

## 甲基莲心碱的药理作用研究进展

李连雨<sup>1</sup>, 游秋云<sup>2</sup>, 陈霖霖<sup>1,3\*</sup>

1. 湖北中医药大学 中药资源与中药复方教育部重点实验室, 湖北 武汉 430065

2. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065

3. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉 430065

**摘要:** 甲基莲心碱是从睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* 的种子幼叶和胚根(莲子心)中分离得到的一种具有双苕基异喹啉特殊结构的生物碱, 大量研究表明其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗心律失常、抗血栓、降压和减肥消脂等多种生物活性, 在肿瘤、心血管和神经退行性疾病领域有广阔的应用前景。通过对甲基莲心碱在不同细胞和动物模型中的药理作用及作用机制进行综述, 为进一步阐明甲基莲心碱的药用价值和合理开发应用提供科学依据。

**关键词:** 甲基莲心碱; 抗肿瘤; 心血管保护; 神经保护; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)23-7862-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.029

## Research progress on pharmacological effects of neferine

LI Lian-yu<sup>1</sup>, YOU Qiu-yun<sup>2</sup>, CHEN Lin-lin<sup>1,3</sup>

1. Key Laboratory of Chinese Medicine Resource and Compound Prescription, Ministry of Education, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

2. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China

**Abstract:** Neferine, a bisbenzyl isoquinoline alkaloid isolated from the young leaves and radicle (lotus plumule) of *Nelumbinis Plumula*, was reported to possess anti-inflammatory, antioxidant, antitumor, antiarrhythmic, antithrombotic, antihypertensive and antiobesitic activities, which has a good prospect in treating tumors, cardiovascular and neurodegenerative diseases. This article reviews the pharmacological effects and mechanisms of neferine in different cells and animal models, which provides scientific basis for further elucidating the medicinal value and rational development and application of neferine.

**Key words:** neferine; antitumor; cardioprotection; neuroprotection; anti-inflammatory; antioxidant

莲子心 *Nelumbinis Plumula* 是睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn.的成熟种子中的干燥幼叶及胚根, 为中医常用清热药材, 具有清心除热、交通心肾、涩精止血等功效, 现代研究认为其具有抗心律失常、抗凝血、抗氧化、降血压、调血脂等作用<sup>[1]</sup>。莲子心中含有一类双苕基异喹啉类生物碱, 包含甲基莲心碱(neferine, Nef)、莲心碱、异莲心碱等<sup>[2]</sup>。Furukawa等<sup>[3]</sup>首次从日本莲子心中分离并确认 Nef 结构, 是莲子心的主要有效成分。大量研究表明 Nef 具有抗肿瘤、抗抑郁、抗炎和抗氧化等

药理活性<sup>[4-5]</sup>。近年来研究者发现其具有多种新的药理作用, 如抗惊厥、抗血栓、降血糖、降血压、抗动脉粥样硬化、抑菌和抗病毒等, 可作为潜在的候选药物用于多种疾病的治疗<sup>[6]</sup>。本文通过检索 Web of Science、PubMed、CNKI 等数据库, 对 Nef 在不同疾病模型中的药理作用及作用机制的进行综述, 为阐明 Nef 的药用价值及合理的开发应用提供依据。

### 1 抗肿瘤作用

#### 1.1 肺癌

肺癌是世界上发病率及死亡率最高的恶性肿

收稿日期: 2023-06-21

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(82130119)

作者简介: 李连雨, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: lilianyu05@163.com

\*通信作者: 陈霖霖, 男, 研究员, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: lin-lin.chen@hotmail.com

瘤, 当前化疗手段仍存在不良反应大、耐药等问题, 亟需寻找新的药物和疗法。多项体外研究显示, Nef 可抑制肺癌细胞的增殖和转移, 并对部分药物具有化疗增敏作用。上皮间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的过程, 可使肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力。Nef 可显著抑制转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 诱导的人肺癌 A549 细胞的 EMT, 并可能通过抑制 Twist1 自噬降解抑制 A549 细胞的侵袭和迁移<sup>[7]</sup>, 其亦可通过下调基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、MMP2 和丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白表达水平阻断 EMT 过程, 抑制人肺癌 H1299 细胞的迁移和侵袭<sup>[8]</sup>。Poornima 等<sup>[9]</sup>发现 Nef 可增强阿霉素诱导 A549 细胞凋亡的作用机制, 其通过细胞内  $Ca^{2+}$  的积累和线粒体膜电位的耗竭来触发氧化应激, 继而通过活性氧介导的细胞凋亡、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 活化和抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的核转位诱导癌细胞死亡, 同时增加胞内阿霉素的积累, 提高 A549 细胞对药物的敏感性。Sivalingam 等<sup>[10]</sup>发现 Nef 对 A549 细胞的化疗具有增敏作用, 其通过  $G_1$  期细胞周期停滞、活性氧的过量产生、细胞抗氧化酶和线粒体膜电位的降低增强顺铂诱导的细胞凋亡, 作用机制涉及 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、黏附斑激酶和血管内皮生长因子的下调及 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、Bad、Bak 和 p53 的上调, 进而促进细胞色素 C 的释放, 激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-9、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP) 及下调 MMP2 表达。以上研究表明 Nef 联合用药有助于提高化疗药物的疗效, 并通过抑制毒性实现抗癌协同作用。

## 1.2 肝癌

肝细胞癌是一种具有强侵袭性的恶性肿瘤, 对化疗药物表现出高度的耐药性, 而 Nef 具有潜在的治疗作用。Yoon 等<sup>[11]</sup>研究发现 Nef 对人肝癌 Hep3B 细胞表现出细胞毒性, 但对人肝癌 SK-Hep1 细胞和人肝永生 THLE-3 细胞无细胞毒作用。Poornima 等<sup>[12]</sup>报道了 Nef 对人肝癌 HepG2 细胞产生细胞毒性, 其通过上调凋亡蛋白 (Bax、Bad、cleaved

Caspase-3、cleaved Caspase-9 和 PARP) 和下调抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达来诱导 Caspase 依赖性细胞凋亡。李娜等<sup>[13]</sup>通过 Transwell 建立 HepG2 细胞和人肝星状 LX-2 细胞共培养系统观察肝癌细胞凋亡形态变化, 结果显示 Nef 可通过下调共培养条件下 HepG2 细胞的 TGF- $\beta$ 1 表达来诱导细胞凋亡。肝癌细胞的 EMT 与化疗产生的耐药性和肿瘤侵袭紧密相关。有研究表明 Nef 通过上调 E-钙黏蛋白和下调波形蛋白、锌指转录蛋白和 N-钙黏蛋白的表达来抑制 EMT, 并介导奥沙利铂增敏, 显著降低奥沙利铂对肝细胞癌细胞的半数抑制浓度 (median inhibition concentration,  $IC_{50}$ ), 增强其对 HepG2 和人肝癌 Bel-7402 细胞的毒性, 为肝细胞癌患者的辅助化疗提供了一种新策略<sup>[14]</sup>。

## 1.3 胃癌与结直肠癌

胃癌和结直肠癌均为全球高发消化系统恶性肿瘤, 其早期发现困难, 临床预后差, 常规疗法难以达到理想效果。胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 因具有高复发率和低存活率等严重威胁中老年人的健康, Xue 等<sup>[15]</sup>发现 Nef 可显著抑制 GIST-T1 细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡, 其作用与上调微小 RNA-449a (microRNA-449a, miR-449a) 在 GIST-T1 细胞中的表达水平有关。此外, Nef 可通过上调 miR-3a 使 GIST-T1 细胞中的磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和 Notch 通路失活, 抑制 GIST-T3 细胞的生长和迁移, 进而抑制人胃癌 SGC7901 细胞迁移和凋亡。

Zhou 等<sup>[16]</sup>发现 Nef 可通过调节 NF- $\kappa$ B 和信号传导及转录激活蛋白 3 通路抑制结直肠癌的发生, 减少氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠癌模型小鼠结肠组织中炎症细胞的浸润与上皮增生。Nef 联合奥沙利铂可使人结肠癌耐药株 HCT116/OXA 细胞 Bcl-2 的表达显著下降, Bax 和 p-PARP 的表达显著上升, 表明 Nef 能有效调节 Bcl-2 和 Bax 的表达水平, 逆转 HCT116/OXA 细胞对奥沙利铂的耐药性<sup>[17]</sup>。Manogaran 等<sup>[18]</sup>发现 Nef 与顺铂联合使用对耐药结肠干细胞 CSCs 具有化疗增敏作用, 其机制涉及上调 Bax、细胞色素 C、Caspase-3 和 PARP, 下调 Bcl-2 及 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 表达并激活线粒体介导的细胞凋亡。另有研究表明 Nef 与维生素 D3 联

用可降低 HCT116 细胞的迁移和侵袭能力,其协同机制与抑制 EMT 转录因子(N-钙黏蛋白、波形蛋白、Snail 和 Slug 蛋白)的表达有关<sup>[19]</sup>。

#### 1.4 乳腺癌和宫颈癌

乳腺癌和宫颈癌是临床上常见的妇科恶性肿瘤,其进展期均有化疗耐药性和预后不良的特点。Nef 可呈时间和剂量相关性抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,导致细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,并促进细胞凋亡,其可能是通过调节 *Bax* 和 *Bcl-2* 基因的表达激活线粒体凋亡途径<sup>[20]</sup>。另有研究发现 Nef 通过调节 miR-231a/成纤维细胞生长因子-374 显著抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进其凋亡,为 Nef 用于乳腺癌的治疗提供了新的见解和证据<sup>[21]</sup>。Nef 通过激活 p38 MAPK/c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路诱导人宫颈癌 SiHa 细胞自噬,亦可通过自噬途径诱导凋亡和活性氧产生抗肿瘤作用<sup>[22-23]</sup>。Nef 与丝裂霉素 C 联合使用可通过活性氧激活 p38 MAPK 通路诱导宫颈癌细胞凋亡,提高抗癌作用,减少不良反应<sup>[24]</sup>。

#### 1.5 其他肿瘤

视网膜母细胞瘤是婴幼儿常见的原发性眼内恶性肿瘤。Wang 等<sup>[25]</sup>通过研究 Nef 对人视网膜神经胶质瘤 WERI-Rb-1 细胞异种移植小鼠的影响,发现其可减少视网膜细胞瘤血管生成,显著抑制肿瘤细胞生长、增殖和转移。Nazim 等<sup>[26]</sup>发现 Nef 通过自噬和 JNK 途径增强肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 诱导的人前列腺癌 DU145 细胞凋亡。顺铂作为最常用的化疗药物之一,其不良反应尤其是肾毒性严重限制了其临床使用。Li 等<sup>[27]</sup>发现 Nef 可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) /mTOR 信号通路抑制顺铂诱导的大鼠肾细胞 NRK-52E 细胞的凋亡和自噬,从而缓解肾毒性。研究表明 Nef 10、20、40 μmol/L 可通过调控 Omi/HtrA 丝氨酸蛋白酶 2 和 X 连锁凋亡抑制蛋白抑制腺样囊性癌 SACC-83 细胞的生长<sup>[28]</sup>。Zhu 等<sup>[29]</sup>发现 Nef 可通过增加活性氧激活凋亡信号调节激酶 1/JNK 途径,诱导头颈部鳞状细胞癌 HNSCC 细胞凋亡并调节自噬,同时, Nef 可通过抑制自噬通量引起 p62 积累后激活 Caspase-8。细胞实验结果表明 Nef 可通过下调鼻咽癌细胞 hsa-let-7c-5p、hsa-miR-423-5p 的表达水平,抑制 EMT 相关蛋白的表达,从而抑制

鼻咽癌的侵袭转移<sup>[30]</sup>。骨肉瘤是最常见的骨恶性肿瘤类型之一, Nef 可通过激活 p38/JNK 通路,上调 p38 和 JNK 蛋白磷酸化水平,抑制 Wnt/β-连环蛋白信号通路进而抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭并促进细胞凋亡<sup>[31]</sup>。

恶性肿瘤是一类严重危害人类健康的疾病,随着发病率和致死率的升高,寻找不良反应小、特异性强的抗肿瘤药物尤为重要。天然产物因其结构多样、机制独特,已成为化疗药物的重要来源和补充。近年来研究发现 Nef 可抑制多系统恶性肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭,其通过调控肿瘤微环境、诱导肿瘤细胞凋亡、影响细胞自噬、调节肿瘤细胞生长周期、降低肿瘤细胞耐药性等多种机制发挥抗肿瘤作用。以上研究结果表明 Nef 在抗肿瘤作用方面具有良好的应用前景,有望成为一种崭新的广谱抗肿瘤药物。Nef 抗肿瘤的作用机制见图 1。

## 2 心血管系统保护作用

### 2.1 抗高血压

Nef 具有抗高血压和舒张平滑肌的作用,可抑制由花生四烯酸、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、胶原蛋白和血小板活化因子诱导的血小板聚集,机制与调节血栓素 A<sub>2</sub>/前列环素和环腺苷酸/环磷酸鸟苷的平衡有关<sup>[32]</sup>。此外, Nef 还可减少自发性高血压大鼠的高血压血管重塑,并抑制包括 PI3K/Akt 和 TGF-β<sub>1</sub>/Smad2/3 在内的多种信号通路的异常激活<sup>[33]</sup>。Wicha 等<sup>[34]</sup>证实 Nef 可使大鼠收缩压显著降低,且不影响心率,进一步研究发现 Nef 通过内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) /一氧化氮/可溶性鸟苷酰环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC) 通路诱导血管舒张,并通过调节 Ca<sup>2+</sup>内流和肌浆网胞内 Ca<sup>2+</sup>释放,使平滑肌收缩,外周阻力减小,起到降血压的作用。

### 2.2 抗血栓

Yang 等<sup>[35]</sup>通过研究 Nef 对人血小板功能的影响及其潜在机制,发现 Nef 可显著抑制血小板聚集,促进胶原蛋白、凝血酶、U46619、ADP 和肾上腺素诱导的血小板聚集体的解离,降低人血小板在胶原蛋白的黏附力,抑制 PI3K 活化,降低血小板中 Akt、糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) 和 p38 MAPK 的磷酸化水平,表明其可能通过抑制 PI3K/Akt/GSK-3β/p38 MAPK 通路发挥抗血栓作用。

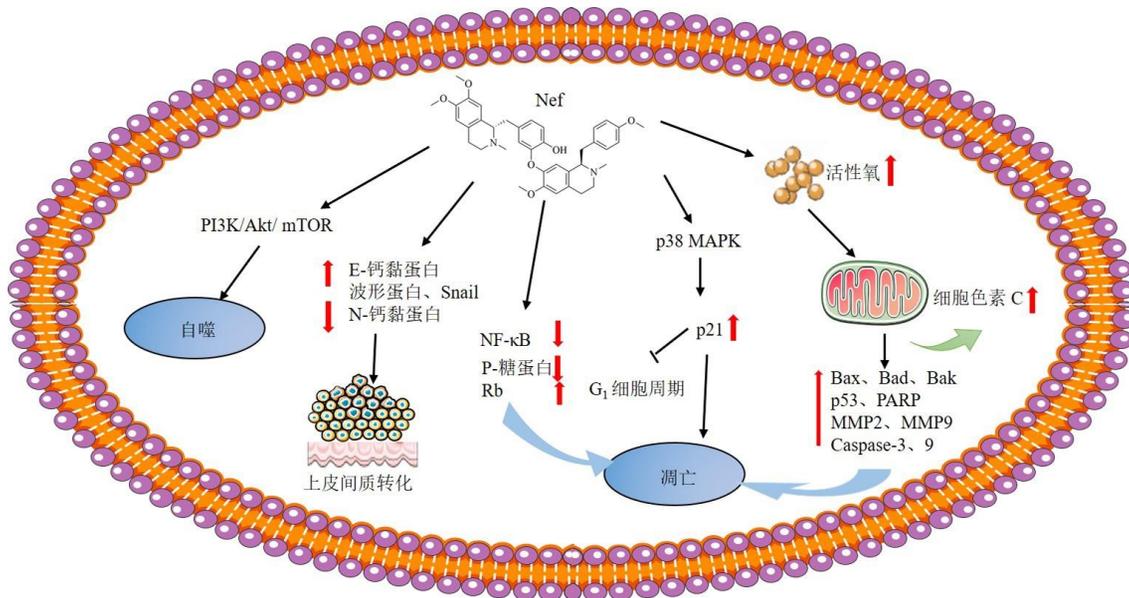


图 1 Nef 的抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of Nef

### 2.3 抗动脉粥样硬化

Jun 等<sup>[36]</sup>以大鼠颈动脉损伤模型研究 Nef 对血小板来源生长因子诱导血管平滑肌细胞体外增殖和迁移及新内膜形成的抑制作用, 结果表明 Nef 可抑制细胞周期蛋白 D1、E 和细胞周期蛋白依赖性激酶的表达, 抑制血小板衍生生长因子受体  $\beta$ 、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 1/2、JNK 和 p38 的激活, 促进 NF- $\kappa$ B 的核转位, 从而抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移和新内膜的形成。Nef 亦可通过调节钙释放激活钙调节因子 1/Akt 信号通路, 显著抑制小鼠主动脉血管平滑肌 MOVAS 细胞的增殖和迁移<sup>[37]</sup>。Nef 可有效抑制脂多糖诱导的与平滑肌细胞共培养的人脐血管内皮细胞 NF- $\kappa$ B p65 的表达, 下调细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达, 减少炎症反应, 降低血管内皮细胞损伤, 表明 NF- $\kappa$ B 信号通路可能是其抗动脉粥样硬化的主要机制<sup>[38]</sup>。Park 等<sup>[39]</sup>发现 Nef 可呈剂量相关性抑制小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞分化过程中脂质的蓄积, 通过激活 AMPK 介导的信号通路和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 来抑制脂肪蓄积, 促进脂质代谢。Nef 对棕榈酸诱导 HepG2 细胞脂质沉积的具有抑制作用, 显著降低脂滴沉积和三酰甘油含量, 该作用与调节 AMPK/ACC/肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A 和 AMPK/固醇调节元件结合蛋白 1/死亡因子通路有关<sup>[40]</sup>。

### 2.4 保护心肌细胞

心脏毒性是阿霉素化疗中的主要不良反应。研究表明 Nef 可改善阿霉素诱导的大鼠心肌 H9c2 细胞炎症, 作用机制涉及调节还原型辅酶 II 氧化酶/活性氧系统, 从而抑制 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 活化, 减少亚 G<sub>1</sub> 期细胞群, 同时增加细胞周期蛋白 D1 表达<sup>[41]</sup>。阿霉素介导的胰岛素样生长因子 1 受体 (type 1 insulin-like growth factor receptor, IGF-1R) 信号通路会导致心功能不全, Bharathi Priya 等<sup>[42]</sup>发现 Nef 预处理 H9c2 细胞, 可促进 IGF-1R 的信号转导, 增加其下游靶点 PI3K/Akt/mTOR 的表达, 并通过诱导核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 易位、增加血红素加氧酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的表达, 抑制线粒体超氧化物的生成和自噬, 从而改善阿霉素介导的心脏毒性。Liu 等<sup>[43]</sup>研究发现 Nef 可减轻链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病小鼠左心室功能障碍, 并减少胶原蛋白沉积。体外研究表明 Nef 可显著减少高葡萄糖诱导的胶原蛋白的产生, 并抑制心肌成纤维细胞中 TGF- $\beta$ 1/Smad、ERK 和 p38 MAPK 信号激活, 进而发挥抗纤维化作用。

Nef 从降压、抗凝、血管内皮和心肌细胞保护等多途径维持心血管健康状态, 对于心血管疾病的预防和前瞻性治疗具有吸引力和可取性, Nef 治疗心血管系统疾病作用机制见图 2。

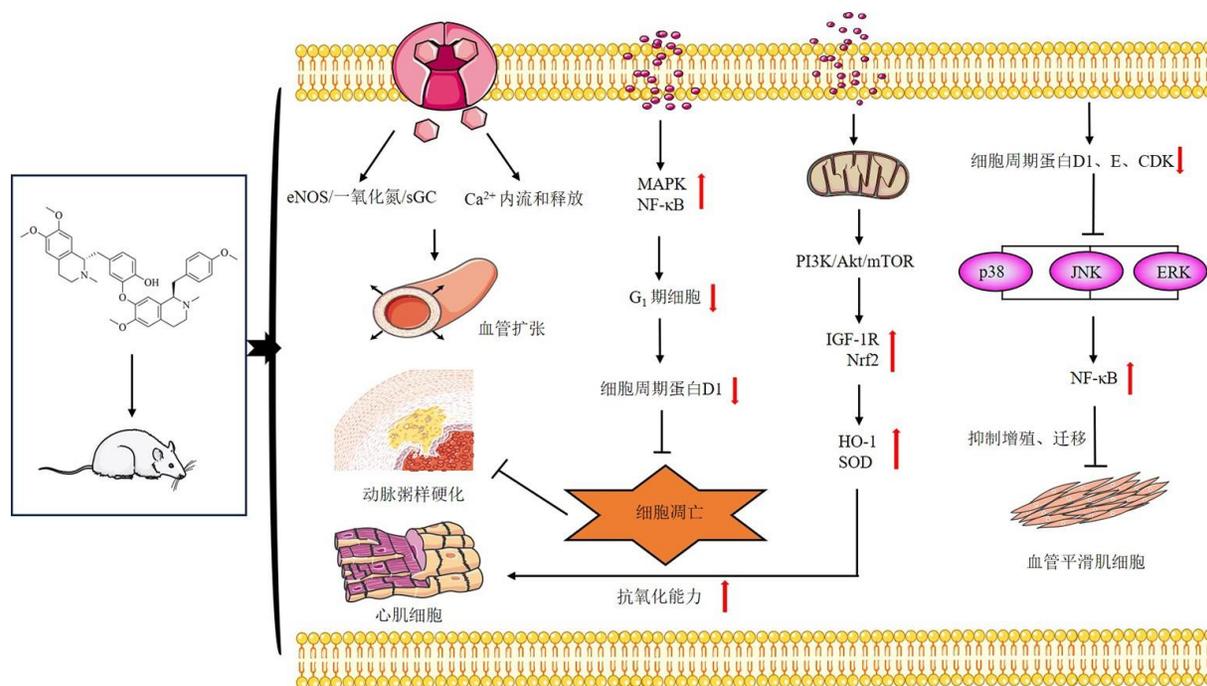


图 2 Nef 治疗心血管疾病的作用机制

Fig. 2 Mechanism of Nef in treatment of cardiovascular diseases

### 3 神经系统保护作用

#### 3.1 抗缺血性脑损伤

体内外研究显示 Nef 对缺血性神经损伤具有保护作用。Nef 通过激活 Nrf2, 改善叔丁基氢过氧化物对大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞的氧化损伤<sup>[44]</sup>。Nef 对大脑中动脉闭塞大鼠脑缺血具有保护作用, 显著改善梗死体积、局部脑血流量、脑微结构和神经功能缺损, 通过调节 Nrf2 信号通路预防线粒体功能障碍, 抑制 Ca<sup>2+</sup> 依赖的 AMPK/mTOR 通路介导的自噬发挥作用<sup>[45]</sup>。另有研究发现 Nef 可通过减少氧化应激和细胞凋亡发挥对大鼠永久性脑缺血神经的保护作用<sup>[46]</sup>。通过抑制谷氨酸释放, 减少谷氨酸能传递, 是一种有效的神经保护机制, Nef 能激活皮层突触体中的 5-羟色胺 1A 受体, 最终激活 Gi/o 蛋白和抑制腺苷酸环化酶/环腺苷酸/蛋白激酶 A 级联反应来减少 Ca<sup>2+</sup> 流入和谷氨酸释放, 在中枢神经系统中降低谷氨酸的神经兴奋毒性, 对缺血性脑损伤、癫痫等有神经保护作用<sup>[47]</sup>。

#### 3.2 抗阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种病理机制复杂的神经退行性疾病, 目前主流观点认为主要的病理特征在于 β 淀粉样蛋白 (β-amyloid, Aβ) 的形成导致老年斑形成、脑中 tau 蛋白的过度磷酸化导致神经原纤维缠结, 神

经细胞损伤和凋亡等<sup>[48-49]</sup>。乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 和丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BChE) 可协助 Aβ 与载脂蛋白 E 结合并沉积于脑内, 形成老年斑及神经原纤维缠结, 因此胆碱酯酶抑制剂仍是治疗 AD 的主流药物。Lin 等<sup>[50]</sup>利用 HPLC-Q-TOF-MS 联用胆碱酯酶在线检测系统鉴定了莲中存在的 BChE 抑制剂, 发现 Nef 表现出良好的 BChE 抑制活性。Jung 等<sup>[51]</sup>对莲子心胚根中提取的 Nef 及其他 4 种有效活性成分的抑制活性进行比较分析, 发现 Nef 对 β 位点淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶-1、AChE 和 BChE 有一定的抑制活性。在 AlCl<sub>3</sub> 诱导的 AD 大鼠模型中, Nef 通过抑制活性氧的形成, 降低 AChE 和 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶活性及神经炎症蛋白 [诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 NF-κB] 水平和神经炎症因子的表达, 改善 AD 大鼠的学习记忆能力, 表明 Nef 可能是一种神经认知功能障碍的预防治疗药物<sup>[52]</sup>。Nef 可有效改善双侧颈总动脉永久性结扎诱导慢性脑缺血大鼠的学习记忆功能障碍, 其机制可能与增强海马 CA1 区 Notch1 信号通路和突触可塑性有关<sup>[53]</sup>。亨廷顿病是一种以运动功能和认知能力丧失为特征的神经退行性疾病。Wong 等<sup>[54]</sup>研究表明 Nef 通过 AMPK/mTOR 依赖性途径

诱导自噬和自噬相关基因 Atg7 依赖性机制,降低PC12 细胞中突变亨廷顿蛋白水平和毒性,显示其对该疾病具备治疗潜力。

### 3.3 抗抑郁

抑郁症作为严重影响身心健康的情感障碍疾病,也是当前的研究热点。大量研究表明 Nef 具有潜在的抗抑郁活性,但其治疗机制尚未阐明。Dong 等<sup>[55]</sup>使用慢性应激诱导的抑郁小鼠模型探索 Nef 的抗抑郁效果,发现 Nef 可减少抑郁小鼠悬尾和强迫游泳不动时间,并增加蔗糖偏好指数。Nef 可显著增加抗抑郁神经递质如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的水平,减少抑郁小鼠海马体的病理损伤,并改善抑郁小鼠肠道微生物群中乳杆菌的相对丰度。 $\mu/\delta$  阿片受体激动剂具有很强的抗焦虑和抗抑

郁作用,在机体情绪的调控过程中发挥重要作用,可以作为抗抑郁药物研发的靶点。Kumarihamy 等<sup>[56]</sup>研究了莲提取物中的单体成分在体外的阿片受体亲和力,认为 Nef 是一种弱  $\mu/\delta$  双重激动剂,可作为具有前瞻性的抑郁治疗剂。中枢神经系统损伤或退行性病变是临床常见疾病,但目前仍缺少有效措施控制该疾病的发展与恶化。近年来,体内外实验研究表明 Nef 可通过线粒体改善神经血管微环境进而改善神经功能损伤、调节相关通路及自噬相关蛋白表达改善突触结构进而提高学习记忆能力、通过调节神经递质分泌水平缓解脑损伤,这些机制与调节中枢神经兴奋、保护神经功能、促进血管神经修复再生等密切相关。综上,Nef 治疗神经系统疾病机制见图 3。

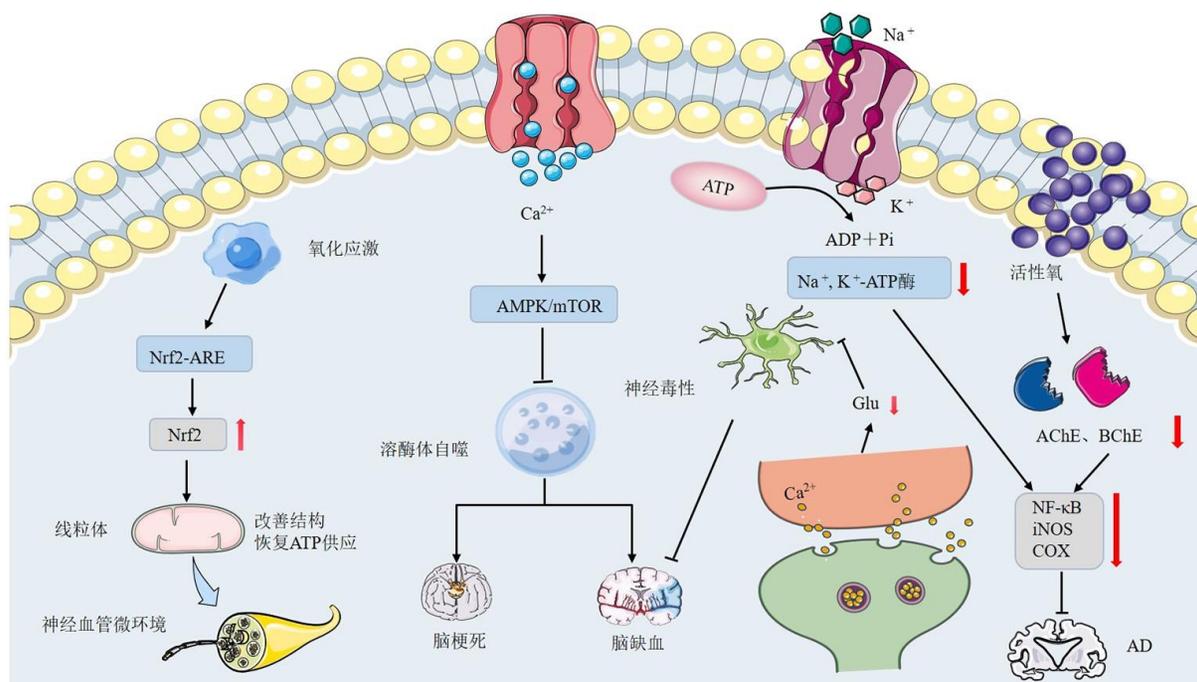


图 3 Nef 治疗神经系统疾病的作用机制

Fig. 3 Mechanism of Nef in treatment of neurological disorders

### 4 抗炎作用

Nef 在多种体内、外炎症疾病模型中表现出良好的抗炎作用。特应性皮炎是一种以湿疹病变和瘙痒为特征的慢性炎症性皮肤病,Nef 可显著改善 2,4-二硝基氯苯诱导的特应性皮炎模型小鼠的皮肤屏障损伤、抓挠反应和皮肤表层增生,体外研究显示其可抑制 TNF- $\alpha/\gamma$  干扰素诱导的人角质形成 HaCaT 细胞中细胞因子和趋化因子的表达,并降低 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路蛋白的磷酸化水平,表明 Nef 可作为治疗特应性皮炎或其他皮肤相关炎症性疾病的替

代药物<sup>[57]</sup>。Nef 能逆转脂多糖诱导的体外大鼠软骨细胞骨关节炎模型的软骨细胞形态,促进软骨细胞增殖,拮抗脂多糖诱导的软骨细胞炎症,亦可抑制白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 诱导的大鼠软骨细胞代谢酶 MMP3、MMP13 和聚集蛋白聚糖酶-2 表达,抑制 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路激活,表明 Nef 可通过 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路抑制大鼠软骨细胞中的炎症因子和分解代谢因子,作为治疗骨关节炎的潜在药物<sup>[58]</sup>。另有报道显示 Nef 可抑制破骨细胞分化因子诱导的骨髓来源破骨细胞的形成,抑制

NF- $\kappa$ B 通路的激活,有效改善成熟破骨细胞的骨吸收活性,对骨质疏松具有一定的治疗效果<sup>[59]</sup>。Min 等<sup>[60]</sup>研究发现 Nef 可减轻 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎症状,显著下调结肠组织 iNOS、髓过氧化物酶、COX-2、ICAM-1 的蛋白表达。Nef 可显著抑制结核分枝杆菌诱导的 THP-1 源巨噬细胞凋亡及炎症反应,升高 Bax 及 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 蛋白水平,降低 Bcl-2 蛋白水平,以上作用可能是通过上调 miR-3619-5p 的表达而实现的<sup>[61]</sup>。甲状腺眼病(Graves' orbitopathy, GO)是一种累及眼部组织的自身免疫性疾病, Li 等<sup>[62]</sup>采用患者来源的眼眶成纤维细胞作为 GO 体外模型,发现 Nef 可通过调节 Nrf2 抑制 IL-13 诱导的细胞自噬,缓解眼眶成纤维细胞的炎症发生、纤维化和脂肪分化。

## 5 抗氧化

氧化应激在心血管、肿瘤和老年性痴呆等多种疾病的发生发展过程中起着重要作用,含有高水平抗氧化剂的植物化学成分一直是功能食品和化妆品开发关注的对象。Nef 通过提高细胞抗氧化酶如 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平保护人真皮成纤维 HDF 细胞免受紫外线 A 的辐射,抑制活性氧生成、脂质过氧化和 MMP1 的表达,从而提高细胞活力和防止辐射诱导的形态改变<sup>[63]</sup>。缺氧会导致细胞内部的氧化还原平衡发生改变,其介导的氧化应激会导致炎症和细胞死亡。Nef 能降低缺氧环境下人外周血单核细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 的释放,对抗缺氧诱导的细胞毒性、炎症和氧化应激<sup>[64]</sup>。Baskaran 等<sup>[65]</sup>评估了 Nef 对 CoCl<sub>2</sub> 模拟缺氧条件下肌肉细胞氧化应激的保护作用,发现其可恢复 CoCl<sub>2</sub> 所致横纹肌肉瘤细胞 SOD、过氧化氢酶、GSH-Px 和谷胱甘肽 S-转移酶的耗竭,降低乳酸脱氢酶水平、一氧化氮和活性氧产生。

## 6 抗糖尿病

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,长期的高糖刺激会导致内皮功能障碍、心肌收缩力的下降和心肌细胞凋亡,进而诱发糖尿病血管病变<sup>[66]</sup>。Nef 显著抑制糖尿病 db/db 小鼠中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的产生,通过下调海马中葡萄糖调节蛋白 78、C/EBP 同源蛋白、磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶、磷酸化肌醇需求酶 1 $\alpha$  和转录激活因子 6 蛋白的水平调节内质网应激,减轻氧化应激,提高脂质代谢,降低空腹血糖及胰岛素抵抗<sup>[67]</sup>。葡萄糖

转运蛋白 4 (glucose transporters 4, GLUT4) 的转运障碍是机体产生胰岛素抵抗的主要表现之一, Nef 可通过调节大鼠成肌 L6 细胞中 Gq 蛋白-磷脂酶 C-蛋白激酶 C 和 AMPK 通路促进 GLUT4 的表达,诱导 GLUT4 质膜融合,使胞内 Ca<sup>2+</sup> 积累,加速葡萄糖摄取,进而缓解 L6 细胞的胰岛素抵抗<sup>[68]</sup>。Nef 可增加胰岛素抵抗 HepG2 细胞的葡萄糖消耗量,减轻胰岛素抵抗,而下调 mTOR、p-mTOR 和微管相关蛋白轻链 3 蛋白并上调 p62 蛋白表达,提示其可能通过减少细胞自噬发挥作用<sup>[69]</sup>。

## 7 抗纤维化

Ren 等<sup>[70]</sup>发现 Nef 处理后肺纤维化成纤维细胞中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)蛋白水平下降,并显著促进细胞凋亡,可能与抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3/4 和 p-ERK1/2 通路蛋白有关。Nef 可显著减少油酸刺激的 HepG2 细胞中三酰甘油水平并抑制细胞凋亡,增加 AMPK 和 ACC 磷酸化水平,降低脂多糖诱导的细胞炎症和纤维化,亦可通过调控 AMPK 通路上调炎症相关蛋白(ILs、TNF- $\alpha$ 、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 等)和肝纤维化相关蛋白(胶原蛋白、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$  等)减轻高脂饲料联合四氯化碳诱导的非酒精性脂肪肝小鼠肝脂质沉积、炎症细胞浸润及肝纤维化,发挥肝脏保护作用<sup>[71]</sup>。Nef 对子宫内异位症模型小鼠纤维化具有治疗作用,作用机制通过激活 TGF- $\beta$ /ERK 通路抑制纤连蛋白、胶原蛋白 I、结缔组织生长因子和平滑肌肌动蛋白的表达,体外实验也证实其抑制永生化人子宫内异位细胞 12Z 的增殖、侵袭和转移的能力<sup>[72]</sup>。

## 8 其他药理作用及体内过程

### 8.1 其他药理作用

Nef 还具有抗菌和抗病毒、治疗急性肾损伤和治疗增生性疤痕等其他多种生物活性。Nef 可呈剂量相关性抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒及严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 假病毒颗粒对宿主细胞的感染<sup>[73]</sup>。Li 等<sup>[74]</sup>研究发现 Nef 可显著改善顺铂诱导的小鼠急性肺损伤,抑制细胞凋亡并增加自噬。Nef 能上调增生性疤痕成纤维细胞中 Bax、Caspase-3 的表达,同时下调 Bcl-2 的表达,发挥治疗增生性疤痕作用<sup>[75]</sup>。Li 等<sup>[76]</sup>发现 Nef 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的激活和上调 Klotho 的表达来减轻缺血再灌注或脂多糖诱导的小鼠急性肾损伤,抑制炎症细胞的浸润和细胞凋亡。良性前列腺增生是老年男性常见的

泌尿系统疾病, 研究显示 Nef 通过调节雄激素和 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路减轻睾酮诱导的小鼠前列腺增生, 抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的人前列腺基质细胞系 WPMY-1 中活性氧产生, 调节雄激素信号通路和与 EMT 相关蛋白的表达<sup>[77]</sup>。Nef 可显著降低鸡卵白蛋白诱导的哮喘模型小鼠血清中 IL-4、IL-5、IL-13 和 IgE 的水平, 抑制 p38、JNK 和 ERK 蛋白的磷酸化水平, 提示 Nef 可能通过抑制 MAPK 信号通路来缓解哮喘引起的炎症反应、气道阻力和肺损伤<sup>[78]</sup>。

## 8.2 体内过程

丰攀峰等发现大鼠 iv Nef 25 mg/kg, 其血浆中药物浓度-时间曲线符合二室开放模型, 分布于心、肝、脾、肺和肾等主要脏器, 且在肺组织有较高暴露量, 但不能穿透血脑屏障<sup>[79]</sup>。Hu 等<sup>[80]</sup>利用 LC-MS/MS 探索了 Nef 在大鼠体内的代谢特征, 在肝微粒体和血浆中检测到 6 种代谢物, 其代谢途径主要有去甲基化、脱烷基化、脱氢和葡萄糖醛酸化。张翔<sup>[81]</sup>采用 HPLC 法测定直肠给药 Nef 栓剂在兔体内的血药浓度及分布情况, 发现 Nef 直肠给药吸收速度快, 在体内分布迅速, 半衰期短, 可能与其脂溶性强有关。Hu 等<sup>[82]</sup>开发了一种超高效液相色谱串联质谱法同时测定大鼠血浆中 3 种生物碱(莲心碱、异莲心碱、Nef) 水平以进行药动学研究, 显示 iv Nef 5.0 mg/kg 具有较短的半衰期(5.49 $\pm$ 1.17) h 和较低的清除率(1.42 $\pm$ 0.37) L/h/kg。Xue 等<sup>[83]</sup>研究了 Nef 对阿霉素药动学的影响, 发现 Nef 联合阿霉素给药组与单独使用阿霉素治疗组相比, 药时曲线下面积、清除率和消除半衰期均有明显变化。组织分布结果显示联合给药组分布到心、肝和肾脏的阿霉素浓度均高于单用阿霉素组。

## 9 结语与展望

Nef 作为莲子心生物碱中主要活性成分, 被证实抗在抗肿瘤、心血管和神经系统疾病, 及抗炎和抗氧化等方面作用显著。在植物中具有含量高且毒性低等特点, 使其成为新药和保健品开发中的重要资源。Nef 被证明有广谱的抗肿瘤作用, 通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移, 诱导肿瘤细胞凋亡, 对于肝癌、肺癌、胃癌、结直肠癌和乳腺癌等多系统肿瘤显示良好治疗作用, 并对多种化疗药物呈现增效减毒功能。对于心血管系统疾病, Nef 可多层次、多靶点地发挥作用, 包括抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移, 抑制 Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>通道, 抗血小板聚集等。Nef 对中枢神经系统相关疾病具有保护作用, 主要

是通过抑制氧化应激、调控自噬、抑制 Ca<sup>2+</sup>通道、抑制 AChE 和 BChE 活性等实现。表明 Nef 有望开发为抗肿瘤及心血管疾病的新型药物。然而体内研究和安全性评价及发挥作用的靶点和分子机制等方面仍需深入研究。当前 Nef 的研发工作可从以下几个方面开展。(1) 辅助化疗药物的研究与开发: 目前 Nef 抗肿瘤活性研究集中在细胞水平, 应增强动物模型的评价研究。因其自身具有抗肿瘤活性且能增强耐药瘤株对化疗的敏感性, 可联合化疗药物开发新型化疗佐剂或复方制剂;(2) 挖掘神经系统干预作用及机制: Nef 在神经保护尤其是脑缺血、神经退行性病变和抑郁症方面有独特疗效, 极具开发潜力, 但因其无法透过血脑屏障, 其作用是通过代谢产物还是外周途径如肠道菌群调节等机制尚有待深入探索;(3) 结构修饰和成药性研究: Nef 难溶于水、口服吸收差、难以透过血脑屏障, 需要通过结构修饰或制备纳米药物等方式提高药物的溶解性和生物利用度, 提高成药性;(4) 毒理和安全性研究亟待加强: 莲子心及其总生物碱的毒性很低, 但 Nef 在急性慢性毒性和神经、生殖毒性方面仍缺乏数据, 可通过研究在动物模型上药物暴露量与毒性反应的关系, 揭示可能的靶器官和毒性剂量, 为后续安全性评价和临床试验用药方案提供有效参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Tungmunnithum D, Pinthong D, Hano C. Flavonoids from *Nelumbo nucifera* Gaertn., a medicinal plant: Uses in traditional medicine, phytochemistry and pharmacological activities [J]. *Medicines*, 2018, 5(4): 127.
- [2] 裴浩田. 莲不同部位的化学成分及去心莲子安神作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [3] Furukawa H. On the alkaloids of *Nelumbo nucifera* Gaertn. ix. alkaloids of loti embryo. (2). structure of neferine, a new biscoclaurine alkaloid [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1965, 85: 335-338.
- [4] Bishayee A, Patel P A, Sharma P, et al. Correction: Bishayee et al. lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) and its bioactive phytochemicals: A tribute to cancer prevention and intervention. *Cancers* 2022, 14, 529 [J]. *Cancers*, 2022, 14(9): 2116.
- [5] Priya L B, Huang C Y, Hu R M, et al. An updated review on pharmacological properties of neferine—A bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Nelumbo nucifera* [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(12): e13986.

- [6] 黄秀琼, 卿志星, 曾建国. 莲不同部位化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6162-6180.
- [7] 万朋, 申开宇, 徐威轩, 等. 甲基莲心碱通过阻断 ROCK 通路抑制非小细胞肺癌细胞的迁移和侵袭 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(4): 561-568.
- [8] Hu P, Wan P, Xu A N, *et al.* Neferine, a novel ROCK1-targeting inhibitor, blocks EMT process and induces apoptosis in non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(2): 553-566.
- [9] Poornima P, Kumar V B, Weng C F, *et al.* Doxorubicin induced apoptosis was potentiated by neferine in human lung adenocarcinoma, A549 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 68: 87-98.
- [10] Sivalingam K S, Paramasivan P, Weng C F, *et al.* Neferine potentiates the antitumor effect of cisplatin in human lung adenocarcinoma cells via a mitochondria-mediated apoptosis pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2865-2876.
- [11] Yoon J S, Kim H M, Yadunandam A K, *et al.* Neferine isolated from *Nelumbo nucifera* enhances anti-cancer activities in Hep3B cells: Molecular mechanisms of cell cycle arrest, ER stress induced apoptosis and anti-angiogenic response [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(11): 1013-1022.
- [12] Poornima P, Quency R S, Padma V V. Neferine induces reactive oxygen species mediated intrinsic pathway of apoptosis in HepG2 cells [J]. *Food Chem*, 2013, 136(2): 659-667.
- [13] 李娜, 宋金春. 甲基莲心碱对人肝星状细胞共培养条件下的人肝癌细胞中的转化生长因子 (TGF- $\beta$ 1) 的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 157-160.
- [14] Deng G L, Zeng S, Ma J L, *et al.* The anti-tumor activities of neferine on cell invasion and oxaliplatin sensitivity regulated by EMT via Snail signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41616.
- [15] Xue F X, Liu Z X, Xu J, *et al.* Neferine inhibits growth and migration of gastrointestinal stromal tumor cell line GIST-T1 by up-regulation of *miR-449a* [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 109: 1951-1959.
- [16] Zhou Y S, Xiang S L, Zheng H Y, *et al.* neferine suppresses experimental colitis-associated colorectal cancer by inhibition of NF- $\kappa$ B p65 and STAT3 [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(5): 1387-1400.
- [17] 宋晓华, 张江国, 吕红. 甲基莲心碱对人结肠癌细胞奥沙利铂耐药的逆转作用及其机制 [J]. 中国药业, 2018, 27(S1): 9.
- [18] Manogaran P, Somasundaram B, Viswanadha V P. Reversal of cisplatin resistance by neferine/isoliensinine and their combinatorial regimens with cisplatin-induced apoptosis in cisplatin-resistant colon cancer stem cells (CSCs) [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(3): e22967.
- [19] Yang J F, Zhang Q Y, Huang G L, *et al.* Combined effects of vitamin D and neferine on the progression and metastasis of colorectal cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9): 6203-6210.
- [20] 温海燕, 李娜, 侯亚婷, 等. 甲基莲心碱抗乳腺癌 MCF-7 细胞的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3425-3430.
- [21] Liu Z S, Zhang S L, Wang T T, *et al.* Neferine inhibits MDA-MB-231 cells growth and metastasis by regulating *miR-374a/FGFR-2* [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 309: 108716.
- [22] Xu L M, Zhang X Y, Li Y N, *et al.* Neferine induces autophagy of human ovarian cancer cells via p38 MAPK/JNK activation [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8721-8729.
- [23] Dasari S, Bakthavachalam V, Chinnapaka S, *et al.* Neferine, an alkaloid from lotus seed embryo targets HeLa and SiHa cervical cancer cells via pro-oxidant anticancer mechanism [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(9): 2366-2384.
- [24] Eid W, Abdel-Rehim W. Neferine enhances the antitumor effect of mitomycin-C in HeLa cells through the activation of p38-MAPK pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3472-3479.
- [25] Wang J, Dong Y M, Li Q M. Neferine induces mitochondrial dysfunction to exert anti-proliferative and anti-invasive activities on retinoblastoma [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(15): 1385-1394.
- [26] Nazim U M, Yin H H, Park S Y. Neferine treatment enhances the TRAIL-induced apoptosis of human prostate cancer cells via autophagic flux and the JNK pathway [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(5): 1152-1161.
- [27] Li H, Tang Y L, Wen L, *et al.* Neferine reduces cisplatin-induced nephrotoxicity by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3): 694-701.
- [28] 李立恒, 周军, 张敏, 等. 甲基莲心碱抑制腺样囊性癌生长的机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16): 1910-1914.
- [29] Zhu F S, Li X G, Tang X, *et al.* Neferine promotes the apoptosis of HNSCC through the accumulation of p62/SQSTM1 caused by autophagic flux inhibition [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 124.
- [30] 何香兰, 李维, 谭国林, 等. 甲基莲心碱通过影响微小 RNA 抑制鼻咽癌细胞侵袭转移的机制研究 [J]. 药学报, 2019, 54(8): 1417-1423.

- [31] Xu J T, Wang X X, Luo L J, *et al.* Neferine inhibits the growth of human osteosarcoma cells through activating p38/JNK and suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *J Funct Foods*, 2022, 97: 105262.
- [32] 喻晶, 胡文淑. 甲基莲心碱对兔血小板聚集功能的影响 [J]. *药学学报*, 1997, 32(1): 1-4.
- [33] Zeng W Q, Zhang X L, Lu Y, *et al.* Neferine ameliorates hypertensive vascular remodeling modulating multiple signaling pathways in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 158: 114203.
- [34] Wicha P, Onsa-Ard A, Chaichompoo W, *et al.* Vasorelaxant and antihypertensive effects of neferine in rats: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Planta Med*, 2020, 86(7): 496-504.
- [35] Yang R P, Zhou Y J, Song W, *et al.* Pharmacological actions of neferine in the modulation of human platelet function [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 862: 172626.
- [36] Jun M Y, Karki R, Paudel K R, *et al.* Alkaloid rich fraction from *Nelumbo nucifera* targets VSMC proliferation and migration to suppress restenosis in balloon-injured rat carotid artery [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 179-189.
- [37] Feng X, Xie B P, Han Y T, *et al.* Bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Plumula Nelumbinis* inhibit vascular smooth muscle cells migration and proliferation by regulating the ORAI2/Akt pathway [J]. *Phytochemistry*, 2023, 211: 113700.
- [38] 戴淳, 宋金春. 甲基莲心碱对 LPS 诱导人脐血管内皮细胞损伤中 NF- $\kappa$ B 信号通路及相关因子表达的影响 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(3): 129-132.
- [39] Park M, Han J, Lee H J. Anti-adipogenic effect of neferine in 3T3-L1 cells and primary white adipocytes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1858.
- [40] 罗婷婷, 杨仁国, 贺微微. 甲基莲心碱通过活化 HepG2 细胞中的 AMPK 并介导 ACC/CPT1A 和 SREBP1/FAS 通路改善棕榈酸诱导的脂质积累 [J]. *中药材*, 2021, 44(7): 1754-1758.
- [41] Priya L B, Baskaran R, Huang C Y, *et al.* Neferine ameliorates cardiomyoblast apoptosis induced by doxorubicin: Possible role in modulating NADPH oxidase/ROS-mediated NF $\kappa$ B redox signaling cascade [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12283.
- [42] Bharathi Priya L, Baskaran R, Huang C Y, *et al.* Neferine modulates IGF-1R/Nrf2 signaling in doxorubicin treated H9c2 cardiomyoblasts [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1441-1452.
- [43] Liu X, Song X H, Lu J J, *et al.* Neferine inhibits proliferation and collagen synthesis induced by high glucose in cardiac fibroblasts and reduces cardiac fibrosis in diabetic mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61703-61715.
- [44] Wu C H, Chen J X, Yang R C, *et al.* Mitochondrial protective effect of neferine through the modulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signalling in ischaemic stroke [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(3): 400-415.
- [45] Sengking J, Oka C, Wicha P, *et al.* Neferine protects against brain damage in permanent cerebral ischemic rat associated with autophagy suppression and AMPK/mTOR regulation [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(12): 6304-6315.
- [46] Sengking J, Oka C, Yawoot N, *et al.* Protective effect of neferine in permanent cerebral ischemic rats via anti-oxidative and anti-apoptotic mechanisms [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(5): 1348-1359.
- [47] Yeh K C, Hung C F, Lin Y F, *et al.* Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid of *Nelumbo nucifera*, inhibits glutamate release in rat cerebrocortical nerve terminals through 5-HT1A receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 889: 173589.
- [48] Shui B Q, Tao D, Florea A, *et al.* Biosensors for Alzheimer's disease biomarker detection: A review [J]. *Biochimie*, 2018, 147: 13-24.
- [49] Xing S S, Li Q, Xiong B C, *et al.* Structure and therapeutic uses of butyrylcholinesterase: Application in detoxification, Alzheimer's disease, and fat metabolism [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 858-901.
- [50] Lin Z T, Wang H, Fu Q R, *et al.* Simultaneous separation, identification and activity evaluation of three butyrylcholinesterase inhibitors from *Plumula nelumbinis* using on-line HPLC-UV coupled with ESI-IT-TOF-MS and BChE biochemical detection [J]. *Talanta*, 2013, 110: 180-189.
- [51] Jung H A, Karki S, Kim J H, *et al.* BACE1 and cholinesterase inhibitory activities of *Nelumbo nucifera* embryos [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 1178-1187.
- [52] Yin S Z, Ran Q, Yang J, *et al.* Nootropic effect of neferine on aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in experimental models [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(2): e22429.
- [53] 唐婷, 杨青. 甲基莲心碱对慢性脑缺血诱导的大鼠学习记忆功能保护机制 [J]. *中国药师*, 2016, 19(7): 1267-1272.
- [54] Wong V K, Wu A G, Wang J R, *et al.* Neferine attenuates the protein level and toxicity of mutant huntingtin in PC-12 cells via induction of autophagy [J]. *Molecules*,

- 2015, 20(3): 3496-3514.
- [55] Dong Z Q, Xie Q L, Xu F Y, *et al.* Neferine alleviates chronic stress-induced depression by regulating monoamine neurotransmitter secretion and gut microbiota structure [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 974949.
- [56] Kumarihamy M, León F, Pettaway S, *et al.* *In vitro* opioid receptor affinity and *in vivo* behavioral studies of *Nelumbo nucifera* flower [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 174: 57-65.
- [57] Yang C C, Hung Y L, Ko W C, *et al.* Effect of neferine on DNCB-induced atopic dermatitis in HaCaT cells and Balb/c mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8237.
- [58] Ni B W, Huang X J, Xi Y, *et al.* Neferine inhibits expression of inflammatory mediators and matrix degrading enzymes in IL-1 $\beta$ -treated rat chondrocytes via suppressing MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1209-1221.
- [59] Chen S N, Chu B X, Chen Y, *et al.* Neferine suppresses osteoclast differentiation through suppressing NF- $\kappa$ B signal pathway but not MAPKs and promote osteogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22960-22971.
- [60] Min X J, Guo Y L, Zhou Y S, *et al.* Protection against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by neferine, A natural product from *Nelumbo nucifera* gaertn [J]. *Cell J*, 2021, 22(4): 523-531.
- [61] 谢玉瑾, 宋雪云, 马永春. 甲基莲心碱通过 *miR-3619-5p* 调控结核分枝杆菌诱导的 THP-1 凋亡及炎症反应的分子机制 [J]. *河北医药*, 2022, 44(1): 46-49.
- [62] Li H, Gao L, Min J, *et al.* Neferine suppresses autophagy-induced inflammation, oxidative stress and adipocyte differentiation in Graves' orbitopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1949-1957.
- [63] Khan A, Bai H L, Shu M G, *et al.* Antioxidative and anti-photoaging activities of neferine upon UV-a irradiation in human dermal fibroblasts [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181414.
- [64] Baskaran R, Priya L B, Kalaiselvi P, *et al.* Neferine from *Nelumbo nucifera* modulates oxidative stress and cytokines production during hypoxia in human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 93: 730-736.
- [65] Baskaran R, Kalaiselvi P, Huang C Y, *et al.* Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, offers protection against cobalt chloride-mediated hypoxia-induced oxidative stress in muscle cells [J]. *Integr Med Res*, 2015, 4(4): 231-241.
- [66] Erickson M L, Little J P, Gay J L, *et al.* Effects of postmeal exercise on postprandial glucose excursions in people with type 2 diabetes treated with add-on hypoglycemic agents [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126: 240-247.
- [67] Wu X L, Deng M Z, Gao Z J, *et al.* Neferine alleviates memory and cognitive dysfunction in diabetic mice through modulation of the NLRP3 inflammasome pathway and alleviation of endoplasmic-reticulum stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106559.
- [68] Zhao P, Tian D, Song G J, *et al.* Neferine promotes GLUT4 expression and fusion with the plasma membrane to induce glucose uptake in L6 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 999.
- [69] 魏萍, 薛春苗, 潘霖, 等. 甲基莲心碱对胰岛素抵抗的 HepG2 细胞降糖的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(12): 1283-1286.
- [70] Ren H L, Zhang J H, Xiao J H. Benzylisoquinoline alkaloids inhibit lung fibroblast activation mainly via inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smads and ERK1/2 pathway proteins [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16849.
- [71] Wang M Y, Zhang S S, An M F, *et al.* Neferine ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through regulating AMPK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154798.
- [72] Xia Y, Guo Y, Zhou J H, *et al.* Neferine mediated TGF- $\beta$ /ERK signaling to inhibit fibrosis in endometriosis [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(5): 3240-3253.
- [73] 王升启, 王学军, 杨扬, 等. 甲基莲心碱抑制 SARS-CoV 及 SARS-CoV-2 感染的新用途: 中国, CN 112691105B [P]. 2023-03-17.
- [74] Li H, Ge H P, Song X Y, *et al.* Neferine mitigates cisplatin-induced acute kidney injury in mice by regulating autophagy and apoptosis [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2023, 27(2): 122-131.
- [75] 蒋朝龙, 史高峰, 李虎, 等. 甲基莲心碱对增生性瘢痕成纤维细胞 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 表达影响的研究 [J]. *中国美容医学*, 2018, 27(3): 107-110.
- [76] Li H H, Chen W H, Chen Y S, *et al.* Neferine attenuates acute kidney injury by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling and upregulating klotho expression [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1197.
- [77] Liu C M, Shao Z C, Chen X Z, *et al.* Neferine attenuates development of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in mice by regulating androgen and TGF- $\beta$ /Smad signaling pathways [J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(7): 1219-1228.
- [78] Zhu T G, Xiao X, Dong Y F, *et al.* Neferine alleviates ovalbumin-induced asthma via MAPK signaling

- pathways in mice [J]. *Allergol Immunopathol*, 2023, 51(3): 135-142.
- [79] 丰攀峰, 樊攀, 范胜军, 等. 莲心碱与甲基莲心碱在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中国科技论文, 2016, 11(12): 1372-1377.
- [80] Hu L, Wang Y, Shu C, *et al.* Pharmacokinetics, bioavailability and metabolism of neferine in rat by LC-MS/MS and LC-HRMS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(11): e5193.
- [81] 张翔. 甲基莲心碱栓剂的制备及其药代动力学研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [82] Hu G X, Xu R A, Dong Y Y, *et al.* Simultaneous determination of liensinine, isoliensinine and neferine in rat plasma by UPLC-MS/MS and application of the technique to pharmacokinetic studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 94-98.
- [83] Xue Q D, Ju A X, Kang Y H, *et al.* Effects of co-administration of neferine and doxorubicin on the pharmacokinetics of doxorubicin [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24(4): 225-230.

[责任编辑 赵慧亮]