

荷叶碱药理作用的研究进展

刘畅^{1,2}, 谢永艳¹, 黄丽萍¹

(1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 荷叶碱是来源于睡莲科植物莲干燥叶中的一种阿朴啡类生物碱, 也是《中国药典》收载荷叶这味中药的质控成分。现代研究表明, 荷叶碱具有降脂、降糖、抗肿瘤、抗脑缺血等多种药理作用, 具有广阔的开发前景。但荷叶碱自身存在水溶性差、药物安全性数据缺失、生物利用度争议较大等成药性缺陷, 极大地影响了荷叶碱的深入研究与开发。因此, 如何从众多药理活性中获得启发, 进而选择最适合荷叶碱产品开发的临床适应症, 依据制剂或化学手段改善其溶解性和生物利用度, 同时降低毒副作用的发生, 是当前迫切需要解决的问题。该文在回顾荷叶碱的理化性质及药动学研究报道的基础上, 系统总结了其药理活性及作用机制, 以期为荷叶碱药理作用的深入研究及创新品种的开发提供参考。

关键词: 荷叶碱; 药理作用; 机制; 降脂; 抗肿瘤; 降糖

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2021)04-0619-06

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0619

引文格式: 刘畅, 谢永艳, 黄丽萍. 荷叶碱药理作用的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(4): 619-624.

Advance of Pharmacological Studies on Nuciferine

CHEN Chang^{1,2}, XIE Yong-yan¹, HUANG Li-ping¹

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, 330004, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700, China)

ABSTRACT: Nuciferine is a key aporphine alkaloid in the dried leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn (LNNG), which is also the quality control component of LNNG in *Chinese Pharmacopoeia*. It is reported that nuciferine has many pharmacological effects, such as lipid-lowering, anti-hyperglycemia, anti-tumor, anti-cerebral ischemia, and has a broad development prospect. However, there are some medicinal defects, such as poor water solubility, lack of safety data, and controversy of bioavailability, which greatly affect the in-depth research and development of nuciferine. Therefore, how to choose the most suitable clinical indications from massive pharmacological activities, improve its solubility and bioavailability through preparation or chemical method, and reduce the occurrence of toxic and side effects, are urgent to be solved. In this paper, the physicochemical property, pharmacokinetic characteristics, pharmacological activity and underlying mechanism of nuciferine were systematically summarized, which can be helpful for the further study of its pharmacological action and the development of innovative products.

KEYWORDS: nuciferine; pharmacological effect; mechanism; lipid-lowering; anti-tumor; anti-hyperglycemia

从天然植物中寻找活性化合物仍是当前药物发现的重要途径之一。荷叶是睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的干燥叶, 有着悠久的药用历史。早在唐代的《食疗本草》中就有“其(莲子)子房及叶皆破血”^[1]的记载, 陈可冀院士在梳理和总结清代宫廷医案后认为, 荷叶的临床应用广泛, 主要有引药上行、升阳散风、清解暑热、消痰止泻、利湿解毒、凉血和营等功效^[2]。临床研究发现以荷叶为主的中药方剂可明显降低血脂水平, 对治疗脂肪肝^[3]、减

肥、改善胰岛素抵抗^[4]等疗效显著。在民间, 荷叶还可用于缓解牙痛^[5], 治疗鼻出血^[6], 烹制荷叶八宝饭、荷叶粉蒸肉等佳肴^[7]。由于荷叶特殊的药食两用特性, 早在 1991 年即被纳入《既是食品又是药品的物品名单》之中。据统计^[8], 以荷叶为原料的保健食品多达 250 余种, 涉及减肥、调节血脂、润肠通便、调节免疫、调节血糖、延缓衰老、保肝、改善睡眠、抗疲劳等多个功效。

现代研究表明, 生物碱类是荷叶主要的特征药

收稿日期: 2021-01-25

基金项目: 国家自然科学基金(82060759, 81660713); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2019ZX09201005)

第一作者: 刘畅, 男, 副研究员, E-mail: cchen@icmm.ac.cn

通信作者: 黄丽萍, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药神经药理学研究, E-mail: jxnchlp@163.com

效成分群,以荷叶碱(CAS:475-83-2)为代表的生物碱成分受到了药学工作者们的广泛关注。药理研究报道表明,荷叶碱除调节脂质代谢、抗肿瘤、降糖等药效外,还具有抗脑缺血、抑制骨流失、抗菌、抗病毒、抗黑色素生成等新的药理作用,且不少药理作用已申报专利^[9-10],开启了荷叶碱的产业化进程。因此,系统梳理和总结荷叶碱的药理活性及作用机制,将为充分利用我国丰富的荷叶资源,扎实推进荷叶碱创新产品的深入开发,提供重要的参考依据。

1 荷叶碱的理化性质及主要药动学特征

荷叶碱是一种类白色的粉末,相对分子量为 295.38,微溶于水。在不同极性溶液中的溶解度由小到大的排列顺序依次为:水<石油醚<正辛醇<丙酮<甲醇<乙酸乙酯<乙醇<二氯甲烷^[11]。由于其在水中的溶解度低,因此评价药效时常加入羧甲基纤维素钠(CMC-Na)^[12-13]、乳酸^[14]等助溶,以方便实验动物灌胃给药,或先溶解于二甲基亚砜(DMSO)^[14-21]、甲醇^[22-23]、乙醇^[24]中配成母液,再稀释成目标浓度用于体外实验。

荷叶碱给予大鼠灌胃后,可在 1 h 内到达血药浓度峰值^[25-28],半衰期介于 2.48~6.5 h 之间^[25,27-28]。关于荷叶碱的绝对生物利用度报道有比较大的争议,一些文献报道不超过 5%^[26,29],也有部分文献报道为 69.56%^[28]。荷叶碱经吸收后,可分布于肾、肺、脾、肝、心、脑等多个组织^[15-27,29],尤其是其可通过血脑屏障,为荷叶碱治疗神经系统疾病提供了物质基础。荷叶碱在体内的代谢过程主要以脱甲基、氧化、葡萄糖醛酸化以及硫酸化反应为主^[30-31],多个细胞色素 P450 酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)、硫酸基转移酶参与了该代谢过程。在荷叶碱的这些代谢物中,有研究者从血浆、尿液、胆汁和粪便中共鉴定了 55 个代谢产物^[32]。在药物排泄方面,荷叶碱主要通过尿液(50.7%)和粪便(12.9%)排泄,至给药 48 h 时可排泄掉总药量的 83.6%^[29]。

2 荷叶碱的药理作用

2.1 对脂质代谢的影响

2.1.1 降脂、减肥及保肝作用 《本草纲目》记载:“荷叶服之,令人瘦劣,故单服可消阳水浮肿之气。”^[33]荷叶作为具有悠久历史的调脂佳品,已被广泛应用于药品和辅助调血脂的保健品中。荷叶碱是荷叶中主要的药效成分之一,其降脂、减肥及保肝的药理活性及作用机理也多有报道。在高脂饲料诱发

的肥胖或高脂血症动物模型中,荷叶碱可明显抑制模型动物体质量的增加^[12,34-36];降低 Lee's 指数^[34-35];降低肝指数、附睾脂肪及肾周围脂肪的质量^[12,37];改善肝组织的脂肪变性^[35,38-39];提高肝脂酶和脂蛋白脂酶活性^[40];下调血清或肝组织中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA)水平^[12,34,36-39,41];调节脂质代谢相关基因或蛋白 SREBP-1c、SREBP2、PPAR α 、PPAR γ 、CPT-1A、CD36、LXR- α 、HMGCR、ACC、CYP7A1、FAS、SCD-1 的表达^[36-37,40-41];抑制脂肪组织、肝组织或血清中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的分泌和释放^[12,19,26,34,39];调节超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性进而抑制氧化应激反应^[21,37,39-40];增加肠道菌群中拟杆菌门、艾克曼菌属细菌丰度,抑制厚壁菌门细菌的生长,上调肠道组织中紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达,促进肠道短链脂肪酸生成^[12,38]。代谢组学研究结果显示,荷叶碱还可抑制脂多糖、细菌毒素的生物合成,调节甘油磷脂代谢、亚麻油酸代谢、视黄醇代谢、甘油磷脂代谢、精氨酸及脯氨酸代谢水平,降低脂质合成相关蛋白的表达^[12,39]。在细胞水平上,荷叶碱具有明显的 Per-Arnt-Sim 激酶及胆固醇酯酶抑制活性,同时可减少细胞内总胆固醇和甘油三酯的合成,升高低密度脂蛋白受体的量^[21,35,42]。

因此,荷叶碱具有明显的减肥降脂作用,其作用机理与调节脂质代谢酶活性、抑制炎症反应、抗氧化、调节肠道菌群的丰度及多样性、降低肠道通透性有关。

2.1.2 抗动脉粥样硬化作用 血脂异常、泡沫细胞形成及炎症是动脉粥样硬化的重要危险因素。研究发现,在高脂或氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)诱导的动脉粥样硬化动物模型或泡沫细胞模型中,荷叶碱可明显抑制模型动物体质量的增加,降低 TC、LDL-C 及炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1、NF- κ B 的表达,上调 TIMP-2 及下调 MMP-2/9 mRNA 水平;减少泡沫细胞内脂质沉积^[43-44]。进一步的研究表明,荷叶碱抗动脉粥样硬化的作用与调节基质金属蛋白酶活性、通过 PPAR γ /LXR α 途径增加 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)的表达、抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路有关^[43-44]。

2.2 抗肿瘤作用

荷叶碱的抗肿瘤作用主要表现在直接对肿瘤细胞(组织)的生长抑制和提高肿瘤细胞(组织)对其他化疗药物的敏感性两个方面。一方面,荷叶碱可直接抑制人胶质瘤细胞 U87MG 和 U251^[22]、人神经母细胞瘤细胞 SY5Y^[23]、小鼠结肠癌细胞 CT26^[23]、人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7^[24]、人肝癌细胞 HepG2^[45]、人恶性黑色素瘤细胞 A375^[46]、人皮肤黑色素瘤细胞 SK-MEL-5^[46]、人非小细胞肺癌细胞 A549^[47]等肿瘤细胞的增殖;调节细胞周期相关蛋白 CDC2、CyclinB1 的表达使细胞周期阻滞^[22,45];调节细胞凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 的表达诱导凋亡发生^[22,45,47]。在动物模型上,荷叶碱可显著降低 CT26、SY5Y、A375、A549、U251 等裸鼠移植瘤的大小和质量^[22-23,46-47];改善由脱氧胆酸钠、乙醇、氨水诱导的胃炎大鼠中胃部的炎症环境、减轻病理损伤、抑制胃炎向胃癌的转化^[8]。进一步的研究表明,荷叶碱直接抗肿瘤的药理作用与促进轴蛋白 Axin 的表达诱导凋亡^[47]、抑制上皮间充质转化(EMT)及抑制 SOX2-AKT/STAT3-Slug 通路^[22]、PI3K/Akt 通路^[23]和 TLR4/NF- κ B 通路^[46]有关。另一方面,荷叶碱还可增加 PANC-1、BxPC-3 及 ASPC-1 人胰腺癌细胞和 PANC-1 接种的裸鼠肿瘤模型对传统抗癌药吉西他滨的敏感性^[48],改善紫杉醇、多烯紫杉醇、阿霉素、柔红霉素对人盲肠腺癌细胞 HCT-8、肺癌 A549 细胞及 A549 裸鼠的多药耐药状态^[49],其机制与激活 AMPK 介导的 3-羟基-3-甲羟戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)下调、促进 pYAP(Ser127)的表达、降低 ATP 酶活性、抑制 P 糖蛋白表达、调节 PI3K/AKT/ERK 通路、激活 Nrf2、HIF-1 α 有关。

2.3 对糖代谢的调节作用

在高脂饲料和链脲菌素诱导的小鼠糖尿病模型中^[50-51],荷叶碱可明显改善糖尿病小鼠的葡萄糖耐量能力,缓解胰岛素抵抗,提高胰岛素的敏感性,激活 PPAR α /PGC1 α 通路,上调模型动物肝组织中 IR、IRS1、Glut2 及 Glut4 mRNA 的表达。在细胞模型中,一方面荷叶碱可通过激活 AMPK 通路及 G 蛋白-PLC-PKC 通路,增加葡萄糖转位体 4 (GLUT4)的表达及向细胞膜上的转位,促进细胞对葡萄糖的摄取^[52-53]。另一方面,荷叶碱可直接促进胰岛素的分泌,其作用效果比格列本脲更强,但这种作用可被蛋白激酶 A(PKA)抑制剂 H89、蛋白激酶 C(PKC)抑制剂 Calphostin c、K-ATP 开放剂二氮

嗪和钙通道阻断剂尼莫地平所抑制或阻断。配体结合试验显示,荷叶碱不与格列本脲竞争磺酰脲受体,其促进胰岛素分泌的作用机制与关闭 ATP 依赖的 K⁺ 通道有关^[54]。

2.4 肾保护作用

在叶酸、果糖、次黄嘌呤、烟酸及氧嗪酸钾诱导的肾损伤或高尿酸血症动物模型中^[11,17,55],荷叶碱可明显降低血清中肌酐、尿素氮、尿酸含量,升高尿液中尿酸、肌酐含量;改善肾组织炎症病理状态;抑制肾组织中尿酸盐转运相关蛋白尿酸盐转运体 1 (URAT1)、葡萄糖转运体 9 (GLUT9)、TLR4、MyD88、NF- κ B、IkK β 、IkB α 、NLRP3、ASC、Caspase-1 p20 蛋白的表达,促进 ATP 结合转运蛋白 G 超家族成员 2(ABCG2)及有机阴离子及阳离子转运蛋白 1(OAT1、OCT1)表达;降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 水平。在果糖或尿酸诱导的 HK-2 人肾小管上皮细胞中^[17,55],荷叶碱亦可有效抑制 TLR4 及 IL-1 β 的表达和释放,抵抗由 RSL3 导致的细胞铁死亡^[56]。由此可知,荷叶碱可通过抑制 TLR4/NF- κ B 及 NLRP3 炎性小体通路减轻炎症反应同时拮抗细胞铁死亡,在减少血中尿酸盐含量的同时增加肾对尿酸盐的排泄,发挥肾保护作用。

2.5 对神经系统的影响

荷叶碱对中枢神经系统有明显的抑制作用^[57],其中枢作用与氯丙嗪相似^[58],可拮抗乙酰胆碱受体^[59-60]、多巴胺受体^[14,61]、5-HT₂ 受体^[14,62]、 α 1 肾上腺素受体^[62]。荷叶碱还可阻断神经递质与受体接触,如阻断 L-谷氨酸、L-天冬氨酸、DL-同型半胱氨酸甚至乙酰胆碱神经递质的作用,引起镇静并降低动物的自主活动次数^[63]。另外,荷叶碱还有明显的抗脑缺血作用,可显著提高脑中动脉栓塞模型(MCAO)大鼠的神经行为学评分,降低梗死体积及脑水肿率,下调脑组织中 RhoA/ROCK II 信号通路相关蛋白的表达,降低血清 IL-4、TNF- α 、IL-1 β 含量^[13,64]。细胞水平^[65]及血清代谢组学^[13]研究结果表明,荷叶碱的抗炎及抗脑缺血作用与激活 PPAR γ 受体,调节糖酵解与糖异生、调节鞘糖脂代谢、亚油酸代谢、不饱和脂肪酸的 β 氧化、能量代谢与三羧酸循环有关。

2.6 抗炎及抗氧化作用

荷叶碱可明显改善由 LPS 诱导的小鼠乳腺上皮细胞^[66]、BV2 小鼠小胶质细胞及 RAW264.7 巨噬细胞^[67-68]、果糖或尿酸诱导的 HK-2 细胞^[17,55],

小鼠乳腺炎^[66]、大鼠脑缺血^[13,64]、高脂血症等细胞或动物模型^[12,21,33,36,38]的炎症状态,降低细胞或组织中 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子的含量。深入的研究表明,荷叶碱的抗炎作用与激活 PPAR α 、PPAR γ 受体^[64,68],抑制 TLR4/NF- κ B^[66,68]、NLRP3 炎性小体通路^[17]有关。此外,荷叶碱还具有良好的抗氧化活性,除减轻高脂动物模型的氧化应激状态外^[21,36,38-39],对氧自由基也有明显的清除作用^[69-70],还可通过激活 miR-144/Nrf2/HO-1 通路,改善乙醇导致的细胞及小鼠肝氧化损伤^[71],抑制受损细胞中活性氧的产生,促进肝组织中 Nrf2、HO-1 基因和蛋白的表达,降低丙二醛(MDA)的含量,升高谷胱甘肽(GSH)含量及总抗氧化能力(T-AOC)。

2.7 对骨代谢的影响

在骨髓来源的巨噬细胞及去卵巢小鼠动物模型中,荷叶碱可抑制巨噬细胞向破骨细胞分化,减轻成熟破骨细胞介导的骨吸收,具有潜在的抑制骨流失作用^[72]。荷叶碱对骨代谢的调节与抑制多核破骨细胞生成,增加抗酒石酸酸性磷酸酶(Trap)阳性破骨细胞的相对数量,增加血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)分泌,进而促进 H 型血管新生,抑制组织蛋白酶 K(Cathepsin K)、MMP-9、MAPK 及 NF- κ B 的表达有关^[24,72]。

2.8 杀虫、抗菌及抗病毒作用

荷叶碱还具有良好的杀虫、抗菌及抗病毒作用,可杀灭短膜壳绦虫^[70],并通过拮抗 5-HT 受体抑制血吸虫幼虫及成虫的运动^[73];抑制马拉色菌的活性^[9],改善由马拉色菌引起的头屑过多。除此之外,荷叶碱还具有明显的抗人脊髓灰质炎病毒^[18]及抗艾滋病病毒作用^[19]。

2.9 其他药理作用

荷叶碱还可通过上调基质细胞衍生因子 1(SDF-1)/趋化因子受体 4(CXCR4)信号通路,促进人主动脉内皮细胞(HAEC)增殖^[74];阻滞非选择性阳离子通道、电压依赖的 L 型钙离子通道以扩张气管^[15];促进血管内皮细胞分泌一氧化氮、抑制细胞外钙离子内流及细胞内钙离子释放以舒张血管^[16];抑制细胞色素 P450 1A2 活性进而影响机体对药物的代谢功能^[75];激活囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR)氯通道^[76]和抑制黑色素生成等作用^[20]。

3 讨论

总结发现,荷叶碱在调节脂质代谢与糖代谢、抑制肿瘤生长、调节骨代谢、保护神经、舒张血管和气

管等方面均有良好的药理活性,机制涉及抗炎、抗氧化、干预细胞周期与凋亡、调节肠道菌群、作用于离子通道等,具有良好的开发前景。然而到目前为止,尚未见以荷叶碱为主要成分的创新产品上市。一方面,荷叶碱的体内药动学结果存在很大差异,如口服生物利用度结果从 $> 50\%$ 到 $< 10\%$ 均有报道^[26,28-29,77];在 Beagle 犬体内其药动学符合二室开放式模型^[78],而在 SD 大鼠体内则符合单室模型^[10]。另一方面,广泛的药理活性容易产生与治疗目的无关的副作用(又称为 A 型毒副作用)^[79],这对保证药物的安全性是一个重要的挑战,且目前尚未见其相关的毒理学报道。另外,由于荷叶碱溶解度差,口服利用率低,因此研制合适的剂型也是需要重点考虑的问题。

我国荷叶资源丰富,其原植物莲极易种植,但荷叶的整体利用率低,大部分任其干枯腐败。广泛的药理活性和丰富的荷叶资源为荷叶碱的深度开发提供了重要的理论和物质支撑。在荷叶碱的产业化进程中,如何根据药物的作用特点选择适合的临床适应症,同时更加深入地阐释其药理作用机制,系统全面地开展其体内的药动学和毒理学研究,制备适合的药物剂型,将是研发荷叶碱创新品种过程中需要重点关注的科学问题。

参考文献:

- [1] 孟诜. 食疗本草[M]. 尹海德, 评注. 北京: 中华书局, 2011: 71.
- [2] 朱怡, 顾联斌. 荷叶临床效用发微[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(6): 77-78.
- [3] 万勇, 林云华, 尹燕耀, 等. 荷叶降脂颗粒对脂肪肝影响的随机双盲对照临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 3030-3032.
- [4] 陈宇基, 何义华. 荷叶降脂汤联合穴位注射改善非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(10): 85-88.
- [5] 杨介智, 杨素友. 荷叶治疗牙痛 50 例[J]. 人民军医, 1983, 26(3): 74.
- [6] 赵以存. 中药荷叶丸治疗鼻出血 40 例临床观察[J]. 人民军医, 1961(7): 23.
- [7] 高原. 夏日荷叶食疗保健[J]. 园林, 1998(1): 45.
- [8] 远颖, 丁娜, 杨惠. 含荷叶保健食品的用药规律[J]. 中医药导报, 2020, 26(1): 61-65.
- [9] 李梢. 荷叶碱和荷叶提取物作为制备治疗萎缩性胃炎和/或阻断胃炎癌转化发生药物的应用: CN110393715A[P]. 2019-11-01.
- [10] 孙常磊, 朱丽平, 段朝辉, 等. 荷叶碱或含其的植物提取物的应用: CN102949299B[P]. 2013-03-06.
- [11] 赵珺睿, 任晓亮, 王萌. 荷叶药材中荷叶碱生物药剂学分类系统研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 511-519.
- [12] WANG LM, WANG P, TEKA T, et al. ¹H NMR and UH-PLC/Q-orbitrap-MS-based metabolomics combined with 16S rRNA gut microbiota analysis revealed the potential regulation

- mechanism of nuciferine in hyperuricemia rats[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(47): 14059-14070.
- [13] WU LL, CHEN C, LI YB, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based serum metabolomics reveals the anti-ischemic stroke mechanism of nuciferine in MCAO rats[J]. ACS Omega, 2020, 5(51): 33433-33444.
- [14] FARRELL MS, MCCORVY JD, HUANG XP, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of the alkaloid nuciferine[J]. PLoS ONE, 2016, 11(3): e0150602.
- [15] YANG X, YU MF, LEI J, et al. Nuciferinerelaxes tracheal rings via the blockade of VDLCC and NSCC channels[J]. Planta Med, 2018, 84(2): 83-90.
- [16] WANG XF, CHEANG WS, YANG HX, et al. Nuciferine relaxes rat mesenteric arteries through endothelium-dependent and -independent mechanisms[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(23): 5609-5618.
- [17] WANG MX, LIU YL, YANG Y, et al. Nuciferine restores potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 747: 59-70.
- [18] BOUSTIE J, STIGLIANI JL, MONTANHA J, et al. Antipoliavirus structure-activity relationships of some aporphine alkaloids[J]. J Nat Prod, 1998, 61(4): 480-484.
- [19] KASHIWADA Y, AOSHIMA A, IKESHIRO Y, et al. Anti-HIV benzyloquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera*, and structure-activity correlations with related alkaloids[J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(2): 443-448.
- [20] NAKAMURA S, NAKASHIMA S, TANABE G, et al. Alkaloid constituents from flower buds and leaves of sacred *Lotus (Nelumbo nucifera)*, Nymphaeaceae) with melanogenesis inhibitory activity in B16 melanoma cells[J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21(3): 779-787.
- [21] ZHANG DD, ZHANG JG, WU X, et al. Nuciferine downregulates Per-Arnt-Sim kinase expression during its alleviation of lipogenesis and inflammation on oleic acid-induced hepatic steatosis in HepG2 cells[J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 238.
- [22] LI ZZ, CHEN YD, AN TT, et al. Nuciferine inhibits the progression of glioblastoma by suppressing the SOX2-AKT/STAT3-Slug signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 139.
- [23] QI Q, LI R, LI HY, et al. Identification of the anti-tumor activity and mechanisms of nuciferine through a network pharmacology approach[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(7): 963-972.
- [24] KANG EJ, LEE SK, PARK KK, et al. Liensinine and nuciferine, bioactive components of *Nelumbo nucifera*, inhibit the growth of breast cancer cells and breast cancer-associated bone loss[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 1583185.
- [25] YE LH, HE XX, YOU C, et al. Pharmacokinetics of nuciferine and N-nornuciferine, two major alkaloids from *Nelumbo nucifera* leaves, in rat plasma and the brain[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 902.
- [26] GU SY, ZHU GH, WANG YZ, et al. A sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for pharmacokinetics and tissue distribution of nuciferine in rats[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014, 961: 20-28.
- [27] XU YY, BAO SH, TIAN WQ, et al. Tissue distribution model and pharmacokinetics of nuciferine based on UPLC-MS/MS and BP-ANN[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 17612-17622.
- [28] 谢水林, 王翌尧, 谭玉溪, 等. 荷叶碱在大鼠体内的绝对生物利用度研究[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(1): 17-19.
- [29] WANG FG, CAO J, HOU XQ, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, bioavailability, and excretion of nuciferine, an alkaloid from lotus, in rats by LC/MS/MS[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2018, 44(9): 1557-1562.
- [30] YE LH, XIAO BX, LIAO YH, et al. Metabolism profiles of nuciferine in rats using ultrafast liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(8): 1216-1222.
- [31] WU XL, WU MJ, CHEN XZ, et al. Metabolic profiling of nuciferine in rat urine, plasma, bile and feces after oral administration using ultra-high performance liquid chromatography-diode array detection-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 140: 71-80.
- [32] GAO H, ZHANG L, ZHU A, et al. Metabolic profiling of nuciferine *in vivo* and *in vitro*[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(48): 14135-14147.
- [33] 李时珍. 本草纲目: 下册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1899.
- [34] 熊万涛, 廖加抱, 杨智霞, 等. 荷叶碱对肥胖模型小鼠肠道菌群及慢性炎症的影响[J/OL]. 中国中药杂志, 2020. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20201207.401.
- [35] 谢斌. 一种制剂处方筛选评价方法的建立与荷叶碱对大鼠 3T3-L1 前脂肪细胞分化的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [36] 何冰, 高雁鸿, 孙华, 等. 荷叶碱对非酒精性脂肪肝模型小鼠肝组织中 SREBP 信号通路的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(3): 320-323.
- [37] GUO F, YANG X, LI X, et al. Nuciferine prevents hepatic steatosis and injury induced by a high-fat diet in hamsters[J]. PLoS ONE, 2013, 8(5): e63770.
- [38] YU Y, LU J, SUN L, et al. *Akkermansia muciniphila*: A potential novel mechanism of nuciferine to improve hyperlipidemia[J]. Biomedicine Pharmacother, 2021, 133: 111014.
- [39] CUI HT, LI YT, CAO M, et al. Untargeted metabolomic analysis of the effects and mechanism of nuciferine treatment on rats with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 858.
- [40] 张丽静, 艾耀伟, 王政强. 荷叶碱防治小鼠高脂血症作用及其机制[J]. 医药导报, 2015, 34(4): 440-444.
- [41] ZHOU YY, CHEN ZH, LIN QM, et al. Nuciferine reduced fat deposition by controlling triglyceride and cholesterol concentration in broiler chickens[J]. Poult Sci, 2020, 99(12): 7101-7108.
- [42] 韩晓, 吴成爱, 王伟, 等. 荷叶碱对 bel-7402 细胞胆固醇代谢的影响[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(9): 1628-1630.
- [43] 丁畅, 银萍, 赵奇, 等. 荷叶碱通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路促进自噬减少巨噬细胞泡沫化的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(7): 1230-1236.
- [44] 邹瑾, 赵真旺, 吴洁, 等. 荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达与胆固醇流出的影响及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 872-876, 924.
- [45] 李娜, 宋金春. 荷叶碱对人肝癌细胞株 HepG2 凋亡及其作用机制[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(12): 715-719, 726.
- [46] XU JX, YING AX, SHI TX. Nuciferine inhibits skin cutaneous melanoma cell growth by suppressing TLR4/NF- κ B signal

- ling[J]. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2020, 20(17): 2099-2105.
- [47] LIU W, YI DD, GUO JL, et al. Nuciferine, extracted from *Nelumbo nucifera* Gaertn, inhibits tumor-promoting effect of nicotine involving Wnt/ β -catenin signaling in non-small cell lung cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 165: 83-93.
- [48] ZHOU L, WANG QY, ZHANG H, et al. YAP inhibition by nuciferine via AMPK-mediated downregulation of HMGCR sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): E620.
- [49] LIU RM, XU P, CHEN Q, et al. A multiple-targets alkaloid nuciferine overcomes paclitaxel-induced drug resistance *in vitro* and *in vivo*[J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153342.
- [50] 蒲鹏, 张丽静, 雷森. 荷叶碱对胰岛素抵抗小鼠的干预研究[J]. *职业与健康*, 2015, 31(10): 1317-1320.
- [51] ZHANG C, DENG J, LIU D, et al. Nuciferine ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice through a PPAR α /PPAR γ coactivator-1 α pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(22): 4218-4228.
- [52] 宋冠军. 荷叶碱等几种植物降糖功能成分对 GLUT4 的作用机制[D]. 武汉: 中南民族大学, 2018.
- [53] MA C, LI G, HE Y, et al. Pronuciferine and nuciferine inhibit lipogenesis in 3T3-L1 adipocytes by activating the AMPK signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2015, 136: 120-125.
- [54] NGUYEN KH, TA TN, PHAM TH, et al. Nuciferine stimulates insulin secretion from beta cells-an *in vitro* comparison with glibenclamide[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 488-495.
- [55] WANG MX, ZHAO XJ, CHEN TY, et al. Nuciferine alleviates renal injury by inhibiting inflammatory responses in fructose-fed rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(42): 7899-7910.
- [56] LI DY, LIU B, FAN YM, et al. Nuciferine protects against folic acid-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(5): 1182-1199.
- [57] KUMARIHAMY M, LEON 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.
- [58] KETTENES-VAN DEN BOSCH JJ, SALEMINK CA, KHAN I. Biological activity of the alkaloids of *Papaver bracteatum* Lindl[J]. *J Ethnopharmacol*, 1981, 3(1): 21-38.
- [59] CURTIS DR, LODGE D, BORNSTEIN JC. Nuciferine and central glutamate receptors[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1979, 31(11): 795-797.
- [60] DAVIES J, POLC P. Effects of L-nuciferine on kainate, N-methyl-D-aspartate and acetylcholine excitation of cat spinal neurons[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1979, 31(3): 178-179.
- [61] BHATTACHARYA SK, BOSE R, GHOSH P, et al. Psychopharmacological studies on (—)-nuciferine and its Hofmann degradation product atherosperminine[J]. *Psychopharmacology*, 1978, 59(1): 29-33.
- [62] HENG HL, CHEE CF, CHIN SP, et al. Synthesis and evaluation of nuciferine and roemerine enantiomers as 5-HT₂ and α_1 receptor antagonists[J]. *Medchemcomm*, 2018, 9(3): 576-582.
- [63] MCLENNAN H, WHEAL HV. The specificity of action of three possible antagonists of amino acid-induced neuronal excitations[J]. *Neuropharmacology*, 1976, 15(11): 709-712.
- [64] 郝如彬. 基于 RhoA/ROCK II 信号通路探讨荷叶碱对脑缺血再灌注损伤保护的作用机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [65] ZHANG LN, GAO JH, TANG P, et al. Nuciferine inhibits LPS-induced inflammatory response in BV₂ cells by activating PPAR- γ [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 9-13.
- [66] CHEN X, ZHENG X, ZHANG M, et al. Nuciferine alleviates LPS-induced mastitis in mice via suppressing the TLR4-NF- κ B signaling pathway[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(11/12): 903-911.
- [67] WU HC, YANG YP, GUO S, et al. Nuciferine ameliorates inflammatory responses by inhibiting the TLR4-mediated pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 939.
- [68] ZHANG C, DENG JJ, LIU D, et al. Nuciferine inhibits proinflammatory cytokines via the PPARs in LPS-induced RAW264.7 cells[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2723.
- [69] LIU CM, KAO CL, WU HM, et al. Antioxidant and anticancer aporphine alkaloids from the leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. cv. *Rosa-plena*[J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 17829-17838.
- [70] LIN RJ, WU MH, MA YH, et al. Anthelmintic activities of aporphine from *Nelumbo nucifera* Gaertn. cv. *Rosa-plena* against *Hymenolepis nana*[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 3624-3639.
- [71] SHU GW, QIU YH, HAO J, et al. Nuciferine alleviates acute alcohol-induced liver injury in mice: Roles of suppressing hepatic oxidative stress and inflammation via modulating miR-144/Nrf2/HO-1 cascade[J]. *J Funct Foods*, 2019, 58: 105-113.
- [72] SONG C, CAO J, LEI Y, et al. Nuciferine prevents bone loss by disrupting multinucleated osteoclast formation and promoting type H vessel formation[J]. *Faseb J*, 2020, 34(3): 4798-4811.
- [73] CHAN JD, ACHARYA S, DAY TA, et al. Pharmacological profiling an abundantly expressed schistosome serotonergic GPCR identifies nuciferine as a potent antagonist[J]. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 2016, 6(3): 364-370.
- [74] 陈云宪, 唐良秋, 梁家荣, 等. 荷叶碱通过上调 SDF-1/CXCR4 信号通路促进人主动脉内皮细胞增殖[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(11): 981-985.
- [75] HU L, XU W, ZHANG X, et al. *In-vitro* and *in-vivo* evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with nuciferine[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(5): 658-662.
- [76] 林森, 侯曙光, 金伶伶, 等. 荷叶碱对野生型和突变型囊性纤维化跨膜电导调节因子氯离子通道的激活作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(2): 138-143.
- [77] 何晓曦. 荷叶生物碱的分析及其体内药代动力学研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2012.
- [78] 王玉霞, 刘斌, 石任兵, 等. RP-HPLC 法测定 Beagle 犬血浆中荷叶碱的浓度及药动学研究[J]. *药物分析杂志*, 2008, 28(9): 1418-1421.
- [79] 刘海龙, 王江, 林岱宗, 等. 先导化合物结构优化策略(二): 结构修饰降低潜在毒性[J]. *药学报*, 2014, 49(1): 1-15.