

苦参碱药理作用、药动学及不良反应研究进展与展望

谢 莎¹, 王雯琪¹, 李文静¹, 张 可¹, 王欣竹¹, 杨静雯¹, 曲昌海¹, 尹兴斌¹, 倪 健¹, 付 京^{2*}, 董晓旭^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

2. 首都医科大学附属北京中医医院 北京市中医药研究所, 北京 100010

摘 要: 苦参碱是来源于苦参等中药的一种天然喹啉类生物碱, 具有广泛的药理作用。研究表明, 苦参碱具有良好的抗肿瘤作用, 作用机制主要与调控 Wnt/ β -连环蛋白、白细胞介素-6/转录激活因子 3、核因子- κ B、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号通路密切相关。此外, 苦参碱在抗炎、抗菌、抗病毒、神经保护、免疫调节等方面也显示良好的药理活性。肠吸收和药动学研究显示, 苦参碱具有较高的溶解性和渗透性, 药物吸收速度较快, 通过将其制成纳米新制剂后, 可进一步明显延长其半衰期并提高生物利用度。不良反应方面, 苦参碱的相关研究主要集中在肝、肾损伤, 在未来应用中控制用药剂量是降低其不良反应的有效方式, 从而保证其用药的安全性与有效性。通过检索中国知网、维普、Web of Science 等国内外数据库, 对苦参碱的药理作用、肠吸收、药动学及不良反应进行综述, 为苦参碱的进一步研究开发和临床应用提供借鉴。

关键词: 苦参碱; 药动学; 不良反应; 抗肿瘤; 抗炎

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)10-3712-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.028

Research progress and prospect of pharmacological effects, pharmacokinetics and adverse reactions of matrine

XIE Sha¹, WANG Wenqi¹, LI Wenjing¹, ZHANG Ke¹, WANG Xinzhu¹, YANG Jingwen¹, QU Changhai¹, YIN Xingbin¹, NI Jian¹, FU Jing², DONG Xiaoxu¹

1. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Beijing Institute of Chinese Medicine, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Abstract: Matrine is a natural quinoline alkaloid derived from *Sophora flavescens* and other traditional Chinese medicines, which has a wide range of pharmacological effects. Studies have shown that matrine has good antitumor effects, including anti-liver cancer, colorectal cancer, lung cancer, cervical cancer and so on. The mechanism of action is closely related to the regulation of Wnt/ β -catenin, interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3, nuclear factor- κ B, phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin and other signaling pathways. In addition, matrine also shows good pharmacological activities in anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, neuroprotective, immune regulation and so on. Intestinal absorption and pharmacokinetic studies showed that matrine had high solubility and permeability, and the drug absorption rate was faster. After it was made into a new nano preparation, it could further significantly extend its half-life and improve its bioavailability. In terms of adverse reactions, the related studies of matrine mainly focus on liver and kidney injury. In the future application, controlling the dosage of matrine is an effective way to reduce its toxic and side effects, so as to ensure the safety and effectiveness of matrine. Based on the above research, this paper reviews the pharmacological effects, intestinal absorption, pharmacokinetics and adverse reactions of matrine by searching CNKI, VIP, Web of Science and other databases at home and abroad, in order to provide reference for the further research, development and clinical application of matrine.

Key words: matrine; pharmacokinetics; adverse reactions; antitumor; anti-inflammatory

收稿日期: 2025-01-03

基金项目: 国家中医药管理局高水平建设学科项目 (zyyzdxk-2023272)

作者简介: 谢 莎, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术研究。E-mail: 13639040734@139.com

*通信作者: 付 京, 女, 博士, 副研究员, 从事中药新剂型与新技术研究。E-mail: fujing922@163.com

董晓旭, 男, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术研究。E-mail: dxiaoxv@163.com

苦参碱是一种天然喹啉类生物碱，存在于苦参、山豆根、杜仲^[1-3]等药材中。可溶于水、氯仿、苯、甲醇、乙醇，微溶于石油醚。研究表明，苦参碱具有抗肿瘤^[4]、抗炎^[5]、抗病毒^[6]等药理作用（图 1），显示出良好的临床应用潜力。此外，关于苦参碱的不良反应报道逐渐增多，尤其在肝肾毒性方面等引起关注。通过检索中国知网、维普、PubMed、Web of Science 等国内外数据库发现，虽有研究者已对苦参碱的药理作用进行了综述^[7]，但近年来苦参碱的研究不断涌现，有关其药理作用、药动学和不良反应的报道仍较多，鉴于此，本文从以上 3 个方面对苦参碱的现代研究进展进行综述，旨在探讨其在疾病治疗领域的潜力，为苦参碱的进一步研究与开发提供思路。

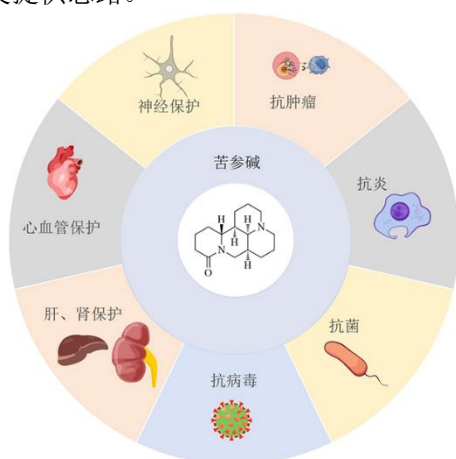


图 1 苦参碱药理作用

Fig. 1 Pharmacological effects of matrine

1 苦参碱药理作用及机制

1.1 抗肿瘤

苦参碱对肝癌、结直肠癌、肺癌等都均有较好的抑制作用。

1.1.1 抗肝癌 苦参碱处理后人肝癌 HepG2 细胞的增殖能力和迁移能力均显著降低，并抑制埃兹蛋白（Ezrin）表达及其磷酸化，与细胞上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）的发生呈负相关，提示其机制可能与调控 Ezrin 蛋白和 EMT 相关蛋白表达、逆转 EMT 的发生有关^[8]。同时，苦参碱可能通过上调微小 RNA-122（microRNA-122, miRNA-122）的表达抑制 EMT 进程和 Ras 同源物基因家族成员 A（Ras homolog gene family member A, RhoA）/RhoA 相关蛋白激酶（RhoA-associated protein kinase, ROCK）信号通路活性，进而调控 HepG2 细胞迁移和侵袭^[9]。Dai 等^[10]通过体内、外

实验发现苦参碱对肝癌有显著的抗转移作用，其机制与增强 miR-199a-5p 表达，使缺氧诱导因子-1 α （hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α ）信号传导和 EMT 过程被抑制有关，提示 miR-199a-5p 是肝癌的潜在治疗靶点。苦参碱通过介导环状 RNA ROBO1（circular RNA ROBO1, circROBO1）/miR-130a-5p/ROBO1 轴，降低肝癌组织中 circROBO1、ROBO1 的表达，并增加 miR-130a-5p 的表达^[11]。苦参碱 4 mg/mL 处理 HepG2 细胞后，细胞外调节蛋白激酶 1/2（extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2）、B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）mRNA 水平降低，而 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein, Bax）mRNA 水平升高，提示苦参碱可能通过影响 ERK1/2 信号通路促进肝癌细胞发生凋亡^[12]。另有研究表明，用苦参碱处理 HepG2 和人肝癌 Bel-7404 细胞后，细胞中磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）、c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（cystein-aspartate protease-3, Caspase-3）的表达显著增加，提示其机制可能与上调 p38 MAPK 和 JNK 信号通路水平有关^[13]。

耐药现象是肿瘤临床治疗的重大挑战，联合用药可增强药效并减轻肿瘤细胞的耐药性。苦参碱联合 5-氟尿嘧啶作用于 HepG2 细胞后，可显著抑制 48 h 细胞迁移率并阻滞细胞周期为 S 期，同时上调 cleaved-多聚 ADP 核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP）、cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-7 表达水平，其主要机制为调控 p38 MAPK/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）信号通路表达和破坏细胞内线粒体^[14]。苦参碱与顺铂联用对小鼠的抑瘤率为 83.3%，单用抑瘤率分别为 37.5%和 75.0%，联用可协同促进肝癌细胞凋亡，可能与激活 Caspase 凋亡途径并抑制生存蛋白相关的 Caspase-9 有关^[15]。黎明吉^[16]也证明苦参碱与顺铂联合可抑制瘤体生长，下调基质金属蛋白酶 2（matrix metalloproteinase 2, MMP2）、环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）的表达，抑制肝癌血管生成分子^[17]。青蒿-苦参药对中东莨菪素-苦参碱对抑制肝癌细胞也具有协同作用，可降低 HepG2 细胞中糖原合成酶激酶-3 β （glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β ）的表达，提示 GSK-3 β 可能是肝癌治疗的潜在靶点^[18]。苦参碱还可改善索拉非尼的耐药性，

其机制与抑制神经源性基因 Notch 同源蛋白 1 (neurogenic locus notch homolog protein 1, Notch1) 信号通路, 逆转 EMT, 增强耐药细胞对药物的敏感性有关, 提示 Notch1 信号通路可能会成为肝细胞癌的治疗新靶点^[19]。

综上, 苦参碱可通过调控多种信号通路, 如 RhoA/ROCK、ERK1/2、p38 MAPK/Akt 通路等, 抑制肝癌细胞增殖、侵袭、迁移和新血管生成, 诱导肝癌细胞凋亡并逆转耐药, 阻滞细胞周期, 发挥抗肿瘤疗效。

1.1.2 抗结直肠癌 内质网脂质 Raft 关联蛋白 1 (endoplasmic reticulum lipid Raft-associated 1, Erlin1) 在肿瘤细胞中高表达, 而其过表达会促进结直肠癌细胞的增殖和迁移。苦参碱给药后明显抑制 Erlin1 蛋白表达, 该研究首次证明 Erlin1 是苦参碱的新靶标^[20]。集聚蛋白在结直肠癌组织和细胞中高度表达, 苦参碱给药后明显下调集聚蛋白水平, 可使 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 途径失活, 延缓结直肠癌的发展^[21]。苦参碱可通过 miR-10b/同源性磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 途径, 下调 miR-10b-5p 表达, 上调 PTEN 水平, 从而抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 诱导其凋亡^[22]。苦参碱与小檗碱具有协同抗结直肠癌作用, 可调控 RAS/MEK/ERK/c-Myc/沉默信息调节因子 3 (sirtuin 3, SIRT3) 信号轴, 降低 c-Myc 和 RAS 蛋白表达, 而升高 SIRT3 的表达, 同时改善肠道微生物群的结构, 发挥抗结直肠癌作用^[23]。

与肝转移模型组比较, 苦参碱给药组小鼠肿瘤组织固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1)、SREBP 裂解激活蛋白 (SREBP cleavage-activating protein, SCAP) mRNA 及蛋白水平显著降低, 提示苦参碱能够显著抑制结肠癌肝转移, 其机制可能与调节 SCAP/SREBP1 信号通路有关^[24]。给药组小鼠移植瘤体积和质量及外周血中人血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、MMP9 的水平明显降低, 提示其作用机制可能与下调 VEGF、MMP9 的水平有关^[25]。另外, 苦参碱可显著抑制小鼠结肠癌 CT26 细胞血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 关键因子 MMP2、MMP9 等表达, 抑制 VM 的形成, 干扰肿瘤生长、转移和预后^[26]。同时推测苦参碱通过 *Claudin-9* 基因抑制 MAPK 通路关键基因 *p-ERK*、*p-JNK* 的表达

和 VM 的形成。Du 等^[27]证明苦参碱可能通过下调 *Claudin-9* 基因水平, 协同抑制 EMT 过程和 MAPK 信号通路, 从而抑制结肠癌细胞增殖、侵袭及血管生成拟态的形成。用不同浓度苦参碱处理人结肠腺癌 SW480 细胞 48 h 后, 转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、Smad2/3、p-Smad2/3 通道蛋白表达水平降低, 提示其抑制作用可能与影响 TGF- β 1/Smad 信号通路有关^[28]。另一项类似研究表明, 苦参碱处理 SW480 细胞后 Bax 蛋白水平及 Bax/Bcl-2 的值升高, Hedgehog 信号通路关键因子及靶基因的蛋白表达降低^[29]。刘斌等^[30]发现苦参碱可通过 p53 信号通路促进结肠癌细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用。同时, 用苦参碱处理人结肠癌 HCT-116 细胞后, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)/转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 蛋白表达量降低, 提示苦参碱可能通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路, 降低细胞炎症反应, 从而抑制其增殖和转移^[31]。

综上, 苦参碱在结直肠癌治疗中的主要机制为调控 Wnt/ β -catenin、SCAP/SREBP1、MAPK、IL-6/STAT3 等信号通路相关蛋白和基因的表达, 抑制结直肠癌细胞增殖、侵袭并诱导凋亡。

1.1.3 抗肺癌 Wang 等^[32]实验表明, 苦参碱类生物碱可破坏非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞 DNA 损伤修复过程, 增加对化疗的敏感性, 展现出苦参碱对 NSCLC 的治疗潜力。苦参碱可提高肺癌放疗敏感性, 与单独放疗组对比, 苦参碱处理后, 人肺癌 A549 细胞和小鼠肿瘤组织中 PAK6、磷酸化 β -catenin 蛋白表达显著降低, 小鼠肿瘤体积明显减小, 提示其可能通过干扰 PAK6 表达, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路^[33]。苦参碱与顺铂联用可通过抑制 Hedgehog 信号通路增加 A549 细胞对顺铂化疗敏感性^[34]。另有研究显示, 苦参碱逆转耐药倍数为 1.59, 其机制可能为降低长链非编码 RNA 01021 (long non-coding RNA 01021, lnc01021) 的表达, 在敲低 lnc01021 的表达后, 多药耐药基因 1 (multi drug resistance 1, MDR1) 及其蛋白产物 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 表达降低, 细胞对药物敏感性增加, 从而逆转耐药促进细胞凋亡^[35]。此外, 苦参碱逆转肺癌顺铂耐药可能也与抑制 EMT 过程及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路有关^[36]。磷酸甘油酸变位酶 1 (circular-phosphoglycerate mutase 1, circ-PGAM1)

过表达可逆转苦参碱抗肺癌的作用, circ-PGAM1 敲低后苦参碱对 NSCLC 细胞的抗肿瘤作用增强, 此作用可被 miR-326 逆转。同时 CXCR5 是 miR-326 的关键下游靶点, 提示 circ-PGAM1 通过 miR-326/CXCR5 轴增强 NSCLC 细胞对苦参碱的耐药性^[37]。Wang 等^[38]研究发现苦参碱对肺癌细胞的杀伤作用与调节 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 信号传导通路, 促进炎症因子的分泌, 增强免疫功能有关。用苦参碱处理 A549 和人非小细胞肺癌 NCI-H1650 细胞后, EMT 过程被抑制, 其机制为调控 PTEN/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt 通路, 使得 PTEN 表达上升, p-Akt 表达下调; 在小鼠实验中, 苦参碱通过影响 EMT 过程抑制肿瘤转移^[39]。Zhao 等^[40]通过体内、外实验发现苦参碱抑制肿瘤相关巨噬细胞 M₂ 样极化亦可能是其抗肺癌转移的潜在机制。苦参碱也可调控视神经萎缩相关蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1)/p53/Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号轴^[41]、miR-183-5p/早期生长反应基因 1 及 PTEN/Akt^[42]通路抑制肺癌细胞增殖, 促进其凋亡。若对苦参碱进行结构改造, 其衍生物对 A549 细胞的半抑制浓度明显低于苦参碱, 其抗肿瘤活性提高了近 800 倍。未来探究苦参碱衍生物, 增强其作用且降低不良反应也是研究的一大热点^[43]。

综上, 苦参碱在肺癌治疗中的主要机制为调控 Wnt/ β -catenin、NF- κ B、TLRs 等信号通路, 抑制 EMT 过程, 逆转耐药, 并增强免疫功能。

1.1.4 抗宫颈癌 随着苦参碱给药剂量增加, 人宫颈癌 HeLa、SiHa 细胞中自噬标志物 LC3A/B-II 在体内外的表达也显著增加, 提示苦参碱通过抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 抑制宫颈癌细胞增殖并诱导自噬, 与顺铂联用具有协同作用, 可作为自噬诱导剂在宫颈癌联合疗法中发挥作用^[44]。孙海燕等^[45]发现苦参碱还能通过抑制 lncRNA CASC11 的表达, 进而上调 miR-381-3p 的表达, 抑制 SiHa 细胞增殖、迁移和侵袭。苦参碱可诱导宫颈癌细胞铁死亡, 激活压电型机械敏感离子通道组件 1 (piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1) 通道使其表达上调, 诱导 Ca²⁺ 通过 Piezo1 通道内流^[46]。苦参碱可显著抑制人宫颈癌 Caski 细胞增殖, 降低细胞内 MMP9、VEGF 的分泌, 增加 Wnt/ β -catenin 通路中 GSK-3 β mRNA 和 p- β -catenin

蛋白含量, 降低 *Wnt2B* mRNA 和 β -catenin 蛋白含量^[47]。另有研究表明, 苦参碱可通过调控 Bcl-2/Bax 表达水平, 促进 HeLa 细胞凋亡^[48]。网络药理学研究发现苦参碱调控宫颈癌等信号通路的作用靶点可能为 IL-6, 通过细胞实验发现给药组细胞 IL-6、STAT3 及 p-STAT3 的蛋白表达均降低, 提示其抗宫颈癌机制可能与抑制 IL-6/STAT3 通路有关^[49]。

综上, 苦参碱在宫颈癌治疗中的主要机制为调控 Akt/mTOR、Piezo1、Wnt/ β -catenin 等通路相关蛋白表达, 抑制宫颈癌细胞增殖并诱导自噬和铁死亡。

1.1.5 抗乳腺癌 拓扑异构酶 I (topoisomerase I, Topo I) 是许多体内抗肿瘤药物的关键靶点。苦参碱对 Topo I 具有较高的抑制活性, 抑制人乳腺癌 MDA-MB-468 细胞增殖, 半抑制浓度为 (9.40 $\pm$ 1.12) mmol/L, 并首次确认其分子机制为通过稳定 Topo I-DNA 复合物、抑制或阻断 Topo I 与 DNA 的结合^[50]。Feng 等^[51]实验表明, 苦参碱和生物素标记的苦参碱探针对于乳腺癌 CHMm 和 CHMp 细胞的增殖具有时间相关性抑制作用, 并诱导细胞自噬, 其机制与苦参碱靶向降低通用转录因子 3 基因和蛋白的表达有关。苦参碱可诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞自噬和凋亡, 增加自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I、Beclin-1 的表达, 下调 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 的表达; 凋亡相关蛋白 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 的表达增加, 提示其诱导自噬的作用机制可能与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关^[52-53]。Wei 等^[54-55]研究也表明苦参碱可以作用于 PI3K/Akt 信号通路, 抑制三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 细胞的增殖、迁移、侵袭能力, 阻滞细胞周期, 促进细胞的凋亡和自噬, 并推测苦参碱抗 TNBC 的潜在靶点为 ASN-35。苦参碱通过抑制 HN1 表达, 抑制 TNBC 细胞的增殖并促进其凋亡, 若与多西他赛联用具有协同作用, 二者共同抑制裸鼠移植瘤的体积而对其肝功能、血常规等无明显影响^[56-57]。苦参碱干预 MCF-7 细胞后, 可使 Ki67 蛋白、磷酸化 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 蛋白和 STAT3 蛋白表达水平下降, 且与树突状细胞-细胞因子诱导杀伤细胞联合可增强其肿瘤杀伤作用, 其机制可能与抑制 JAK2/STAT3 通路有关^[58]。此外, 任丽琦^[59]通过网络药理学和体外实验发现, 苦参碱也可能通过调控 IL-6/STAT3 通路抑制乳腺癌的增殖和转移。

综上,苦参碱在乳腺癌治疗中的主要机制为调控 PI3K/Akt/mTOR、JAK2/STAT3、IL-6/STAT3 等通路,抑制乳腺癌细胞增殖,促进凋亡和自噬。

1.1.6 抗胃癌 Gao 等^[60]利用竞争性内源 RNA 等技术发现,苦参碱通过下调人胃癌 HGC-27 细胞中去整合素样金属蛋白酶 12 (a disintegrin and metalloproteinase 12, ADAM12) 和血小板衍生生长因子受体 β 肽 (platelet-derived growth factor receptor β polypeptide, PDGFRB) 关键基因的水平影响肿瘤预后,且可间接影响 DGCR5/hsa-miR-206/ADAM12 和 ITGA3/hsa-miR-24-3p/PDGFRB 轴,调节肿瘤免疫微环境。苦参碱干预 HGC-27 细胞后,糖酵解关键酶、丙酮酸脱氢酶、柠檬酸合酶表达下调,细胞周期被阻滞于 G₀/G₁ 期,细胞活力下降,提示苦参碱可通过改善细胞的糖代谢水平抑制胃癌细胞的侵袭和转移^[61]。跨膜 4 结构域亚家族 A8 (transmembrane 4 domain subfamily A8, MS4A8) 为胃癌进展和预后的生物标志物之一^[62],苦参碱可通过 PI3K/Akt/mTOR 和 MAPK 信号通路干扰 MS4A8,抑制人胃腺癌 AGS 细胞增殖作用,促进其细胞凋亡^[63]。另外,苦参碱与 5-氟尿嘧啶联用具有协同作用,可使裸鼠抑瘤率提高到 56.55%,将人胃腺癌 BGC-823 细胞周期阻断在 G₀-G₁/S 过渡期,促进胃癌细胞凋亡^[64]。lncRNA NUTM2A-AS1 的表达与肿瘤进展呈正相关,NUTM2A-AS1 敲低可抑制肿瘤细胞活力和增殖,并促进细胞的凋亡,上述变化可被 miR-613 抑制剂阻断。而苦参碱可通过调控 NUTM2A-AS1/miR-613 调节 VEGF-A,改善胃癌细胞的耐药性,揭示苦参碱抗胃癌的新机制^[65]。

综上,苦参碱在胃癌治疗中的主要机制为调控 PI3K/Akt/mTOR、MAPKs、NUTM2A-AS1/miR-613 等通路,改善细胞的糖代谢水平,阻滞细胞周期并改善耐药。

1.1.7 抗胰腺癌 用苦参碱处理吉西他滨耐药人胰腺癌 AsPC-1 细胞后,细胞中多药耐药蛋白 2 的表达显著降低,提示苦参碱可提高胰腺癌吉西他滨耐药细胞的敏感性。体内实验验证表明苦参碱可减缓裸鼠移植瘤生长,降低多药耐药蛋白 2 的表达^[66]。苦参碱还可调控胰腺癌转移微环境,通过调控 NF- κ B 介导的 VEGF 信号通路的表达进而抗胰腺癌血管生成^[67]。Xu 等^[68]应用生物信息学和网络药理学发现,苦参碱注射液可抑制胰腺癌细胞增殖,阻滞细胞周期于 S 期,并诱导细胞凋亡,其机制可能与

上调碳酸酐酶 12 (carbonic anhydrase 12, CA12) 表达、减少 CA9 表达有关。

综上,苦参碱在胰腺癌治疗中的主要机制为调控 VEGF 等信号通路诱导凋亡,并改善肿瘤微环境,阻滞细胞周期。

1.1.8 抗食管癌 苦参碱显著抑制人食管癌 Eca-109 细胞增殖,若在苦参碱中加入自噬抑制剂,发现细胞中 p-肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) / LKB1、p-腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) / AMPK 显著降低,p-mTOR/mTOR 显著升高,提示苦参碱可通过调节 LKB1/AMPK/mTOR 信号通路蛋白表达诱导 Eca-109 细胞发生自噬^[69]。苦参碱还可使 Hippo 信号通路 YES 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 和结缔组织生长因子表达下调,p-YAP1 蛋白表达上调,且与长春新碱联用可协同抑制 Eca-109 细胞增殖,其机制可能与调控 Hippo 信号通路有关^[70]。研究显示,敲减 miR-433-3p 后,放疗抵抗 Eca-109 细胞活性增强,而苦参碱可逆转此情况,且 miR-433-3p 可作用于 RAD21 的 3'UTR 区域来发挥作用,提示其机制可能为诱导 miR-433-3p 高表达,抑制 RAD21 表达^[71]。

综上,苦参碱在食管癌治疗中的主要机制为调控 LKB1/AMPK/mTOR、Hippo 信号通路相关蛋白表达,并调节 miRNA 水平,诱导细胞自噬和凋亡。

1.1.9 抗骨肉瘤 苦参碱显著抑制人成骨肉瘤细胞 MG-63 的增殖,促进其凋亡。给药后细胞 Nur77、MEK5 及 c-Myc 蛋白表达下调,Caspase-9 蛋白表达上调,提示其机制可能为干扰 ERK5 信号通路^[72]。Huang 等^[73]发现苦参碱可将人骨肉瘤 HOS 细胞周期阻断在 G₁ 期,抑制肿瘤细胞的增殖,促进其凋亡,其机制可能为抑制 MAPK/ERK 信号通路的活性,同时影响 Bax、Bcl-2 的表达水平,进一步促进肿瘤细胞凋亡。

综上,苦参碱在骨肉瘤治疗中的主要机制为干扰 ERK5、MAPK/ERK 信号通路,阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖。

1.1.10 抗膀胱癌 通过给予膀胱癌小鼠苦参碱 20 d 后,小鼠肿瘤质量、TLR4、NF- κ B 等 mRNA 及蛋白表达均显著降低,小鼠 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺细胞浸润水平显著升高,提示其作用机制可能与促进 CD4⁺细胞的浸润,同时调控 TLR4/NF- κ B 途径有关^[74]。miR-17-5p 在膀胱癌干细胞中异常高表达,过表达

的 miR-17-5p 可增强膀胱癌干细胞的增殖、侵袭和成球能力,而苦参碱可显著下调 miR-17-5p 表达水平,促进丝裂原活化蛋白激酶相互作用激酶 2 的表达,抑制其增殖和侵袭^[75]。Wang 等^[76]发现慢性砷暴露可诱导膀胱上皮细胞改变,增强细胞增殖、迁移及血管生成能力,同时增加 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症相关因子、活性氧及 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 的表达,苦参碱处理后上述情况被改善。

综上,苦参碱在膀胱癌治疗中的主要机制为调控 TLR4/NF- κ B 途径,下调 miR-17-5p、NOX2 水平等发挥抗膀胱癌作用。

1.1.11 抗卵巢癌 苦参碱给药能够显著下调人卵巢癌 A2780 细胞中 circ_0013958 的表达,而显著上调 miR-532-3p 表达,从而抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡,其机制可能与调控细胞中 circ_0013958/miR-532-3p 轴表达有关^[77]。苦参碱可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性,作用于下游靶基因 *Bax*、*Bcl-2*、*p53*,进而缩短 G₀/G₁ 期,延长 G₂/M 期,促进癌细胞凋亡^[78]。苦参碱还可抑制人乳突状卵巢腺癌细胞增殖,与对照组相比,细胞中增殖细胞核抗原、p-NF- κ B p65 等蛋白相对表达量均显著降低,其作用机制可能与激活 NF- κ B 通路有关^[79]。

综上,苦参碱在抗卵巢癌治疗中的主要机制为调控 circ_0013958/miR-532-3p 轴、Wnt/ β -catenin 通路、NF- κ B 通路,改变细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡。

1.1.12 其他 张浩鹏等^[80]通过回归分析和分子对接等技术发现,天冬酰胺合成酶在喉癌中高表达,是喉癌重要的诊断和预后标志物,苦参碱可能通过调控该酶发挥抗喉癌的作用。苦参碱还可抑制人口腔鳞癌 CAL27 细胞的增殖、迁移、侵袭能力,有望成为治疗口腔鳞状细胞癌的辅助药物^[81]。还有研究发现苦参碱通过抑制 EMT、影响 Akt/mTOR 途径等对神经母细胞瘤细胞起到抑制作用^[82];通过抑制抗凋亡蛋白、上调促凋亡蛋白表达,激活细胞线粒体 Caspase-8 凋亡通路等抑制肾上腺嗜铬细胞瘤细胞^[83];通过 PI3K/Akt 通路抑制急性淋巴细胞白血病小鼠肿瘤细胞和人髓系白血病 K562 细胞^[84-85];并对葡萄膜黑色素瘤细胞^[86]、胆囊癌细胞^[87]、乳头状甲状腺癌细胞^[88]等具有较好的抑制作用。

综上,苦参碱对肝癌、结直肠癌、肺癌等癌症

具有不同程度的作用,其机制主要涉及干扰相关蛋白、基因和信号通路水平,如 Ezrin 蛋白、*Claudin-9* 基因、Wnt/ β -catenin 通路等,抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,并诱导凋亡和自噬,阻滞细胞周期于 S、G₁、G₀/G₁、G₀-G₁/S 期,抑制 EMT 过程,并通过药物联用及调控多种 RNA 表达提高细胞对药物的敏感性,逆转肿瘤耐药。

1.2 抗炎

1.2.1 炎症性肠病 炎症性肠病为累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病。苦参碱降低炎症性肠病大鼠中 TNF- α 、IL-6、辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)/调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)、p-NF- κ B p65 蛋白等水平,提示苦参碱可能通过抑制 IL-6/STAT3/NF- κ B 信号通路,促进炎症性肠病大鼠 Th17/Treg 平衡^[89]。此外,苦参碱还可直接通过 NF- κ B 途径,在人主动脉血管平滑肌 HAVSMC 细胞中发挥抗炎作用^[90]。苦参碱可降低 RAW264.7 细胞中脂多糖诱导的活性氧和一氧化氮水平并调节氧化应激,降低脂多糖诱导的炎性细胞因子水平,提示其通过 TLR4/NF- κ B/MAPK 信号通路发挥抗炎作用,减轻小鼠肠损伤^[91]。苦参碱增加巨噬细胞 miR-30b 的表达水平,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化,从而发挥抗炎作用^[92]。苦参碱可通过降低促炎因子的表达,减轻硫酸钠葡聚糖 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的溃疡性结肠炎症状,其作用机制可能与抑制高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) / NLRP3/Caspase-1 信号通路有关^[93]。苦参碱还可通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路激活,使 TLR4、HMGB1、NF- κ B 等蛋白表达显著下调,抑制胃溃疡大鼠炎症反应及胃黏膜上皮细胞凋亡,且与甘草酸联用具有协同作用^[94]。苦参碱还通过抑制 JAK2/STAT3 通路,减少 p-JAK2/JAK2 和 p-STAT3/STAT3 水平,保护 DSS 诱导的肠上皮 NCM460 细胞免受炎症损伤^[95]。此外,苦参碱通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 信号通路调节肠道微生物群或抑制 miR-155 并增加相关连接蛋白的表达水平^[96-97],改善肠道屏障完整性,减轻 DSS 诱导的结肠炎,提示苦参碱可能是治疗溃疡性结肠炎的有效药物。在炎症性肠病的斑马鱼模型中,苦参碱组能够增加中性红、阿尔新蓝染色面积,改善肠道吞噬功能并影响肠道杯状细胞分泌,同时减少 TNF- α 含量,其机

制可能与神经活性配体-受体相互作用通路相关^[98]。此外,苦参碱还可能通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路激活降低炎症反应,产生抗炎性肠病作用^[99]。

综上,苦参碱抗炎性肠病主要与调节 IL-6/STAT3/NF- κ B、NF- κ B、TLR4/NF- κ B/MAPK、JAK2/STAT3、神经活性配体-受体相互作用等通路,降低炎症细胞因子水平,改善肠道屏障完整性有关。

1.2.2 其他 脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应综合症,苦参碱可通过调节蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 2 型 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)/JNK/SREBP2 信号通路,抑制 NLRP3 炎性小体激活,有效缓解小鼠脓毒症症状^[100]。苦参碱还对特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 有一定作用,通过减少肥大细胞浸润,降低 Th2 细胞因子和促炎因子水平缓解 AD 小鼠炎症情况^[101]。苦参碱可降低椎间盘退变大鼠 TNF- α 、IL-1 β 、环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)、干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 等的含量,推测苦参碱可通过阻断 cGAS/STING 信号传导减轻氧化损伤并抑制炎症反应^[102]。苦参碱能够提高放射性肺损伤 SD 大鼠肺组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性,降低丙二醛的含量,抑制其炎症反应和氧化应激^[103]。给予苦参碱后胶原诱导性关节炎大鼠 p-PI3K 蛋白、p-Akt 蛋白及 mRNA 表达程度受到明显抑制,表明苦参碱可能通过抑制大鼠 PI3K/Akt 信号传导通路的过度活化来干预类风湿性关节炎的发生^[104]。苦参碱还可通过调节 miR-29b-3p/颗粒蛋白前体轴,抑制 miR-29b-3p 的表达同时增加颗粒蛋白酶前体的表达,减少骨破坏,发挥抗骨关节炎的作用^[105]。此外,苦参碱通过激活解偶联蛋白 2/SIRT3/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 通路,减轻肺组织的炎症、氧化应激和过度铁死亡,证明其治疗急性重症胰腺炎导致的急性肺损伤方面有一定治疗潜力^[106]。同时,苦参碱还可直接抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的活化和 NLRP3 炎症小体的激活,发挥抗病毒性肺炎作用^[107]。苦参碱还可缓解假丝酵母菌阴道炎,减轻病变,其机制可能与促进 Th1/Th2 平衡和 IgG (immunoglobulins G, IgG)、分泌型 IgA 恢复,调节局部免疫有关^[108]。

综上,苦参碱可通过调节各种信号通路水平,如 PTPN2/JNK/SREBP2、AMPK/mTOR/ULK1、cGAS/STING 等信号通路,调节相关蛋白表达,抑制炎症体激活,降低促炎因子水平和氧化应激,抑制炎症反应。

1.3 抗菌

苦参碱能抑制变形链球菌浮游细胞的代谢活性以及生物被膜的形成,与洗必泰联用时具有协同抑制作用^[109]。贺莉雅等^[110]研究发现苦参碱对单梗着色霉的最小抑菌浓度为 154.64 μ g/mL,最小杀菌浓度值为 128~1 024 μ g/mL。同时,苦参碱有较好的抗鸽巴氏杆菌作用,其最低抑菌浓度为 6.25 mg/mL^[111]。苦参碱对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及痤疮丙酸杆菌有明显的抑菌活性,其中对痤疮丙酸杆菌的抑制效果尤为显著^[112]。苦参碱还通过抑制肺组织中肌醇必需酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 信号通路,从而抑制肺结核结核杆菌的生长^[113]。苦参碱可作为 qnrS 抑制剂,以恢复环丙沙星对 qnrS 阳性大肠杆菌的活性^[114]。此外,苦参碱还对一些耐药菌,如多重耐药铜绿假单胞菌等有一定抑制作用^[115]。

综上,苦参碱具有明显的抗菌作用,可通过抑制细菌代谢、抑制 IRE1 α 信号通路及恢复耐药菌对药物的敏感性等产生抗菌作用。

1.4 抗病毒

苦参碱具有抗阿拉伯病毒的作用,其机制与抑制病毒复制、调控 I 型干扰素抗病毒信号通路和炎症通路有关,从而表现出多灶性作用^[116]。Ling 等^[117]研究显示,苦参碱生物素化小分子探针在体外具有抗猪繁殖与呼吸综合征病毒 (porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV) 的作用,基于网络药理学,推测 PARP1、STAT1 等是苦参碱抗病毒的潜在靶点。另外,苦参碱和甘草酸联用虽在体外具有抗 PRRSV 的作用,在体内却可增强猪的炎症反应,加速感染猪的死亡^[118]。Cai 等^[119]证明其可通过刺激干扰素产生,激活干扰素信号通路,抑制牛病毒性腹泻病毒的复制。苦参碱可通过宿主细胞 p62 蛋白靶向结合病毒结构蛋白 VP3,降低其含量,从而激活自噬途径抑制肠道病毒复制而发挥广谱抗肠道病毒作用^[120]。苦参碱还通过直接靶向病毒的棘突蛋白并激活 MAPK 信号通路诱导细胞凋亡,对猪流行性腹泻病毒具有抗性^[121]。Wang 等^[122]发现苦参碱可能通过激活肠道细胞自噬发挥抗猪

圆环病毒 2 型的作用。

综上,苦参碱通过调控干扰素、MAPK、I 型干扰素抗病毒通路,抑制病毒复制,同时可激活自噬途径发挥抗病毒作用。

1.5 肝、肾保护作用

1.5.1 肝保护 苦参碱对吉非替尼诱导的肝细胞损伤有一定的保护作用,显著降低小鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平。同时,苏木精-伊红染色结果表明其可减轻小鼠肝组织的病理损伤,对小鼠体质量未见明显影响^[123]。边亚礼等^[124]构建对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤模型,苦参碱可降低小鼠血清 AST、ALT、丙二醛及炎症相关因子水平,升高 SOD 水平,有显著的肝保护作用,其保护机制与抑制炎症反应和减轻氧化应激有关。另一项类似研究表明,苦参碱注射液对急性酒精性肝损伤小鼠也有一定保护作用,通过调节血清转氨酶、抗氧化酶水平,改善肝功能和氧化应激,对急性酒精性肝损伤有治疗作用^[125]。苦参碱通过调控法尼酯 X 受体/胆固醇 7 α -羟化酶/成纤维细胞生长因子 19 信号通路,改善油酸诱导的脂肪变性 Chang Liver 细胞的肝功能指标,提示苦参碱对非酒精性脂肪性肝病可能也有一定作用^[126]。黄丹等^[127]研究发现,苦参碱给药后,酒精性脂肪性肝炎大鼠血清 AST、ALT、炎症因子水平、肝细胞凋亡率及 p-ERK1/2、p-NF- κ B p65 等蛋白表达均降低,提示苦参碱可能通过 MAPK/NF- κ B 信号通路抑制大鼠炎症反应,从而减轻肝组织病理损伤。除此之外,苦参碱可调控 HSP72-自噬-内质网应激-脂质代谢的信号通路,抑制自噬、脂质生成而降低肝细胞内脂肪蓄积,从而起到改善代谢相关脂肪肝病的作用^[128]。苦参碱与顺铂联用可促进肝脏合成胆碱酯酶的功能,发挥保肝作用^[16]。苦参碱还可通过调节抗病毒过程、改善免疫系统、调节炎症因子等多维度的药理机制,同时干预新型冠状病毒合并肝损伤^[129]。同时,Meta 分析表明,苦参碱通过影响细胞质、内质网、高尔基体和线粒体中的 Ca²⁺稳态,在 10.0~69.1 mg/kg 的剂量范围内对肝脏具有双向作用^[130]。

综上,苦参碱可通过调节转氨酶、抗氧化酶水平及相关信号通路,如法尼酯 X 受体/胆固醇 7 α -羟化酶/成纤维细胞生长因子 19、MAPK/NF- κ B 信号通路,抑制炎症反应和氧化应激,减轻肝损伤。

1.5.2 肾保护 苦参碱可有效抑制 TGF- β /Smads 信号通路的激活,降低糖尿病肾病小鼠尿素氮、血肌酐水平及肾组织中 p-Smad2/3/Smad2/3 等的表达水平,减少细胞外基质相关蛋白的聚积,从而发挥减轻肾损伤的作用^[131]。苦参碱还可通过抑制 HMGB1/TLR4 信号通路,减轻糖尿病肾病大鼠的肾组织炎症和病理损伤^[132]。苦参碱可减轻顺铂诱导的小鼠急性肾损伤,降低血清肌酐和尿素氮水平,同时抑制肾脏细胞凋亡,结合网络药理学推测其机制与影响环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路和 Ca²⁺信号通路,调控细胞自噬和凋亡有关^[133]。苦参碱通过激活 SIRT3/OPA1 轴,改善线粒体功能,协同抗氧化应激和抗炎作用,对顺铂诱导的急性肾损伤具有保护作用^[134]。此外,苦参碱可通过抑制 MAPK/mTOR 信号通路的活化,促进细胞自噬小泡的形成,从而促进小鼠肾脏内髓集合管上皮 IMCD3 细胞的自噬来保护肾脏,旨在为临床治疗多囊肾提供新的思路^[135]。

综上,苦参碱可通过影响 TGF- β /Smads、HMGB1/TLR4、cAMP、Ca²⁺等信号通路,降低血清肌酐和尿素氮水平,改善线粒体功能,促进细胞自噬,从而减轻肾损伤。

1.6 心血管保护作用

苦参碱可减轻高脂饮食诱导的肥胖症大鼠左心室心肌组织增厚,提高心肌舒张功能,其机制可能与激活 AMPK/SIRT3 通路有关^[136]。此外,苦参碱通过激活 AMPK/SIRT3 信号通路减轻心肌细胞缺血再灌注损伤,在心肌梗死患者的临床治疗中具有潜在的应用价值^[137]。苦参碱通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路,调节 Th17/Treg 细胞平衡,改善冠心病大鼠心肌损伤情况^[138]。苦参碱通过上调心肌组织二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2 表达,降低血清二甲基精氨酸、心肌肌钙蛋白 I、脑钠肽含量,从而改善异丙肾上腺素诱发的慢性心力衰竭大鼠的心功能障碍^[139]。此外,苦参碱对异丙肾上腺素诱导的大鼠急性心肌肥厚也有保护作用,主要是通过降低真核起始因子 4E 因子 mRNA 和蛋白表达水平^[140]。同时,苦参碱对 H9c2 心肌细胞氧化应激损伤具有一定的保护作用,主要通过减少活性氧的产生、增强抗氧化酶系统等发挥作用^[141]。苦参碱可调控 PTENP1/miR-106b-5p 轴,在体内、外下调 PTENP1 的表达,上调 miR-106b-5p 的表达,从而增强心脏成肌细胞活力和减轻炎症反应来缓解脓

毒症引起的心脏功能障碍^[142]。Cui 等^[143]发现苦参碱可抑制下游 TLR4/STAT1 信号通路的激活,最终抑制晚期糖基化终末产物诱导的巨噬细胞 M₁ 极化,减轻糖尿病导致的动脉粥样硬化。苦参碱也可抑制血小板功能及动脉、静脉血栓形成,机制可能与抑制活性氧的产生有关,表明其可能被用作治疗血栓性或心血管疾病的抗血小板药物^[144]。

综上,苦参碱可通过调控 AMPK/SIRT3、RhoA/ROCK、TLR4/STAT1 等信号通路,并抑制活性氧的产生和氧化应激反应,减轻心脏损伤。

1.7 神经保护作用

将苦参碱与黑磷纳米片结合组成纳米给药平台后,可有效清除多余的活性氧,减少神经炎症和致病蛋白的聚集,改善神经递质的传递,最终恢复纹状体中的多巴胺水平,对帕金森病有巨大的治疗潜力^[145]。苦参碱及其纳米粒子能有效降低阿尔茨海默病模型鼠脑内 β -淀粉样多肽 42 (amyloid β 42, A β ₄₂) 的沉积和淀粉样斑块的负荷,使淀粉样斑块数量减少、体积变小,减轻海马区组织病理学的改变^[146]。Zhu 等^[147]发现苦参碱通过抑制 KRAS 激活,随后抑制下游信号传导途径,对化疗引起的周围神经病变有治疗效果。苦参碱能减轻视神经的炎症、脱髓鞘和轴突丢失,保护视网膜神经节细胞,其机制可能与促进 Akt 的磷酸化,使 Bcl-2/Bax 的值向抗凋亡方向偏移有关^[148]。苦参碱通过激活 SIRT1 来调节 PGC-1 α 和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 水平促进线粒体生物合成并减少氧化应激,保护视网膜神经节细胞^[149]。除此之外,苦参碱可改善糖尿病引起的空间学习和记忆障碍,可能是通过减轻内质网应激并部分调节前动力蛋白 2/前动力蛋白受体通路发挥作用^[150]。苦参碱还可通过调节“菌-肠-脑”轴,增加脑源性神经营养因子水平,改善小鼠抑郁状态^[151]。苦参碱处理 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞后, SOD 和 GSH-Px 活性增加,活性氧含量、p-AMPK、SIRT1 蛋白表达下调,提示苦参碱可能通过抑制 AMPK/SIRT1 通路激活,减轻细胞氧化损伤和凋亡^[152]。

多发性硬化症是一种常见的中枢神经脱髓鞘疾病,铁死亡/炎症反应在中枢神经系统自身免疫发病机制中起重要作用,抑制铁死亡诱导的小胶质细胞活化/炎症可能是苦参碱治疗中枢神经系统炎性脱髓鞘的新机制^[153];苦参碱也可通过抑制 Wnt/ β -catenin/

转录因子 7 样 2 信号通路,促进少突胶质细胞的成熟与髓鞘修复,对多发性硬化症发挥作用^[154];同时也可能与调控 STAT3/mTOR/PPAR γ 信号通路密切相关^[155]。Chu 等^[156]还发现,其机制可能与调节 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路,减轻大鼠中枢神经系统炎性脱髓鞘等有关。苦参碱可抑制 1 型星形胶质细胞生成,诱导 2 型星形胶质细胞生成,保护血脑屏障^[157]。苦参碱能增强缺氧/复氧处理后小鼠海马神经元 HT₂₂ 细胞活力,给药后 HT₂₂ 细胞脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 等蛋白水平升高,提示其机制可能与激活 BDNF、TrkB 信号通路有关^[158]。有研究表明,七氟烷可导致大鼠海马神经元显著损伤,苦参碱给药后大鼠神经元损伤显著减轻,推测与激活 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路增强线粒体自噬水平有关^[159]。

综上,苦参碱可有效减轻神经病变,其机制主要与减轻氧化应激、抑制 KRAS 激活、促进 Akt 的磷酸化,及调控多种信号通路传导促进髓鞘修复有关。

2 肠吸收和药动学

2.1 细胞实验

用人结肠癌 Caco-2 细胞模型评价苦参碱吸收和转运机制,发现不同浓度模型药物转运量均随着时间的延长而增加,在给药 2 h 内转运量最高。在细胞转运实验中加入 P-gp 专属抑制剂维拉帕米后,苦参碱细胞吸收转运速率显著提高,细胞吸收渗透系数发生显著差异,说明吸收过程中受 P-gp 蛋白介导作用,其转运以被动扩散为主^[160]。

2.2 动物实验

苦参碱在肉鸡体内的残留主要以组织结合形式存在,测定停药 0、7、10 d 时各组织和血浆中苦参碱残留量发现,苦参碱在肉鸡血浆中消除最快,在不同组织中的消除速度为:肺>肾脏>肌肉>肝脏,肝脏消除时间最长,可选择肝脏作为检测苦参碱残留的最佳靶组织^[161]。杨志欣等^[162]在用超高压相色谱-串联质谱定量测定大鼠血浆中苦参总生物碱 4 种代表成分时,发现 ig 给药后苦参碱的血药浓度呈现先增加后降低趋势, $t_{1/2z}$ 为 10.19 h, t_{max} 为 0.63 h, C_{max} 为 301.70 mg/L, $AUC_{0-\infty}$ 为 2 415.00 mg·h/L,制成磷脂复合物后,上述值分别变为 14.99 h、0.88 h、460.78 mg/L、4 490.05 mg·h/L,其相对生物利用度为 185.94%,提示其在体内的吸收总量

和生物利用度显著提高,在体内的消除速度明显减慢,停留时间延长。张春杨等^[163]探究苦参碱在柞蚕幼虫体内的代谢情况时发现,低、高剂量苦参碱的 $t_{1/2\beta}$ 分别为 0.723、27.239 h, $C_{\max}$ 分别为 0.443、0.281 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $t_{\max}$ 为 1 h, $\text{AUC}_{0\sim t}$ 分别为 0.868、4.668 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$, 结果表明低、高剂量的苦参碱均能在蚕体内快速吸收和分布,且高剂量的苦参碱在试虫体内存留能力强、持续作用时间长。

2.3 基于人体实验

8 名健康志愿者口服 ATB 片 (2 400 mg) 后,唾液和血浆样本中均检测到苦参碱,苦参碱在唾液和血浆中的 $t_{1/2}$ 分别为 (13.4 $\pm$ 6.9)、(10.0 $\pm$ 2.8) h, $C_{\max}$ 比值为 6.5 $\pm$ 2.0, $\text{AUC}_{0\sim 24}$ 比值为 4.8 $\pm$ 2.0, 提示苦参碱在唾液中的大量分泌可能是由于肠唾液循环^[164]。

3 不良反应

不良反应方面,苦参碱的相关研究主要集中在肝、肾损伤的报道。

3.1 肝损伤

高剂量苦参碱可导致小鼠肝细胞出现肿胀、坏死等现象。转录组学和代谢组学关联分析发现,谷胱甘肽代谢出现紊乱,说明苦参碱所致肝损伤可能与氧化应激相关,同时,胆汁酸代谢通路紊乱可能是苦参碱导致肝损伤的关键因素^[165]。Liu 等^[166]发现苦参碱作用于小鼠 NCTC 细胞后,可诱导其凋亡,具有体外毒性,同时裸鼠肝组织出现细胞质空泡变性,具有体内毒性,分析发现其肝损伤与刺激活性氧产生和氧化应激反应有关。Rao 等^[167]用苦参碱 30、60 mg/kg 持续 ig 于小鼠 2 周后,小鼠发生肝损伤,ALT、AST 水平急剧升高。代谢组学结果显示,其肝毒性的发生与发展与类固醇生物合成、嘌呤代谢、谷胱甘肽代谢、丙酮酸代谢密切相关。此外,转录组学显示, *Gstps* 和 *Nat8f* 与谷胱甘肽代谢紊乱有关, *HMGCS1* 基因和牛磺酸、黄素单核苷酸、肌苷酸等可作为苦参碱诱导的肝毒性的生物标志物。苦参碱可通过抑制 Nrf2/谷胱甘肽过氧化酶 4 抗氧化系统引发肝细胞铁死亡,从而造成肝损伤^[168]。

综上,苦参碱所致肝损伤主要与谷胱甘肽代谢紊乱、胆汁酸代谢紊乱、活性氧产生及氧化应激有关,同时与类固醇生物合成、嘌呤代谢、丙酮酸代谢也密切相关。

3.2 肾损伤

Wang 等^[169]通过体内、外实验均表明苦参碱具

有肾毒性,可使活性氧累积增加,线粒体功能障碍。同时,显著上调 GSK-3 β 活性,释放细胞色素 C 和 cleaved Caspase-3,降低 Nrf2 的活性,减少血红素加氧酶-1 和醌氧化还原酶 1 的表达,使抗氧化酶失活,从而启动细胞凋亡,提示其肾毒性可能与 GSK-3 β 或 Nrf2 有关。

3.3 心脏毒性

用苦参碱处理 H9c2 细胞后发现其可诱导细胞铁死亡,其机制与破坏细胞铁代谢和 Nrf2 抗氧化系统,降低谷胱甘肽、半胱氨酸水平,增加 Fe^{2+} 、脂质过氧化、活性氧和丙二醛水平有关^[170]。

4 临床应用

4.1 抗肿瘤

临床上,苦参碱注射液常被用作肿瘤治疗。患者注射苦参碱注射液后,健康调查简表各维度评分高于治疗前,炎症因子水平降低,免疫功能增强,提示苦参碱可以改善炎症相关结直肠癌患者的炎症因子水平^[171]。苦参碱注射液可通过调节患者 Bcl-2/Bax、EGFR 和 Caspase-3 等相关信号通路,抑制人结肠癌 HT29 细胞的增殖并诱导凋亡发挥抗肿瘤作用^[172]。

4.2 抗炎

临床研究发现,苦参碱联合拉米夫定^[173]、阿德福韦酯^[174]、甘草酸二铵^[175]等治疗乙型病毒性肝炎具有协同作用,联合用药后,患者血清人层黏连蛋白、透明质酸、IV 型胶原等显著降低,肝纤维化程度降低。苦参碱还对强直性脊柱炎有一定作用,体外给予患者苦参碱 24 h 后,外周血单个核细胞中 Zeste 同源物增强子 2 蛋白 (enhancer of Zeste homolog 2, EZH2) 蛋白及 mRNA 表达显著升高,提示苦参碱可能通过体外上调 EZH2 表达,调控 Th17 分化及效应,具有治疗强直性脊柱炎的潜力^[176]。同时,胃癌化疗时会产生许多不良反应,苦参碱可以显著降低患者炎症标志物磷脂酶 A2、血清淀粉样蛋白 A 的水平,减少全身炎症综合症的发生,降低不良反应发生率,对化疗药物具有协同增敏作用^[177]。

4.3 其他

临床用药证明,苦参碱对新型冠状病毒有一定抑制作用,可靶向调控 TNF 信号通路中 TNF- α 、IL-6 和 Caspase-3,从而调节病毒复制、细胞凋亡和炎症反应^[178]。在抗结核化疗方案的基础上辅以苦参碱氯化钠注射液后,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,且 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及血清

IgA、IgM 和 IgG 水平升高更明显,推测可能通过增强患者免疫功能而增强耐药肺结核疗效^[179]。

5 结语与展望

苦参碱具有优异的药理活性,被广泛用于抗肿瘤、抗炎、抗菌和抗病毒等。目前,研究的热点主要集中在药理作用及其机制的探究,尤其是抗肿瘤、抗炎方面,但其向临床转化力度不够,未来研究在理论的基础上可能会更加注重其临床应用的优化。随着研究的深入,其不良反应也备受关注,应更加重视其不良反应的作用机制,明确相关通路,为其合理用药提供更准确的参考。同时,随着新技术的发展,结合转录组学、网络药理学等探究其作用机制与信号通路等也将成为热点。本文综述了近年来苦参碱的研究进展,重点综述其药理活性及机制、药动学及不良反应。与之前已有文献报道相比,取得了以下进展和新发现。苦参碱的药理作用机制研究更深入,为抗肿瘤机制阐明提供更详细理论依据;药动学研究更加系统全面,为临床合理用药提供了更全面参考;不良反应监测更全面准确,如发现其在动物实验中对肝肾功能有一定影响,为临床安全用药提供了更详细信息。

研究显示,苦参碱具有良好的抗肿瘤作用,包括抗肝癌、结直肠癌、肺癌、宫颈癌等,作用机制主要有调控 Wnt/ β -catenin、IL-6/STAT3、NF- κ B、PI3K/Akt/mTOR 等信号通路密切相关。另外,目前在评价苦参碱抗炎、神经保护等药理活性方面,大量研究通过体内结合体外实验,为开发相关药物提供更为准确的参考。肠吸收和药动学研究表明,苦参碱具有较高的溶解性和渗透性,药物吸收速度较快,有研究将其制成纳米新制剂(如磷脂复合物等)后,可进一步明显延长其半衰期并提高生物利用度。在未来,可利用人工智能、大数据等现代技术进行苦参碱纳米制剂的处方优化,使其靶向性更加精准及可靠,从而实现药物的精准递送及智能释放。另一方面,为了达到增效减毒的效果,有研究显示苦参碱可与化疗药物或中药单体联用,但其作用机制仍有待进一步研究;同时其衍生物的合成也是研究的一大热点,通过对其进行结构改造,不仅可以增强疗效,而且降低不良反应。不良反应方面,苦参碱的相关研究主要集中在肝、肾损伤,但药理作用也显示苦参碱具有较好的肝肾保护作用,因此,在未来应用中控制用药剂量是降低其不良反应的有效方式,从而保证其用药的安全性与有效性。

单一使用苦参碱可能存在药效有限或不良反应等问题。联合用药研究将成为重要趋势,增强治疗效果、降低不良反应。纳米技术在提高苦参碱靶向性、稳定性、生物利用度等方面具有潜力。可结合现代制剂新技术,将苦参碱制成脂质体、固体脂质纳米粒、纳米乳、固体分散体等新剂型,实现苦参碱的高效递送和靶向治疗,提高其临床疗效和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张晓雪,杜宇,张泽坤,等. 苦参不同组织中生物碱类成分的 LC-MS 分析 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2388-2397.
- [2] 张胜利,王超众,闫广利,等. 山豆根抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6844-6855.
- [3] Yang L, Guan W, Jie L, et al. Quinolizidine alkaloids derivatives from *Sophora alopecuroides* Linn: Bioactivities, structure-activity relationships and preliminary molecular mechanisms [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 188: 111972.
- [4] Wang R, Liu H W, Shao Y Y, et al. Sophoridine inhibits human colorectal cancer progression via targeting MAPKAPK2 [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(12): 2469-2479.
- [5] Rashid H U, Rasool S, Ali Y, et al. Anti-cancer potential of sophoridine and its derivatives: Recent progress and future perspectives [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 99: 103863.
- [6] Ren G, Ding G T, Zhang H Y, et al. Antiviral activity of sophoridine against enterovirus 71 in vitro [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236: 124-128.
- [7] You L T, Yang C J, Du Y Y, et al. A systematic review of the pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of matrine [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 01067.
- [8] 焦璐,任香善,李柱虎. 苦参碱对肝癌 HepG-2 细胞增殖和迁移的影响及其分子机制研究 [J]. 延边大学医学学报, 2022, 45(1): 14-19.
- [9] 蓝水清. 苦参碱通过调控 miR-122 对肝癌 HepG2 细胞迁移和侵袭的影响及分子机制研究 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2023.
- [10] Dai M Q, Chen N N, Li J Z, et al. In vitro and in vivo anti-metastatic effect of the alkaloid matrine from *Sophora flavescens* on hepatocellular carcinoma and its mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153580.
- [11] Huang Z C, Li H W, Li Q H, et al. Matrine suppresses liver cancer progression and the Warburg effect by regulating the circROBO1/miR-130a-5p/ROBO1 axis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(10): e23436.
- [12] 何昱静,杨碗,王盼,等. 苦参碱通过 ERK1/2 信号通

- 路促进肝癌细胞凋亡的实验研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2022, 31(9): 1045-1049.
- [13] 谢小青, 杨晓娟, 卢利霞, 等. 苦参碱通过 p38 MAPK 和 JNK 信号通路抑制肝癌细胞增殖的分子机制研究 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2022, 48(1): 38-43.
- [14] 陈晓楠. 苦参碱联合 5-FU 治疗肝癌的作用效果及机制研究 [D]. 宜春: 宜春学院, 2023.
- [15] Hu G Y, Cao C, Deng Z H, *et al.* Effects of matrine in combination with cisplatin on liver cancer [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 66.
- [16] 黎明吉. 苦参碱对顺铂抑制 HepG2 肝癌细胞裸鼠移植瘤的影响及对肝脏、肾脏保护作用的研究 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2021.
- [17] 杨焕珍. 苦参碱联合顺铂对肝癌移植荷瘤裸鼠肿瘤微血管密度的影响及其相关 COX-2、MMP2 的表达 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2022.
- [18] Ji J M, Zhang Z Q, Peng Q, *et al.* The effects of Qinghao-Kushen and its active compounds on the biological characteristics of liver cancer cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8763510.
- [19] 赵曼. 苦参碱通过抑制 Notch1 信号通路改善肝细胞癌索拉非尼耐药的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [20] Ren H T, Wang Y L, Guo Y, *et al.* Matrine impedes colorectal cancer proliferation and migration by downregulating endoplasmic reticulum lipid raft associated protein 1 expression [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9780-9791.
- [21] Li X Z, Lu Y, Wen P H, *et al.* Matrine restrains the development of colorectal cancer through regulating the AGRN/Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(4): 809-819.
- [22] Cheng Y, Yu C, Li W B, *et al.* Matrine inhibits proliferation, invasion, and migration and induces apoptosis of colorectal cancer cells via miR-10b/PTEN pathway [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(10): 871-881.
- [23] Chen Z H, Dong Y Y, Yan Q Y, *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of a ratio-optimized drug pair of *Sophora flavescens* Aiton and *Coptis chinensis* Franch and study on the mechanism of anti-colorectal cancer effect of two alkaloids thereof [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1198467.
- [24] 马漪, 谢琼. 苦参碱对结肠癌肝转移小鼠 SCAP/SREBP1 信号通路的调节作用研究 [J]. 天津中医药, 2022, 39(3): 386-391.
- [25] 曹强. 苦参碱对结直肠癌小鼠移植瘤生长及 VEGF、MMP9 表达的影响 [J]. 吉林医学, 2024, 45(4): 766-769.
- [26] 林盈达. 苦参碱抑制结肠癌细胞血管化拟态形成与靶向调控 Claudin-9 的相关性研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2022.
- [27] Du Q, Lin Y D, Ding C P, *et al.* Pharmacological activity of matrine in inhibiting colon cancer cells VM formation, proliferation, and invasion by downregulating claudin-9 mediated EMT process and MAPK signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2787-2804.
- [28] 马伏艳. 苦参碱对 SW480 结肠癌细胞侵袭迁移的作用及其对 TGF- β 1、Smad 相关蛋白表达的影响 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2023.
- [29] 梁俏. 苦参碱对结肠癌 SW480 细胞增殖、凋亡及 Hedgehog 信号通路相关蛋白表达的影响 [D]. 右江: 右江民族医学院, 2023.
- [30] 刘斌, 刘晔. P53 信号通路在苦参碱诱导人结肠癌 SW-480 细胞凋亡的作用机制 [J]. 辽宁医学杂志, 2021, 35(5): 8-10.
- [31] 刘晔, 刘斌. 苦参碱通过 IL-6/STAT3 信号通路抑制人结肠癌细胞 [J]. 承德医学院学报, 2021, 38(2): 100-102.
- [32] Wang F P, Liu J, Liao W L, *et al.* Matrine alkaloids modulating DNA damage repair in chemoresistant non-small cell lung cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1283.
- [33] 李修炜, 王记南, 张健. 基于 PAK6 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的苦参碱对肺癌放疗敏感性的影响研究 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 447-453.
- [34] 赵迎杰, 夏松长, 聂书慧, 等. 苦参碱通过 Hedgehog 信号通路对肺癌 A549 细胞顺铂化疗敏感性的影响 [J]. 西北药学杂志, 2024, 39(5): 61-67.
- [35] 刘凌. 苦参碱通过调控 Lnc01021 逆转肺腺癌细胞 A549/DDP 对顺铂的耐药 [D]. 赣州: 赣南医学院, 2022.
- [36] 吴军, 莫绍雄, 韦懿桐, 等. 苦参碱介导上皮间质转化逆转肺癌 A549 顺铂耐药株活性研究 [J]. 医药导报, 2021, 40(10): 1312-1317.
- [37] Dong C J, Yang L W, Zhao G F. Circ-PGAM1 enhances matrine resistance of non-small cell lung cancer via the miR-326/CXCR5 axis [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2024, 39(8): 593-599.
- [38] Wang J K, Zhao B S, Wang M, *et al.* Anti-tumor and phenotypic regulation effect of matrine on dendritic cells through regulating TLRs pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(7): 520-526.
- [39] 俞森权, 胡佳丽, 高文仓. 苦参碱通过 PTEN/PI3K/Akt 通路调控非小细胞肺癌上皮间质转化并影响细胞迁移和侵袭 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(11): 90-95.

- [40] Zhao B, Hui X D, Wang J, *et al.* Matrine suppresses lung cancer metastasis via targeting M2-like tumour-associated-macrophages polarization [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(9): 4308-4328.
- [41] 张忠伟, 林洁莹, 何良, 等. 苦参碱对肺癌细胞 A549 增殖、凋亡和迁移的作用及机制研究 [J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(1): 13-17.
- [42] Li J, Huang Y X, Xu J T, *et al.* Mechanism of *Sophorae Flavescentis Radix* (Kushen) in treating NSCLC: Insights from miRNA-mRNA network analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117232.
- [43] 曾攀科, 王立升. 基于热休克蛋白 90 靶点的苦参碱衍生物 C4 对非小细胞肺癌细胞迁移、侵袭及凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(23): 71-78.
- [44] Zhang F, Zhang H, Qian W J, *et al.* Matrine exerts antitumor activity in cervical cancer by protective autophagy via the Akt/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(4): 110.
- [45] 孙海燕, 刘文博, 王立娟, 等. 苦参碱通过 lncRNA CASC11/miR-381-3p 轴调控宫颈癌细胞的恶性生物学行为的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(2): 192-198.
- [46] Jin J Q, Fan Z F, Long Y L, *et al.* Matrine induces ferroptosis in cervical cancer through activation of Piezo1 channel [J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155165.
- [47] 郑荣芳, 刘伟, 张芸中, 等. 苦参碱调控 Wnt/ β -catenin 途径抑制宫颈癌细胞系 Caski 细胞侵袭迁移 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2021, 41(1): 35-40.
- [48] 杨繁, 曾永蕾. 苦参碱对宫颈癌细胞中 Bcl-2/Bax 表达水平及生物学行为的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42(7): 840-843.
- [49] 窦丹彬. 苦参碱抑制宫颈癌细胞的作用及机制探究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [50] Zhang L, Yin X Y, Wan X, *et al.* Rapid screening of active components with topoisomerase I inhibitory activity in *Sophora alopecuroides* L. based on ultrafiltration coupled with UPLC-QTOF-MS [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2022, 23(7): 998-1008.
- [51] Feng Z J, Sun N, Noor F, *et al.* Matrine targets BTF3 to inhibit the growth of canine mammary tumor cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 540.
- [52] 贾绍华, 丁海鑫, 孙萌遥, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的苦参碱诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞自噬及其机制的研究 [J]. 食品与药品, 2023, 25(2): 159-163.
- [53] 贾绍华, 孙萌遥, 丁海鑫, 等. 苦参碱对人乳腺癌 MCF-7 细胞自噬及细胞凋亡的影响 [J]. 中药材, 2023, 46(3): 724-729.
- [54] Wei S J, Zhang Y B, Ma X R, *et al.* MAT as a promising therapeutic strategy against triple-negative breast cancer via inhibiting PI3K/Akt pathway [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12351.
- [55] 魏仕杰. 苦参碱通过 PI3K/Akt 通路诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡和自噬 [D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [56] Guo Q S, Yu Y, Tang W F, *et al.* Matrine exerts an anti-tumor effect via regulating HN1 in triple breast cancer both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102(6): 1469-1477.
- [57] 郭秋生. 苦参碱联合多西他赛促进三阴性人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的机制研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- [58] 王绪麟, 李慧璇, 王丽华, 等. 苦参碱联合 DC-CIK 细胞对乳腺癌细胞的杀伤作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2311-2315.
- [59] 任丽琦. 苦参碱抑制人乳腺癌细胞的作用及机制探究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [60] Gao Y F, Wu C, Huang J Q, *et al.* A new strategy to identify ADAM12 and PDGFRB as a novel prognostic biomarker for matrine regulates gastric cancer via high throughput chip mining and computational verification [J]. *Comput Biol Med*, 2023, 166: 107562.
- [61] 阮寅正, 甘甜, 叶泽耀. 苦参碱调节胃癌细胞糖代谢改变其生物学特性的机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10): 1201-1204.
- [62] 鄢传经, 胡清林, 严海, 等. 共表达网络分析揭示新型生物标志物在胃癌患者生存预后中的应用价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(6): 637-643.
- [63] 吕美玲, 赖丽萍, 吕冬梅, 等. 干扰 MS4A8 对苦参碱抑制胃癌细胞生长的影响 [J]. 福建医药杂志, 2023, 45(5): 98-102.
- [64] Hu H F, Wang Z, Tang W L, *et al.* Effects of *Sophora flavescentis* Aiton and the absorbed bioactive metabolite matrine individually and in combination with 5-fluorouracil on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells in nude mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1047507.
- [65] Ying H F, Jin Y C, Guo Y B, *et al.* Long non-coding RNA NUT family member 2A-antisense RNA 1 sponges microRNA-613 to increase the resistance of gastric cancer cells to matrine through regulating oxidative stress and vascular endothelial growth factor A [J]. *Aging*, 2022, 14(12): 5153-5162.
- [66] 郭晨博, 毛玉宁, 张贺, 等. 苦参碱对胰腺癌吉西他滨耐药细胞化疗敏感性的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(8): 1042-1049.
- [67] 周彤. 苦参碱在胰腺癌神经浸润中的作用及机制探讨 [D]. 大连: 大连理工大学, 2020.

- [68] Xu P L, Cheng C S, Jiao J Y, *et al.* Matrine injection inhibits pancreatic cancer growth via modulating carbonic anhydrases- a network pharmacology-based study with *in vitro* validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287: 114691.
- [69] 侯敏杰, 林淑璇, 吕洋. 苦参碱对食管癌 Eca-109 细胞自噬的影响及作用机制 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(10): 901-908.
- [70] 林淑璇. 苦参碱联合长春新碱抑制食管癌 Eca-109 细胞增殖的研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2023.
- [71] 刘颖, 冯达斌, 王绩钊, 等. 苦参碱通过诱导 miR-433-3p 表达抑制食管鳞癌放射抵抗 [J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(1): 34-39.
- [72] 王利宁, 赵新芝, 宋军帅, 等. 苦参碱对骨肉瘤细胞凋亡的影响 [J]. 中国药业, 2024, 33(7): 42-47.
- [73] Huang X C, Zeng J, Ruan S Y, *et al.* The use of matrine to inhibit osteosarcoma cell proliferation via the regulation of the MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1338811.
- [74] 瞿小祥, 孔东波, 鲁小红, 等. 苦参碱经 TLR4/NF- κ B 通路对膀胱癌小鼠免疫机制的调控作用 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2021, 40(6): 813-819.
- [75] 曹萌华, 邢佳, 支政. 苦参碱通过 miR-17-5p/MKNK2 分子轴抑制膀胱癌干细胞增殖和侵袭 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(11): 1354-1361.
- [76] Wang L F, Qiu N F, Tong S Y, *et al.* Matrine suppresses arsenic-induced malignant transformation of SV-HUC-1 cells via NOX2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8878.
- [77] 胡柏帆, 章雪莲, 黄佼, 等. 苦参碱调控 circ0013958/miR-532-3p 轴对卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6089-6093.
- [78] 王亚萍. 苦参碱对卵巢癌大鼠的干预效果及对 Wnt/ β -catenin 通路的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(8): 1495-1499.
- [79] 荆宇洁, 杨晓鹃, 郝宏霞. 苦参碱通过 NF- κ B 信号通路抑制人乳突状卵巢腺癌细胞增殖并诱导其凋亡 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(10): 2027-2033.
- [80] 张浩鹏, 王丽华, 郭裕. 天冬酰胺合成酶 (ASNS) 在喉癌中的表达意义及苦参碱干预机制 [J]. 生物技术, 2023, 33(1): 88-94.
- [81] 迟鹏, 宿颖, 吴堰霖, 等. 苦参碱对人口腔鳞状细胞癌细胞抑制作用的体外研究 [J]. 北京口腔医学, 2024, 32(2): 77-80.
- [82] 刘南京, 王冬娟, 刘方杰, 等. 苦参碱对神经母细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(14): 2048-2052.
- [83] 高莉, 罗福祥, 阿娜古丽·马合木提, 等. 苦豆子总碱及其两种单体生物碱对 PC12 细胞活性的抑制作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 126-133.
- [84] 王梅爱, 郑智华, 林佩璜. 苦参碱对急性淋巴细胞白血病小鼠肿瘤发展的影响 [J]. 生物技术, 2022, 32(4): 482-486.
- [85] 郝艳梅, 纪俊莉, 刘纯艺, 等. 苦参碱联合 LY294002 对人髓系白血病 K562 细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(11): 1739-1746.
- [86] 王振华, 郭小奇, 陈利军, 等. 苦参碱对葡萄膜黑色素瘤细胞增殖、凋亡及放射敏感性的影响 [J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(10): 828-835.
- [87] Mo R L, Li Z, Zhang P, *et al.* Matrine inhibits invasion and migration of gallbladder cancer via regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(10): 8129-8143.
- [88] 傅松波, 马承旭, 井高静, 等. 苦参碱对人乳头状甲状腺癌细胞系 TPC-1 增殖和迁移的影响 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41(12): 1730-1735.
- [89] 吴茸, 王栋, 王晶敏, 等. 苦参碱调节 IL-6/STAT3/NF- κ B 信号通路对炎症性肠病大鼠 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2023, 44(5): 809-816.
- [90] Wang G L, Ji C Y, Wang C L, *et al.* Matrine ameliorates the inflammatory response and lipid metabolism in vascular smooth muscle cells through the NF- κ B pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1309.
- [91] Mao N N, Yu Y M, Lu X Q, *et al.* Preventive effects of matrine on LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells and intestinal damage in mice through the TLR4/NF- κ B/ MAPK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113432.
- [92] 安军红. 苦参碱对巨噬细胞免疫调节和凋亡的影响及机制研究 [D]. 大理: 大理大学, 2023.
- [93] Sun K X, Lin W Y, Hong Q R, *et al.* Matrine: A promising treatment for ulcerative colitis by targeting the HMGB1/ NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, 28(4): 654-663.
- [94] 支姗, 池文婕, 张旭, 等. 苦参碱通过 HMGB1/ TLR4/NF- κ B 通路对胃溃疡大鼠溃疡修复的影响 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(1): 42-47.
- [95] Chen A M, Fang D F, Ren Y, *et al.* Matrine protects colon mucosal epithelial cells against inflammation and apoptosis via the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6490-6499.
- [96] Yao H X, Shi Y, Yuan J Q, *et al.* Matrine protects against DSS-induced murine colitis by improving gut barrier integrity, inhibiting the PPAR- α signaling pathway, and modulating gut microbiota [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108091.
- [97] Yu D D, Su D, Liu Z H. Matrine protects intestinal barrier

- function via microRNA-155 through ROCK1-signaling pathway [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(8): 831-838.
- [98] 陈林珍, 张雪, 陈祺, 等. 基于斑马鱼模型与网络药理学研究苦参碱治疗炎症性肠病的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22): 88-94.
- [99] 孔冰慧, 白龙洲, 杨丽. 苦参碱调节 IL-6/STAT3 信号通路对炎症性肠病大鼠肠黏膜损伤的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(5): 1277-1284.
- [100] Wang X, Wu F P, Huang Y R, *et al.* Matrine suppresses NLRP3 inflammasome activation via regulating PTPN2/JNK/SREBP2 pathway in sepsis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154574.
- [101] Wang P J, Shi Y W, Ma F J, *et al.* Potential application of matrine microneedles for the treatment of atopic dermatitis in joint skin [J]. *Int J Pharm*, 2025, 668: 124992.
- [102] 王冲, 孔丽, 崔学超, 等. 苦参碱对椎间盘退变大鼠髓核细胞凋亡的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(27): 4281-4287.
- [103] 曾财花, 方永青, 何志坚, 等. 苦参碱对放射性肺损伤大鼠氧化应激抑制作用的实验研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(6): 90-93.
- [104] 刘琼. 基于 PI3K/Akt 信号通路研究苦参碱干预类风湿关节炎的作用机制 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2022.
- [105] Jin Q, Li Z, Xu Q, *et al.* Matrine from *Sophora flavescens* attenuates on collagen-induced osteoarthritis by modulating the activity of miR-29B-3P/PGRN axis [J]. *Physiol Res*, 2023, 72(4): 475-483.
- [106] Jin H Z, Zhao K L, Li J J, *et al.* Matrine alleviates oxidative stress and ferroptosis in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury by activating the UCP2/SIRT3/PGC1 α pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109981.
- [107] 孙娜, 张司寰, 岑龙座, 等. 苦参碱抗 PCV2 诱导小鼠肺炎的作用及其机制研究 [J]. 中国农业大学学报, 2022, 27(10): 142-152.
- [108] 杨筱, 张艳荣, 乔志远, 等. 苦参碱对假丝酵母菌阴道炎大鼠的药效及其局部免疫功能的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 968-971.
- [109] 杨若琪, 赵贵萍, 王川东, 等. 4 种苦参生物碱与洗必泰对变形链球菌的联合作用研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(3): 34-38.
- [110] 贺莉雅, 黄凯凯, 谢婷, 等. 9 种中药单体的体外抗单梗着色霉活性评价 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021, 28(4): 275-278.
- [111] 令狐远凤, 杨琦, 张宝太, 等. 抗鸽巴氏杆菌的中药有效成分筛选 [J]. 中国畜禽种业, 2021, 17(7): 50-51.
- [112] 郭朝万, 张苑浩, 聂艳峰, 等. 苦参碱的提取制备及其抑菌活性研究 [J]. 广东化工, 2021, 48(14): 58-61.
- [113] 王超, 赵鹏, 张竞美. 苦参碱对肺结核大鼠结核杆菌及 Ire1 信号的作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 929-933.
- [114] Hu L F, Zhu X L, Wang P, *et al.* Combining with matrine restores ciprofloxacin efficacy against qnrS producing *E. coli* *in vitro* and *in vivo* [J]. *Microb Pathog*, 2025, 198: 107132.
- [115] Pourahmad Jaktaji R, Koochaki S. *In vitro* activity of honey, total alkaloids of *Sophora alopecuroides* and matrine alone and in combination with antibiotics against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2022, 75(1): 70-80.
- [116] Sandenon Seteyen A L, Guiraud P, Gasque P, *et al.* *In vitro* analyses of the multifocal effects of natural alkaloids berberine, matrine, and tabersonine against the O'nyong-nyong arthritogenic alphavirus infection and inflammation [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(8): 1125.
- [117] Ling X Y, Cao Z G, Sun P P, *et al.* Target discovery of matrine against PRRSV in Marc-145 cells via activity-based protein profiling [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11526.
- [118] Zhang Z L, Wu W Y, Li Q N, *et al.* The effect of matrine and glycyrrhizic acid on porcine reproductive and respiratory syndrome virus *in vitro* and *in vivo* [J]. *Virol J*, 2024, 21(1): 150.
- [119] Cai D J, Shen Z F, Tian B, *et al.* Matrine and icariin can inhibit bovine viral diarrhoea virus replication by promoting type I interferon response *in vitro* [J]. *J Vet Res*, 2024, 68(1): 35-44.
- [120] 李欣桦. 苦参碱激活细胞自噬抑制肠道病毒复制的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [121] Qiao W T, Yao X, Lu W H, *et al.* Matrine exhibits antiviral activities against PEDV by directly targeting Spike protein of the virus and inducing apoptosis via the MAPK signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270(Pt 2): 132408.
- [122] Wang H, Sun N, Sun P P, *et al.* Matrine regulates autophagy in ileal epithelial cells in a porcine circovirus type 2-infected murine model [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1455049.
- [123] Yin X T, Li M, Li Y C. Research on the protective effects of different Chinese medicine compounds on gefitinib-induced hepatotoxicity [J]. *Chin Med Nat Pro*, 2024, 4(2): 76-83.
- [124] 边亚礼, 杨艳双, 巩江华, 等. 苦参碱减轻对乙酰氨基酚诱导小鼠肝损伤的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(2): 225-229.
- [125] 都梦帆, 胥冰, 向汝, 等. 苦参碱注射液对小鼠急性酒

- 精性肝损伤的保护作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(24): 13-18.
- [126] 阳丽梅, 庄捷, 陈芬燕, 等. 苦参碱对油酸诱导的脂肪变性 Chang Liver 细胞的影响及机制 [J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1456-1459.
- [127] 黄丹, 周素芳, 蔡金, 等. 基于 MAPK/NF- κ B 通路探究苦参碱对酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(11): 3769-3774.
- [128] 王亚琳. HSP72-自噬介导的苦参碱改善 MAFLD 的作用机理 [D]. 江门: 五邑大学, 2022.
- [129] Liu F Z, Li Y B, Yang Y, *et al.* Study on mechanism of matrine in treatment of COVID-19 combined with liver injury by network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 325-342.
- [130] Feng W Y, Kao T C, Jiang J J, *et al.* The dynamic equilibrium between the protective and toxic effects of matrine in the development of liver injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1315584.
- [131] 孔静, 何友立, 杨明明, 等. 基于 TGF- β /Smads 信号通路探讨苦参碱对糖尿病肾病小鼠的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(13): 1923-1927.
- [132] 张云, 杨世霞, 马莉. 苦参碱对糖尿病肾病大鼠 Th1/Th2 细胞平衡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(1): 72-76.
- [133] 谢传乙. 苦参碱对顺铂诱导的小鼠急性肾损伤的保护作用及可能的机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [134] Yuan L, Yang J C, Li Y, *et al.* Matrine alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation via SIRT3/OPA1 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13): 3702-3715.
- [135] 马广强, 牛玲, 宋莹莹, 等. 苦参碱通过 MAPK/mTOR 信号通路诱导 IMCD3 细胞自噬及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 282-287.
- [136] 盛蓉辉, 张松, 王丽娟. 苦参碱调节 AMPK/SIRT3 信号通路对高脂饮食诱导肥胖症大鼠心功能的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(7): 830-834.
- [137] Lu Q B, Lin X Y, Wu J, *et al.* Matrine attenuates cardiomyocyte ischemia-reperfusion injury through activating AMPK/SIRT3 signaling pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(5): 488-493.
- [138] 哈斯高娃, 乌吉斯古楞. 苦参碱调节 RhoA-ROCK 信号通路对冠心病模型大鼠 Th17/Treg 细胞平衡的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(3): 349-357.
- [139] 张伟, 靳晓晔, 戴贵东, 等. 苦参碱调控 ADMA 代谢通路抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭的作用 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(5): 109-113.
- [140] 马慧, 王波, 赵梦潮, 等. 苦参碱调控 eIF4E 因子对大鼠急性心肌梗厚的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(3): 209-212.
- [141] 赵希坤, 闫鹏, 赵飞龙, 等. 苦参碱对 H₂O₂ 诱导的大鼠心肌细胞 H9c2 氧化损伤的保护作用及分子机制 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(3): 285-289.
- [142] Liu Y J, Liu L J, Zhang J. Protective role of matrine in sepsis-associated cardiac dysfunction through regulating the lncRNA PTENP1/miR-106b-5p axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111112.
- [143] Cui Q W, Du H X, Ma Y P, *et al.* Matrine inhibits advanced glycation end products-induced macrophage M1 polarization by reducing DNMT3a/b-mediated DNA methylation of GPX1 promoter [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 926: 175039.
- [144] Zhang S X, Gui X, Ding Y Y, *et al.* Matrine impairs platelet function and thrombosis and inhibits ROS production [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 717725.
- [145] Cheng G W, Li Z J, Liu Y J, *et al.* "Swiss Army Knife" black phosphorus-based nanodelivery platform for synergistic antiparkinsonian therapy via remodeling the brain microenvironment [J]. *J Control Release*, 2023, 353: 752-766.
- [146] 杨冰. 苦参碱及其纳米粒子对 β -淀粉样蛋白细胞毒性的抑制作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [147] Zhu C H, Zhang M T, Gong S S, *et al.* Identification of matrine as a Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog inhibitor alleviating chemotherapy-induced neuropathic pain [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155841.
- [148] Kang J, Liu S Q, Song Y F, *et al.* Matrine treatment reduces retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9520.
- [149] Song Y F, Wang M R, Zhao S Y, *et al.* Matrine promotes mitochondrial biosynthesis and reduces oxidative stress in experimental optic neuritis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 936632.
- [150] Zhang R Y, Liao W L, Wu K, *et al.* Matrine alleviates spatial learning and memory impairment in diabetic mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and through modulation of PK2/PKR pathway [J]. *Neurochem Int*, 2022, 154: 105289.
- [151] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman B T. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 68-80.
- [152] Zhang M, Li A Q, Yang Q F, *et al.* Matrine alleviates depressive-like behaviors via modulating microbiota-gut-brain axis in CUMS-induced mice [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 145.

- [153] Feng F R, Li X Y, Wang W B, *et al.* Matrine protects against experimental autoimmune encephalomyelitis through modulating microglial ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 735: 150651.
- [154] Ma R, Chu Y J, Dou M M, *et al.* Matrine inhibits the Wnt3a/ β -catenin/TCF7L2 signaling pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 367: 577876.
- [155] Chhabra S, Mehan S, Khan Z, *et al.* Matrine mediated neuroprotective potential in experimental multiple sclerosis: Evidence from CSF, blood markers, brain samples and in-silico investigations [J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 384: 578200.
- [156] Chu Y J, Jing Y L, Zhao X Y, *et al.* Modulation of the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway in the CNS by matrine in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 352: 577480.
- [157] Jing Y L, Ma R, Chu Y J, *et al.* Matrine treatment induced an A2 astrocyte phenotype and protected the blood-brain barrier in CNS autoimmunity [J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 117: 102004.
- [158] 张富慧, 张自艳, 郝静峰, 等. 苦参碱对缺氧/复氧小鼠海马神经元 HT22 细胞活力、凋亡的影响及机制研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(2): 187-191.
- [159] 李安琪, 张贵星, 江恒, 等. 苦参碱调节 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路对七氟烷致新生大鼠线粒体自噬的影响 [J]. 河北医药, 2024, 46(17): 2565-2569.
- [160] 李慧芳, 包金花, 天亮, 等. 苦参 4 种生物碱类有效成分生物药剂学分类及转运机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(18): 4721-4729.
- [161] 李平平, 王建平. 苦参碱残留检测方法建立及其在肉鸡体内的消除规律研究 [J]. 畜牧与兽医, 2022, 54(9): 47-52.
- [162] 杨志欣, 汤海霞, 邢希旺, 等. 苦参总生物碱及其磷脂复合物的药动学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 834-840.
- [163] 张春杨, 宫田娇, 张海东, 等. 乐果和苦参碱农药在柞蚕幼虫体内的代谢研究 [J]. 北方蚕业, 2023, 44(4): 21-26.
- [164] Bui D, McWilliams L A, Wu L, *et al.* Pharmacokinetic basis for using saliva matrine concentrations as a clinical compliance monitoring in antitumor B chemoprevention trials in humans [J]. *Cancers*, 2022, 15(1): 89.
- [165] 段媛媛. 山豆根化学成分分析及苦参碱致肝损伤作用机制研究 [D]. 桂林: 广西师范大学, 2023.
- [166] Liu J, Zhao Y W, Xia J, *et al.* Matrine induces toxicity in mouse liver cells through an ROS-dependent mechanism [J]. *Res Vet Sci*, 2020, 132: 308-311.
- [167] Rao S W, Duan Y Y, Zhao D S, *et al.* Integrative analysis of transcriptomic and metabolomic data for identification of pathways related to matrine-induced hepatotoxicity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2022, 35(12): 2271-2284.
- [168] Wang X, Zhu W J, Xing M, *et al.* Matrine disrupts Nrf2/GPX4 antioxidant system and promotes hepatocyte ferroptosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 384: 110713.
- [169] Wang T Y, Zhang J, Wei H K, *et al.* Matrine-induced nephrotoxicity via GSK-3 β /Nrf2-mediated mitochondria-dependent apoptosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 378: 110492.
- [170] Wang X, Lin Z X, Tang X Y, *et al.* Matrine induces cardiotoxicity by promoting ferroptosis through the Nrf2 antioxidant system in H9c2 cells [J]. *Toxicol Lett*, 2024, 397: 11-22.
- [171] 庞秀, 杨洪波, 李敏. 苦参碱与氧化苦参碱对炎症相关结直肠癌的化学预防作用分析 [J]. 慢性病学杂志, 2024, 25(5): 722-725.
- [172] 姚步月, 赵国力, 张笑添. 苦参碱对结肠癌 HT29 细胞增殖及凋亡的临床研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(11): 4-8.
- [173] 赵珊, 于桂青, 徐瑞峰. 苦参碱联合拉米夫定治疗慢性乙型病毒性肝炎临床疗效及对肝纤维化指标的影响 [J]. 新中医, 2021, 53(6): 59-62.
- [174] 王卫, 王媛媛, 年娟娟, 等. 苦参碱联合阿德福韦酯治疗乙型病毒性肝炎的效果及对患者血清 sST2、CEA 及 ALT 水平的影响 [J]. 海南医学, 2023, 34(11): 1548-1551.
- [175] 郭卫东, 程凤娟. 甘草酸二铵联合苦参碱治疗乙型肝炎疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2023, 27(17): 148-150.
- [176] 赵亚男, 刘宏潇. 苦参碱调控活动期强直性脊柱炎患者组蛋白甲基化酶 EZH2 表达干预 Th17 分化偏倚的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2596-2599.
- [177] 王艳, 达春和, 胡杰亮, 等. 苦参碱对胃癌化疗后不良反应及炎症标志物 PLA2、SAA 的影响 [J]. 西部中医药, 2022, 35(4): 117-119.
- [178] Peng W P, Xu Y, Han D, *et al.* Potential mechanism underlying the effect of matrine on COVID-19 patients revealed through network pharmacological approaches and molecular docking analysis [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(1): 253-260.
- [179] 曾安津, 杨成明, 程诗思. 苦参碱氯化钠注射液辅助治疗耐药肺结核患者的效果及对免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(21): 2348-2351.

[责任编辑 赵慧亮]