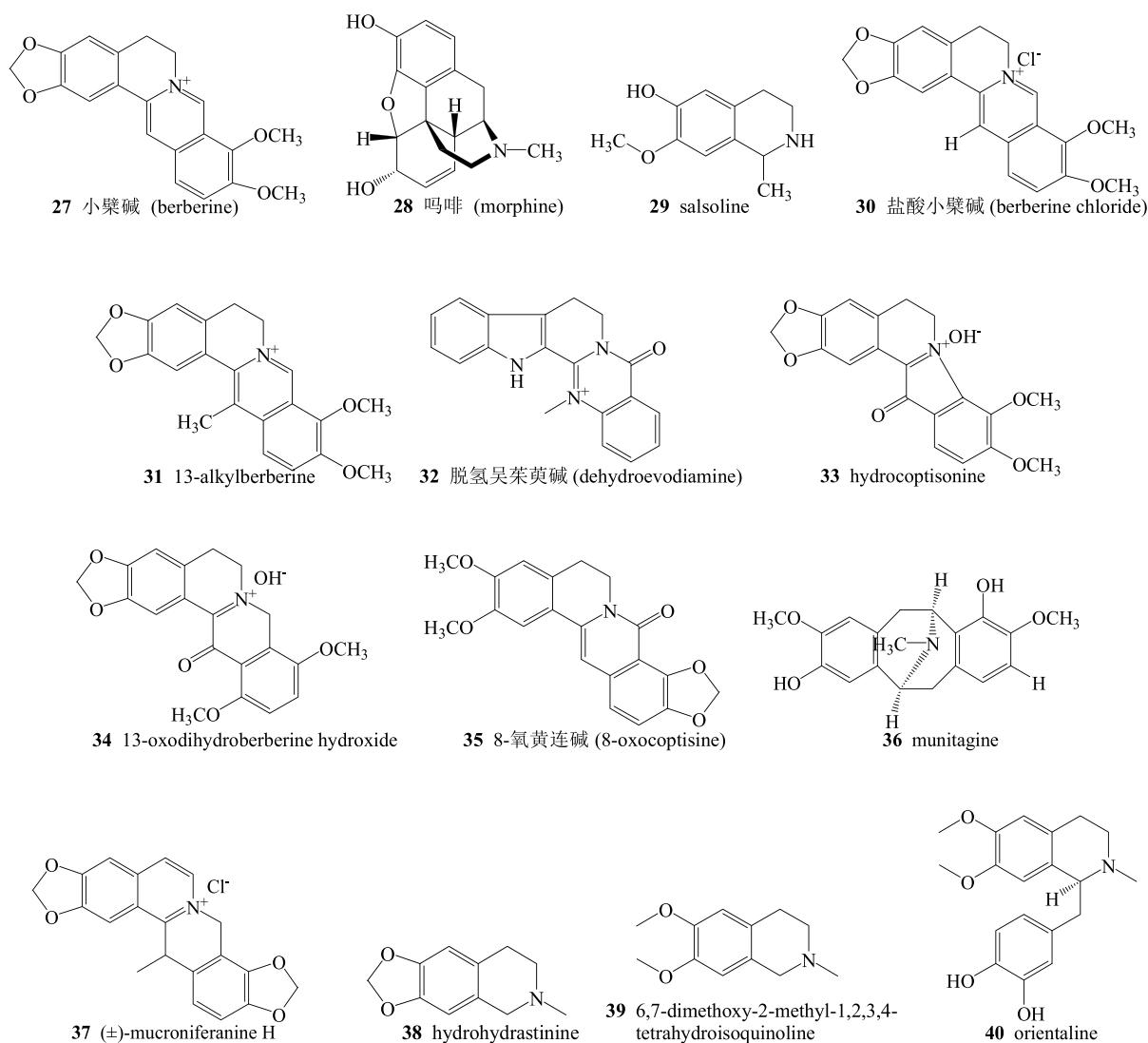
Cao 等^[29]从毛茛科黄连中分离鉴定了 8 个生物碱, 使用改良的 Ellman 方法^[13]测定了其对胆碱酯酶的抑制活性, 发现盐酸小檗碱 (berberine chloride, **30**)、13-alkylberberine (**31**) 和脱氢吴茱萸碱 (dehydroevodiamine, **32**) 显示出对 AChE 的抑制作用, 以小檗碱 ($IC_{50}=0.9 \mu\text{mol/L}$) 作对照, 其抗 AChE 的 IC_{50} 分别为 1.1、5.6、12.9 $\mu\text{mol/L}$ 。

化合物 **30** 和 hydrocoptisonine(**33**) 显示出对 BChE 的抑制活性, 以小檗碱 ($IC_{50}=25.1 \mu\text{mol/L}$) 作对照, 其抗 BChE 的 IC_{50} 分别为 11.5、27.8 $\mu\text{mol/L}$ 。通过对这些化合物进行动力学研究以找出所涉及的酶抑制类型, 化合物 **31** 和 **32** 对 AChE 的抑制类型是非竞争性的; 化合物 **33** 对 BChE 的抑制类型也是非竞争性的。原小檗碱型生物碱是最有效的胆碱酯酶抑制剂, 对这些化合物进行构效关系分析发现, 13-oxodihydroberberine hydroxide (**34**) 与其他分离的原小檗碱衍生物不同, D 环上甲氧基使其没有 AChE 抑制活性, 但显示出弱的 BChE 抑制活性 ($IC_{50}=89.4 \mu\text{mol/L}$)。8-氧黄连碱 (8-oxocoptisine, **35**) 在 13 位具有羰基并且没有季氮, 显示出比化合物 **28**、**29** 和 **30** 更弱的活性, 这一结果表明, 在 13 位存在羰基且不存在羰基季氮可降低 AChE 抑制活性。除此之外, 化合物 **31** 在结构上具有五元 C 环, 是所有分离的化合物中值得注意的差异, 显示出极具选择性的胆碱酯酶抑制活性, 具有较强的 BChE 抑制活性 ($IC_{50}=11.5 \mu\text{mol/L}$), 但未显示出 AChE 抑制活性。该结果表明, 六或五个 C 环是胆碱酯酶重要的抑制因素。

Siatka 等^[30]从罂粟科多刺罂粟 *Argemone platyceras* Link et Otto. 中分离得到 7 个生物碱并测定了其胆碱酯酶的抑制活性,发现 munitagine (36) 是以剂量依赖的方式抑制 AChE 的最有效化合物,以加兰他敏 ($IC_{50}=1.71 \mu\text{mol/L}$) 作对照,其对 AChE 的 IC_{50} 为 $62.3 \mu\text{mol/L}$ 。

Zhang 等^[31]从罂粟科延胡索 *Corydalis mucronifera* Maxim. 中分离出 24 个生物碱,使用改良的 Ellman 方法^[13]测试并评估了所分离化合物的胆碱酯酶抑制活性,其中 ($\pm$)-mucroniferanine H (37) 显示出对 AChE 的抑制活性,以加兰他敏 ($IC_{50}=1.34 \mu\text{mol/L}$) 作对照,对 AChE 的 IC_{50} 为 $2.31 \mu\text{mol/L}$; hydrohydrastinine (38)、6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (39)、orientaline (40)、hendersonine B (41)、(-)-corydalisol (42)、*epi*-coryximine (43)、demethylcorydalmine

(44) 和 bicucullinine (45) 表现出中等强度的 AChE 抑制活性,对 AChE 的 IC_{50} 分别为 9.13、45.70、83.96、14.22、51.12、92.00、71.43、85.89 $\mu\text{mol/L}$ 。但是,化合物 35、43 和 5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo [4,5-g]isoquinoline (46) 表现出适中的 BChE 抑制活性,加兰他敏 ($IC_{50}=6.81 \mu\text{mol/L}$) 作对照,对 BChE 的 IC_{50} 分别为 36.71、78.26 和 59.75 $\mu\text{mol/L}$ 。Liu 等^[32]从芸香科两面针 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC. 中分离得到 5 个生物碱,并测定了其胆碱酯酶的抑制活性,以小檗碱 ($IC_{50}=32.86 \mu\text{mol/L}$) 作对照,发现表小檗碱 (epiberberine, 47)、skimmianine (48)、黄藤素 (palmatine, 49)、非洲防己碱 (columbamine, 50)、药根碱 (jatrorrhizine, 51) 对 AChE 的 IC_{50} 分别为 3.12、8.52、14.82、32.21、34.82 $\mu\text{mol/L}$ 。上述具有 AChE 抑制活性的苜基四氢异喹啉类生物碱结构见图 3。



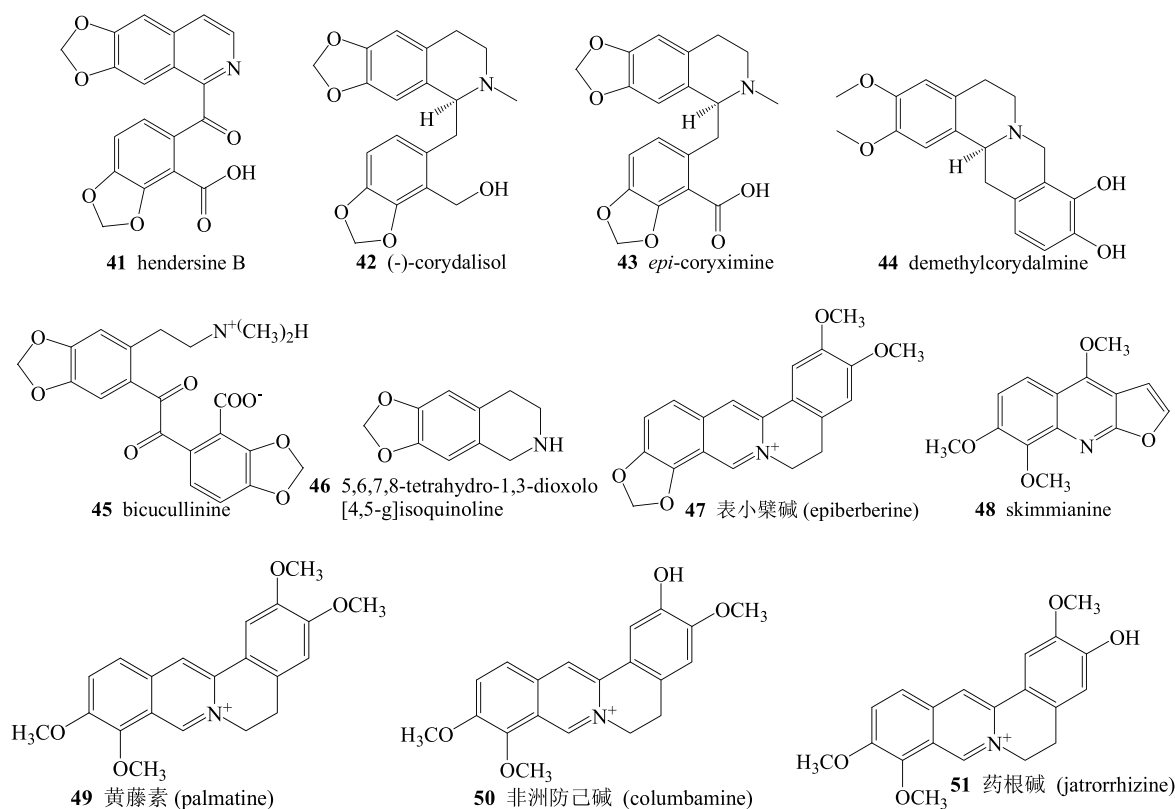


图 3 具有 AChE 抑制活性的苄基四氢异喹啉类生物碱

Fig. 3 Benzyltetrahydroisoquinoline alkaloids with AChE inhibitory activity

3 毒扁豆碱及吲哚类生物碱

毒扁豆碱 (eserine, **52**) 是已知最早天然 AChE 抑制剂, 又名依色林, 其于 1864 年由 Jobst 和 Hesse 从非洲西部豆科植物毒扁豆 *Physostigma venenosum* Balf. 种子中分离得到, 到 1925 年才被 Stedman 和 Barger 确定出结构。毒扁豆碱可提高 AD 患者的认知能力^[28]也具有抑制 BChE 的功效, 但在 AD 的病因学中也报道了 BChE 抑制可能会引起一些不良反应, 如恶心和呕吐^[33]。在最近中国台湾 AD 患者调查中, 发现毒扁豆碱对 AD 的临床疗效显著^[7]。该化合物属于 C-3 取代的四氢吡咯并吲哚环系天然生物碱, 其胺甲酰氧基部分是其抑制 AChE 的主要活性基团, 该基团可与 AChE 的酯解部位结合, 使酯解部位丝氨酸上的羟基胺甲酰化从而发挥作用^[34]。

近年来, 还从植物中分离得到多种吲哚类生物碱。吲哚类生物碱来源于色氨酸, 数目较多, 结构复杂, 多数具有显著的生物活性。Yang 等^[35]从蒺藜科骆驼蓬 *Peganum harmala* Linn. 中分离得到 20 种吲哚类生物碱, 并通过 UPLC-ESI-MS/MS 改进的 Ellman 方法^[13]测定了其对胆碱酯酶的抑制活性, 其

中哈尔满碱 (harmane, **53**)、哈尔酚 (harmol, **54**)、哈尔马酚 (harmalol, **55**)、deoxyvasicine (**56**) 和骆驼蓬碱 (vasicine, **57**) 对 AChE 抑制作用较强, 以加兰他敏 ($IC_{50}=0.05 \mu\text{mol/L}$) 作对照, 抑制 AChE 活性的 IC_{50} 分别为 3.64、1.90、3.45、2.37、3.38 $\mu\text{mol/L}$, 化合物 **51**~**55** 也能够强烈抑制 BChE 活性, 以加兰他敏 ($IC_{50}=0.25 \mu\text{mol/L}$) 作对照, 抗 BChE 活性的 IC_{50} 分别为 1.04、0.35、0.66、0.04、0.10 $\mu\text{mol/L}$ 。哈尔明碱 (harmine, **58**) 和哈尔马灵碱 (harmaline, **59**) 是选择性 AChE 抑制剂, IC_{50} 分别为 1.21、1.95 $\mu\text{mol/L}$ 。2-Aldehyde-tetrahydroharmine (**60**)、3-hydroxylated harmine (**61**) 和 tetrahydroharmine (**62**) 也表现出弱的抑制 AChE 和 BChE 活性。对这些化合物进行构效关系分析发现, 对于 β -咔啉 (β -carbolines) 来说, 吡啶环饱和和在 C-1 处存在取代, 吲哚环的 C-3,7 和 N-2 对抑制 AChE 和 BChE 活性非常重要, 显示出选择性的 AChE 抑制作用。当比较化合物 **56** 和 **59** 的相似度指数 (SI) 值时观察到 C-3 上的羟基减少, 会升高对 AChE 的抑制活性, 但对 BChE 的抑制活性略有下降。对于喹唑啉, 五元环在 C-2,9 和 N-3 之间以及在 C-4 处

的取代基对 AChE 和 BChE 抑制活性都很重要。Liew 等^[36]从茜草科乌檀属植物乌檀 *Nauclea officinalis* (Pirre ex Pitard) Merr. 中分离得到 9 个吲哚类生物碱,通过 Ellman 方法^[13]测定了其胆碱酯酶的抑制活性,发现 gustidine (**63**) 是最有效的 AChE 和 BChE 抑制剂,以加兰他敏 ($IC_{50}=0.94 \mu\text{mol/L}$)

作对照,其对 AChE 的 IC_{50} 为 $21.72 \mu\text{mol/L}$;以加兰他敏 ($IC_{50}=28.29 \mu\text{mol/L}$) 作对照,其对 BChE 的 IC_{50} 为 $1.03 \mu\text{mol/L}$,对 BChE 具有更高的选择性。牛眼马钱托林碱(angustoline, **64**)表现出弱的 AChE 抑制作用。上述具有 AChE 抑制活性的毒扁豆碱和吲哚类生物碱结构见图 4。

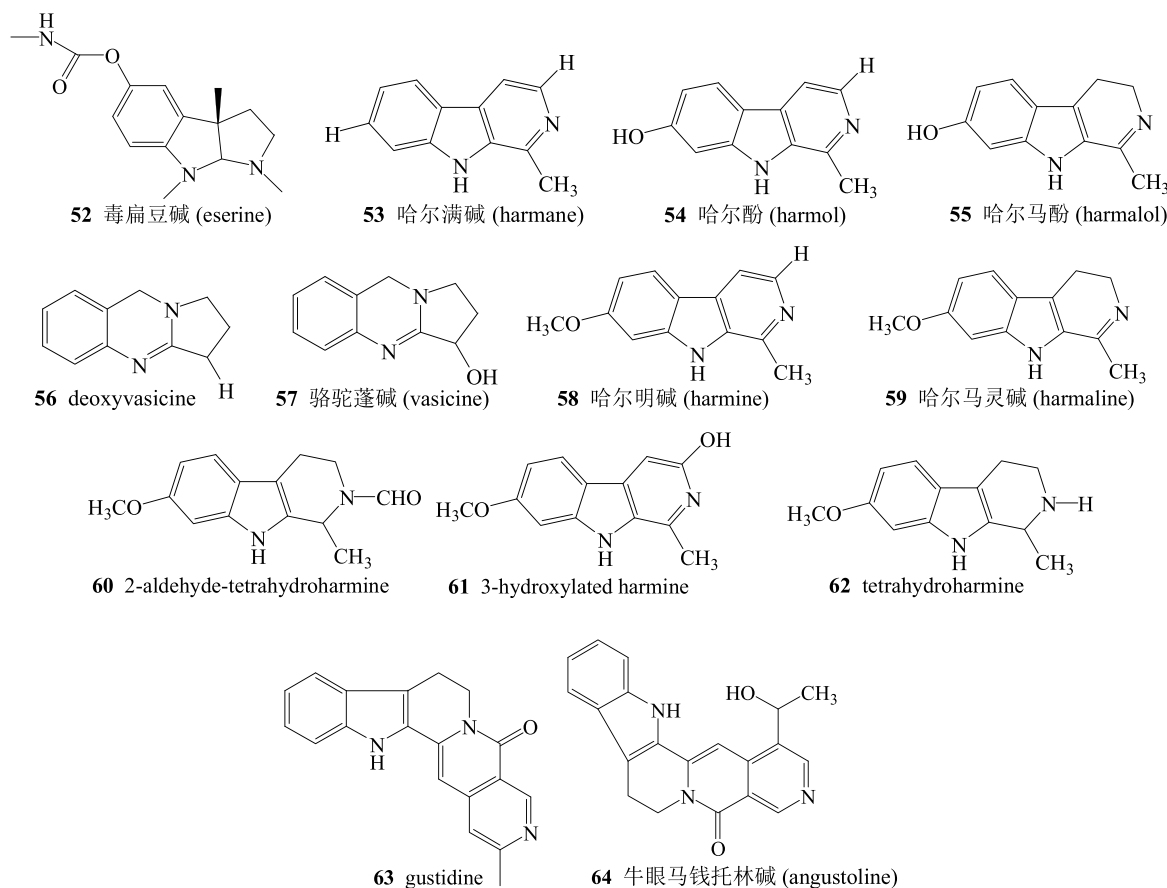


图 4 具有 AChE 抑制活性的毒扁豆碱和吲哚类生物碱

Fig. 4 Physostigmine and indole alkaloids with AChE inhibitory activity

4 其他类生物碱

Jiang 等^[37]从石杉科蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murray) Trev. 中分离得到 5 个生物碱,通过 Ellman 方法^[13]测定了其胆碱酯酶的抑制活性,发现 huperzine E (**65**) 显示出适中的 AChE 抑制活性,以石杉碱甲 (huperzine-A, $IC_{50}=0.03 \mu\text{mol/L}$) 作为对照,其对 AChE 的 IC_{50} 为 $6.71 \mu\text{mol/L}$ 。具有 AChE 抑制活性的其他类生物碱结构见图 5。

5 结语

植物来源的天然产物中具有 AChE 抑制活性的生物碱主要包括甾体类、异喹啉类和吲哚类生物碱

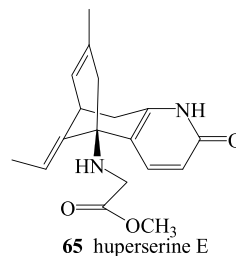


图 5 具有 AChE 抑制活性的其他类生物碱

Fig. 5 Other alkaloids with AChE inhibitory activity

等,其中抑制 AChE 的 IC_{50} 低于 $10 \mu\text{mol/L}$ 的化合物有 20 余个。石蒜科植物中发现有比加兰他敏抗 AChE 作用更强的生物碱,如 sanguinine (**24**),但

目前由于其在植物原料中的量极低而影响了其进一步的开发应用。异喹啉类生物碱中有较多高活性 AChE 抑制剂, 如小檗碱 (27)、盐酸小檗碱 (30)、13-alkylberberine (31) 和黄藤素 (49), 只是目前研究表明这几个化合物的理化特性使得其口服生物利用度差。骆驼蓬植物中分离到的吲哚类生物碱也有很好的 AChE 抑制潜力。一些天然产物来源的 AChE 抑制剂往往体外活性较好, 但体内生物利用度却很低, 不易通过血脑屏障, 成药性差, 需通过对化合物进行分子建模研究, 并进行有针对性的结构优化才有可能开发成为具有临床应用价值的 AChE 抑制剂。

随着全球人口老龄化的问题不断加剧, 高效、低毒的 AD 药物供给成为人们亟待解决的问题。目前对抗 AChE 活性成分的研究大都是体外检测, 药物代谢动力学、毒副作用以及体内抗 AChE 活性等研究都有待进一步加强。

参考文献

- [1] 陆思雨, 徐 斌. 阿尔茨海默病的治疗进展 [J]. 武警医学, 2019, 30(3): 268-272.
- [2] Liu X, Cao P, Yang J, *et al.* Linearized and kernelized sparse multitask learning for predicting cognitive outcomes in Alzheimer's disease [J]. *Comput Mathem Methods Med*, 2018, 2018: 1-13.
- [3] 李 岩, 冯宗妹, 李 宁, 等. 老年痴呆症的药物治疗 [J]. 职业与健康, 2016, 32(1): 131-134.
- [4] Baker D J, Childs B G, Durik M, *et al.* Naturally occurring p16lnk4a-positive cells shorten healthy lifespan [J]. *Nature*, 2016, 530(7589): 184-189.
- [5] Childs B G, Baker D J, Wijshake T, *et al.* Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis [J]. *Science*, 2016, 354(6311): 472-477.
- [6] Dos Santos T C, Gomes T M, Pinto B A S, *et al.* Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy [J]. *Frontiers Pharmacol*, 2018, 9(9): 1192.
- [7] Talita F V, Isabella M G, Flavia R S, *et al.* Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(1): 101-115.
- [8] 王 君, 刘新民, 潘瑞乐. 远志皂苷碱水解产物对乙酰胆碱酯酶抑制活性的研究 [J]. 中南药学, 2014, 12(2): 102-106.
- [9] Dey A, Bhattacharya R, Mukherjee A, *et al.* Natural products against Alzheimer's disease: Pharmacotherapeutics and biotechnological interventions [J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35(2): 178-216.
- [10] Chen H, He X, Yuan R, *et al.* Sesquiterpenes and a monoterpene with acetylcholinesterase (AChE) inhibitory activity from *Valeriana officinalis* var. *latifolia* in vitro and in vivo [J]. *Fitoterapia*, 2016, doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.011.
- [11] Lam C W, Wakeman A, James A, *et al.* Bioactive steroidal alkaloids from *Buxus macowanii* Oliv. [J]. *Steroids*, 2015, doi: 10.1016/j.steroids.2014.12.002.
- [12] Cheenpracha S, Jitnonnong J, Komek M, *et al.* Acetylcholinesterase inhibitory activity and molecular docking study of steroidal alkaloids from *Holarrhena pubescens* barks [J]. *Steroids*, 2016, doi: 10.1016/j.steroids.2016.01.018.
- [13] Ellman G L, Courtney K D, Andres J V, *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 1961, 7(2): 88-95.
- [14] Zhang J, Fan P, Zhu R, *et al.* Marsupellins A-F, ent-longipinane-type sesquiterpenoids from the Chinese liverwort *Marsupella alpine* with acetylcholinesterase inhibitory activity [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(4): 1031-1036.
- [15] Cushnie T P T, Cushnie B, Lamb A J. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(5): 377-386.
- [16] Lombardo S, Maskos U. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 96(Pt B): 255-262.
- [17] Dineley K T, Pandya A A, Yakel J L. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(2): 96-108.
- [18] Nikiforuk A, Kos T, Potasiewicz A, *et al.* Positive allosteric modulation of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors enhances recognition memory and cognitive flexibility in rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8): 1300-1313.
- [19] Iannello C, Pigni N B, Antognoni F, *et al.* A potent acetylcholinesterase inhibitor from *Pancreaticum illyricum* L. [J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2013.11.005.
- [20] Tallini L, Bastida J, Cortes N, *et al.* Cholinesterase inhibition activity, alkaloid profiling and molecular docking of Chilean *Rhodophiala* (Amaryllidaceae) [J]. *Molecules*, 2018, doi: 10.3390/molecules23071532.
- [21] Ortiz J E, Garro A, Pigni N B, *et al.* Cholinesterase-inhibitory effect and in silico analysis of

- alkaloids from bulbs of *Hieronymiella* species [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2017.12.020.
- [22] Baluchnejadmojarad T, Roghani M. The anticonvulsant and antioxidant effects of berberine in kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2014, 5(2): 124-130.
- [23] Ghafari S, Golalipour M J. Prenatal morphine exposure reduces pyramidal neurons in CA1, CA2 and CA3 subfields of mice hippocampus [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(3): 155-161.
- [24] Patil S, Tawari S, Mundhada D, *et al.* Protective effect of berberine, an isoquinoline alkaloid ameliorates ethanol-induced oxidative stress and memory dysfunction in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behavior*, 2015, 136: 13-20.
- [25] Schmitt F, Hussain G, Dupuis L, *et al.* A plural role for lipids in motor neuron diseases: Energy, signaling and structure [J]. *Frontiers Cell Neurosci*, 2014, doi: 10.3389/fncel.2014.00025.
- [26] Ye D, Bu H, Guo G, *et al.* Activation of CXCL10/CXCR3 signaling attenuates morphine analgesia: Involvement of Gi protein [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(4): 571-579.
- [27] Hussain G, Rasul A, Anwar H, *et al.* Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(3): 341-357.
- [28] Zhu H, Wan J, Wang Y, *et al.* Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 3-16.
- [29] Cao T Q, Ngo Q T, Seong S H, *et al.* Cholinesterase inhibitory alkaloids from the rhizomes of *Coptis chinensis* [J]. *Bioorg Chem*, 2018, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.01.038.
- [30] Siatka T, Adamcová M, Opletal L, *et al.* Cholinesterase and prolyl oligopeptidase inhibitory activities of alkaloids from *Argemone platyceras* (Papaveraceae) [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22071181.
- [31] Zhang J, Zhang C, Xu F C, *et al.* Cholinesterase inhibitory isoquinoline alkaloids from *Corydalis mucronifera* [J]. *Phytochemistry*, 2019, doi: 10.1016/j.phytochem.2018.11.019.
- [32] Liu M, Liu Q, Chen M, *et al.* Large-scale separation of acetylcholinesterase inhibitors from *Zanthoxylum nitidum* by pH-zone-refining counter-current chromatography target-guided by ultrafiltration high-performance liquid chromatography with ultraviolet and mass spectrometry screening [J]. *J Separat Sci*, 2019, 42(6): 1194-1201.
- [33] Shaikh S, Verma A, Siddiqui S, *et al.* Current acetylcholinesterase-inhibitors: A neuroinformatics perspective [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, doi: 10.2174/18715273113126660166.
- [34] 王明亮, 傅幸福, 戴永健, 等. 毒扁豆碱类似物抑制胆碱酯酶构效关系的研究 [J]. 中国药物化学杂志, 1997, 7(1): 62-65.
- [35] Yang Y, Cheng X, Liu W, *et al.* Potent AChE and BChE inhibitors isolated from seeds of *Peganum harmala* Linn. by a bioassay-guided fractionation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.03.070.
- [36] Liew S Y, Khaw K Y, Murugaiyah V, *et al.* Natural indole butyrylcholinesterase inhibitors from *Nauclea officinalis* [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(1): 45-48.
- [37] Jiang W W, Liu F, Gao X, *et al.* Huperzines A—E, lycopodium alkaloids from *Huperzia serrate* [J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2014.09.005.