

Research Progress in Pharmacological Effects of Cytisine

Yubin Ji¹, Xiaolu Zhang¹, Yang Liu², Silun Yang¹, Yingjie Liu^{1*}

¹Center of Research and Development on Life Sciences and Environmental Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin Heilongjiang

²Center of Static Distribution, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang
Email: 58245451@qq.com, *lyj850527@163.com

Received: Oct. 12th, 2018; accepted: Oct. 29th, 2018; published: Nov. 6th, 2018

Abstract

Based on the reports of studies on cytisine in China and abroad in recent years, the research progress on the pharmacological effects and pharmacokinetics of cytisine are summarized. Cytisine has the pharmacological effects on smoking cessation, enhancing myocardial contractility, stimulating respiration, enhancing locomotor activity, improving cognitive function, anti-depression, analgesic, anti-tumor and so on. It is a drug with great application value and broad development prospects.

Keywords

Cytisine, Pharmacological Effects, Pharmacokinetics

金雀花碱药理作用研究进展

季宇彬¹, 张晓璐¹, 刘洋², 杨斯伦¹, 刘颖杰^{1*}

¹哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨

²哈尔滨医科大学附属第二医院静配中心, 黑龙江 哈尔滨

Email: 58245451@qq.com, *lyj850527@163.com

收稿日期: 2018年10月12日; 录用日期: 2018年10月29日; 发布日期: 2018年11月6日

摘要

以近年来国内外研究金雀花碱的报道为基础, 对金雀花碱的药理作用及药代动力学研究进展进行综述。

*通讯作者。

金雀花碱具有戒烟、增强心肌收缩力、兴奋呼吸、增强运动能力、改善认知功能、抗抑郁、镇痛、抗肿瘤等药理作用，是一种极具应用价值的药物，具有广阔的发展前景。

关键词

金雀花碱，药理作用，药代动力学

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

金雀花碱(Cytisine)，化学名：(1R,5S)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-8H-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one，分子式为 $C_{11}H_{14}N_2O$ ，金雀花碱于 1865 年由 Husemann 和 Marme 首次从金雀儿属金链花中分离出来，经常累积在种子中，多分布于豆科槐属、野决明属或小檗科植物如金雀花(*Cytisus scoparius*)、苦豆子(*Sophora alopecuroides*)、苦参(*Sophora flavescens*)、披针叶黄华(*Thermopsis lanceolata*)、小叶野决明(*Thermopsis chinensis*) 等中[1]。虽然它在 19 世纪中叶被首次分离，但它的结构在 1932 年才确定，其绝对构型在近三十年后才被证实。尽管金雀花碱骨架传统上是从吡啶酮氮原子开始编号的，但一些作者倾向于使用 IUPAC 提出的系统编号(图 1)。

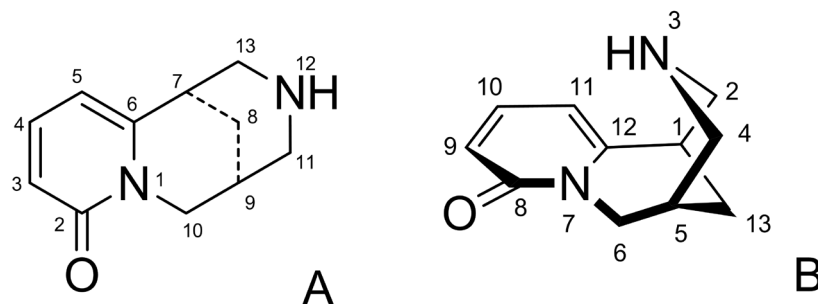


Figure 1. (A) Traditional numbering of (-)-cytisine; (B) IUPAC numbering of (-)-cytisine
图 1. (A) 金雀花碱传统编号; (B) 金雀花碱 IUPAC 系统编号

千年以前美国的印第安人就把它当作传统药物用于催吐和导泻[2]。在欧洲被用作呼吸兴奋剂，利尿剂或杀虫剂[3]。在第二次世界大战期间金链花的叶子被当作烟草的替代品。在 20 世纪 90 年代末，有关金雀花碱的化学研究还未发展起来，对它重新感兴趣是因为进行了生物学特性的鉴定，金雀花碱被证明与烟碱型乙酰胆碱受体的 $\alpha 4\beta 2$ 亚型具有高度亲和力，是低非特异性的部分激动剂[4]。以前金雀花碱常常用于放射性配体的研究，直到现在才对它进行烟碱神经传递的研究，由于药理学、生理学等方面的发展，这些配体用于治疗神经性疾病已经被认可。此外，nAChRs 的 $\alpha 4\beta 2$ 亚型已被鉴定为参与抗伤害感受效应和作为激动剂可以控制阿片类耐药性疼痛，在此研究背景下金雀花碱可以作为开发新分子的主要候选药物，辉瑞公司的伐尼克兰[5]是第一个研究成功的例子，因此近 30 年来在这一领域研究所获得的成果具有重要意义。虽然一般从供应商处可得，但金雀花碱目前仍然是一种昂贵的化学药物。最近，已经有对金雀花碱有效和可重复的提取方法，容易以低成本获得[6]。近年发现金雀花碱的结构改变还可以引导

nAChRs 药物上的发展[7], 我们课题小组正研究金雀花碱的结构修饰并进一步探讨其药理活性。本篇就金雀花碱药理作用的研究进展进行系统综述。

2. 药理作用研究

2.1. 毒性

金雀花是非常著名的毒性植物, 毒性随物种、植物的部位和植物的年龄而有所不同。在以前认为毒性影响与金雀花碱有关[8], 后来归因于它的激动剂与 nAChRs 的相互作用。金雀花碱中毒的常见症状是胃肠道刺激。摄入后 45 分钟至 4 小时胃肠开始不适和呕吐。中枢神经系统的影响包括嗜睡、虚弱、失去协调、肌肉束缚、癫痫、昏迷和散瞳。一些抗胆碱能作用如尿潴留也可能出现, 尼古丁中毒也观察到呼吸衰竭的症状。死亡通常是由于继发于肌肉麻痹的呼吸衰竭。

给大鼠皮下注射尼古丁和金雀花碱, 5 分钟后大脑含量比较结果为金雀花碱为 0.17 nmol/g, 尼古丁为 2.2 nmol/g, 该结果研究表明, 相比于尼古丁, 金雀花碱进入大脑含量相对较少。科学家也用数据解释了金雀花碱的低血脑屏障渗透($\log P_{\text{cytisine}} = -0.94$; $\log P_{\text{nicotine}} = 1.2$), 那么此结果也让人产生假设, 金雀花碱是否可以像伐尼克兰一样作为一种戒烟产品。

与金雀花碱相比, N-甲基金雀花碱氢碘酸盐毒性较小, 而 N-二甲基金雀花碱碘化铵盐几乎没有活性。金雀花碱及其甲基衍生物是有活性的。金雀花碱 $pK_a = 7.8$, N-甲基金雀花碱 $pK_a = 7.04$, 数据显示金雀花碱具有更强的活性[9]。

2.2. 烟碱受体结合

烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)属于配体门控离子通道家族。它分为骨骼神经肌肉接头处发现的肌肉型受体和在中枢神经系统与外周神经系统中发现的神经元受体, 但也在非神经元组织中。神经元 nAChRs 对神经递质释放、突触效能和神经元功能具有调节作用。已经发现共存在 17 种不同的 nAChR 亚基, 烟碱受体是这些亚单位以不同的组合方式形成的五聚体。异聚体($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃、($\alpha 3$)₂($\beta 4$)₃ 和同聚体($\alpha 7$)₅ 是脑中最重要亚基, 它们被命名为 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 和 $\alpha 7$ 。亚基数量大和这些亚基的各种组合使得特异性调节剂的设计变得困难, 其中一些亚基在脑中的丰度低, 以及缺乏选择性配体研究 nAChRs 在生理和病理条件下的作用。

1) nAChRs 配体——金雀花碱

金雀花碱与脑膜的结合特征自 1980 年以来已被广泛研究。大鼠脑中金雀花碱 nAChRs 的解离常数(KD)小于 1 nM, 在大鼠大脑皮层中金雀花碱结合位点的密度类似于用其他烟碱胆碱能受体激动剂配体标记的位点的密度, 但是金雀花碱的亲合力较高。结论得出金雀花碱是成为神经元 nAChRs 定量的关键配体, 并表明用正电子发射放射性核素适当标记的金雀花碱衍生物可能有助于研究人中枢神经系统发射断层扫描(PET)中的烟碱神经传递[10]。

2) 戒烟作用

金雀花碱是 $\alpha 4\beta 2$ 亚单位的有效和竞争性的部分激动剂, 该受体与尼古丁依赖有关, 是部分戒烟制剂的作用靶点。有研究表明, 以金雀花碱的酒石酸盐为主要成分的戒烟制剂的一年期戒烟有效率可达 22%。而在 $\alpha 7$ 时, 它作为具有较低效应的完全激动剂, 其生理和行为影响是复杂的, 并且与尼古丁不同[11]。金雀花碱对心血管系统具有较弱的外周作用, 其比尼古丁具有更高的活性和低的口服毒性, 使得金雀花碱成为替代尼古丁的天然戒烟药。比较在卵母细胞(雌性配子母细胞)中表达的人 $\alpha 4\beta 2$ 亚型的尼古丁、伐尼克兰和金雀花碱的激动剂效应, 与尼古丁或伐尼克兰相比, 金雀花碱的较低效应与以前的观察结果一致。药代动力学数据和人稳态脑浓度的预测显示, 伐尼克兰(32~131 nM)的浓度比金雀花碱(2~10 nM)高得

多, 这种差异不仅仅来自于金雀花碱在大脑中的渗透能力差, 也可能是由于一种活跃的非 P-糖蛋白脑外排机制。在野生型(FVB/N)和 P-糖蛋白缺陷型小鼠中经口注射金雀花碱后 2 小时的脑浓度分别为 0.11 nmol/g 和 0.19 nmol/g, 这些值与先前在大鼠中的研究相比较, 表明尽管金雀花碱的体外效力高, 其脑浓度不足以影响 $\alpha 4\beta 2$ 亚型的 nAChRs。

3) 金雀花碱异构体

金雀花碱的非天然对映异构体在 2006 年合成。其在 $\alpha 4\beta 2$ 亚型的 nAChRs 上的亲和力比金雀花碱的亲和力低于 260 倍以上。值得注意的是金雀花碱对映异构体这种亲和力之间的差异要高于尼古丁对映异构体, (R)-尼古丁的亲和力比(S)-尼古丁低仅 10 倍[12]。关于金雀花碱异构体除此以外没有其他生物学活性的相关报道了。

2.3. 增强心肌收缩力

姚秀娟等人的离体豚鼠实验结果表明, 金雀花碱可有效增强心脏乳头肌收缩力, 提高由肾上腺素诱发的乳头肌自律性, 对其功能性不应期和兴奋性无影响, 同时使豚鼠右心房心率加快[13]。

2.4. 兴奋呼吸作用

金雀花碱能反射性的兴奋呼吸, 对麻醉猫股静脉注射金雀花碱 0.02 mg/kg 或 1.5 mg/只, 均出现强烈的兴奋呼吸作用并且心跳加快, 血压急剧上升, 随后呼吸兴奋作用消失而恢复正常[14]。实验证明, 金雀花碱 0.06 mg/kg 的兴奋呼吸作用不仅大大强于同剂量的山梗菜碱, 并较 5 倍(0.3 mg/kg)的山梗菜碱稍强。其衍生物甲基金雀花碱作用与金雀花碱相似, 但相比较弱。

2.5. 抗抑郁作用

研究表明金雀花碱是 $\alpha 4\beta 2$ 烟碱受体的部分激动剂, 在慢性应激动物中具有抗抑郁作用。实验以小鼠为模型, 结果证明小鼠经过 5 周的不可预测慢性轻度应激表现出明显的抑郁行为, 如尾部悬吊实验和强迫游泳实验中运动能力降低和不动时间延长。金雀花碱(1 mg/kg)可减轻慢性应激小鼠的抑郁样行为[15]。

2.6. 多巴胺神经传递

Ferger 小组[16]在 1998 年证明, 金雀花碱可以诱导体外羟基自由基的产生。使用铁的络合物可以抑制芬顿反应或去除形成的羟基自由基。此外, 小鼠的体内实验表明, 金雀花碱部分阻止了 MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)诱导的纹状体多巴胺浓度的降低。他们得出结论, 金雀花碱可用于治疗帕金森病, 其中螯合铁可以预防神经元细胞死亡。最近, Abin-Carriquiry 小组[17]证明了金雀花碱通过微透析在体内能诱导多巴胺释放, 以及其能在黑质中减少注射 3,4-二羟基苯乙酸引起的纹状体多巴胺耗竭。通过这种保护作用, 金雀花碱可以成为烟碱受体介导的中枢神经系统可塑性的先导化合物。

2.7. 增强运动能力

尼古丁和其他 nAChRs 受体激动剂能够增强运动能力, 并且通过反复测试, 尼古丁的运动激活作用变得更加明显。通过实验证明金雀花碱对腹侧被盖区给药也能增强大鼠的运动能力, 这可能是腹侧被盖区中的底物介导了全身给予尼古丁、金雀花碱和其他 nAChRs 激动剂相关的运动激活作用[18]。

2.8. 改善认知功能

流行病学研究发现吸烟、帕金森病和阿尔茨海默病的发病率呈现负相关性。尼古丁能够增强认知功能, 并且被认为能够治疗阿尔茨海默病。那么科学家们猜测是否金雀花碱能够模仿尼古丁来治疗这些疾

病。动物实验的结论是金雀花碱能够改善记忆力，其效果与尼古丁相当。注射多巴胺受体拮抗剂(D1/D2)氟哌噻吨对记忆力不产生影响，但预给药氟哌噻吨，金雀花碱改善记忆力的作用被阻断，这种结果显示多巴胺的释放可能影响金雀花碱的改善认知功能[19]。

2.9. 药物辨别

药物辨别实验是一种研究药物辨别刺激性质的行为药理学实验方法。通过比较金雀花碱和尼古丁辨别刺激效应来研究金雀花碱的行为效应，实验结果表明，尽管金雀花碱能够有效地抑制鼠脑受体中氟化尼古丁的结合，但金雀花碱在产生类似尼古丁的行为效应时效应较低。这个研究结果说明金雀花碱的刺激是通过部分 nAChRs 的受体亚型，另一方面金雀花碱的低辨别刺激效应归因于它的脂溶性低和进入大脑的速度慢[20]。

2.10. 镇痛作用

尼古丁的镇痛作用在动物模型(如小鼠甩尾实验、热板实验)中已得到充分证实，金雀花碱和其他 nAChRs 激动剂也显示出不同程度的镇痛作用。在热板动物模型中的镇痛作用顺序为 epibatidine (一种具有强镇痛活性的烟碱受体激动剂) > 金雀花碱 > 尼古丁，这种差异与 nAChRs 亚型选择性有关[21]。

2.11. 抗肿瘤作用

金雀花碱在体外有抗肿瘤作用，能够诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡，且具有剂量依赖性。金雀花碱能通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡，线粒体内膜通透性增加使线粒体基质膨胀，外膜破裂，释放出细胞色素 C (Cytochrome C)。Cytochrome C 从线粒体释放到细胞质后导致 caspase-3 的激活并诱导细胞凋亡 [22]。

2.12. 其它作用

临床上静脉或肌肉注射 0.15%的金雀花碱水溶液，用以抢救因手术和各种创伤引起的反射性呼吸暂停、休克或新生儿窒息以及抗心率失常等。研究表明，该类生物碱还具有抗微生物感染、抗溃疡、抗炎、升高白细胞等多方面的药理作用[23]。

3. 药代动力学研究

1) 吸收

在小鼠静脉注射或口服氟化金雀花碱剂量为 2 mg/kg 后，研究金雀花碱的药代动力学。口服后 2 小时达到最大血浆浓度，吸收率约为 42%，计算静脉给药后的血浆半衰期为 200 分钟。金雀花碱很容易通过口腔粘膜吸收，吸收指数为 4.2，肠道吸收良好。

在家兔经皮给药的药代动力学实验研究中，金雀花碱显示了在 4 天的时间内控制药物摄入的可能性。兔子静脉注射分两个阶段达到稳定的状态，第一个阶段持续了 24 个小时，第二个阶段是在接下来的三天，结果表明，药物吸收率和血浆浓度第一个阶段是第二个阶段的两倍[24]。

2) 分布

在大鼠的药代动力学研究中，研究金雀花碱在不同器官和组织中的分布。口服或静脉注射后，胆汁、肝脏、肾上腺和肾脏中均能检测到最高浓度的金雀花碱。采用高效液相色谱法(HPLC)测定金雀花碱、尼古丁和洛贝林的血浆和脑浓度[25]。脑/血浆浓度比值的顺序是洛贝林 > 尼古丁 > 金雀花碱，与反相高效液相色谱法(RP-HPLC)测定的化合物的亲脂性成正比。

3) 代谢和消除

金雀花碱是经肾脏快速被消除的药物。静脉注射 32%的金雀花碱和口服给药 18%的金雀花碱在 24 小时内排泄到尿液中[26]。

到目前为止, 金雀花碱未做过人类的药代动力学研究, 这需要非常严格的药代动力学以及药效学研究方案。金雀花碱的药代动力学研究需要针对特殊人群, 比如肾功能不全的老人和儿童。并且, 在人们正常状态和吸烟状态下的药代动力学研究应该也有区分。关于药物代谢对肝 P450 酶的潜在影响也应该进行研究。

4. 总结和展望

综上所述, 金雀花碱具有戒烟、增强心肌收缩力、兴奋呼吸、增强运动能力、改善认知功能、抗抑郁、抗肿瘤等药理作用。金雀花碱所属的喹诺里西啶类生物碱生物活性多样, 具有很高的研究价值。相信随着科学方法的不断成熟, 金雀花碱将有更多、更深的药理学及临床应用研究。金雀花碱的抗癌作用研究较少, 且其抗肿瘤活性相对较弱, 我们课题组主要研究结构修饰后金雀花碱的抗肿瘤作用, 以期找到抗肿瘤作用更强的金雀花碱衍生物。

基金项目

黑龙江省教育厅青年创新人才(UNPYSCT-2016181); 哈尔滨商业大学青年创新人才(2016QN056)。

参考文献

- [1] 周军辉, 李静, 王答祺, 等. 披针叶黄华种子中金雀花碱的定性和定量分析[J]. 中草药, 2010, 41(7): 1184-1186.
- [2] Tutka, P. and Zatoński, W. (2006) Cytisine for the Treatment of Nicotine Addiction: From a Molecule to Therapeutic Efficacy. *Pharmacological Reports*, **58**, 777-798 and References Therein.
- [3] Liu, L., Alam, M.S., Hirata, K., Matsuda, K. and Ozoe, Y. (2008) Actions of Quinolizidine Alkaloids on *Periplaneta Americana* Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Pest Management Science*, **64**, 1222-1228. <https://doi.org/10.1002/ps.1622>
- [4] Coe, J.W. (2000) Total Synthesis of (+/-)-Cytisine via the Intramolecular Heck Cyclization of Activated N-Alkyl Glutarimides. *Organic Letters*, **2**, 4205-4208. <https://doi.org/10.1021/ol006765t>
- [5] Coe, J.W., Rollema, H. and O'Neill, B.T. (2009) Chapter 4 Case History: Chantix™/Champix™ (Varenicline Tartrate), A Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist as a Smoking Cessation Aid. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **44**, 71-101. [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(09\)04404-2](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(09)04404-2)
- [6] Marriere, E., Rouden, J., Tadino, V. and Lasne, M.C. (2000) Synthesis of Analogues of (-)-Cytisine for *In Vivo* Studies of Nicotinic Receptors Using Positron Emission Tomography. *Organic Letters*, **2**, 1121-1124. <https://doi.org/10.1021/ol005685m>
- [7] Pérez, E.G., Méndez-Gálvez, C. and Cassels, B.K. (2012) Cytisine: A Natural Product Lead for the Development of Drugs Acting at Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Natural Product Reports*, **29**, 555. <https://doi.org/10.1039/c2np00100d>
- [8] Schep, L.J., Slaughter, R.J. and Beasley, D.M.G. (2009) Nicotinic Plant Poisoning. *Clinical Toxicology*, **47**, 771-781. <https://doi.org/10.1080/15563650903252186>
- [9] Rollema, H., Shrikhande, A., Ward, K.M., et al. (2010) Pre-Clinical Properties of the $\alpha_4\beta_2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonists Varenicline, Cytisine and Dianicline Translate to Clinical Efficacy for Nicotine Dependence. *British Journal of Pharmacology*, **160**, 334-345. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x>
- [10] Gundisch, D. (2000) Nicotinic Acetylcholine Receptors and Imaging. *Current Pharmaceutical Design*, **6**, 1143-1157. <https://doi.org/10.2174/1381612003399879>
- [11] Chandler, C.J. and Stolerman, I.P. (1997) Discriminative Stimulus Properties of the Nicotinic Agonist Cytisine. *Psychopharmacology*, **129**, 257-264. <https://doi.org/10.1007/s002130050188>
- [12] Pogocki, D., Ruman, T., Danilczuk, M., et al. (2007) Application of Nicotine Enantiomers, Derivatives and Analogues in Therapy of Neurodegenerative Disorders. *European Journal of Pharmacology*, **563**, 18-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.02.038>
- [13] 姚秀娟, 李锐松. 野靛碱对离体豚鼠乳头肌的作用[J]. 第四军医大学学报, 1986, 7(1): 39-41.

- [14] 王秀坤, 李家实, 闫玉凝. 槐属羽扇豆类生物碱及其药理作用研究概况[J]. 现代药物与临床, 1996(1): 9-14.
- [15] Han, J., Wang, D.-S., Liu, S.-B. and Zhao, M.-G. (2016) Cytisine, a Partial Agonist of $\alpha_4\beta_2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors, Reduced Unpredictable Chronic Mild Stress-Induced Depression-Like Behaviors. *Biomolecules & Therapeutics*, **24**, 291-297. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.113>
- [16] Ferger, B., Spratt, C., Teismann, P., et al. (1998) Effects of Cytisine on Hydroxyl Radicals *In Vitro* and MPTP-Induced Dopamine Depletion *In Vivo*. *European Journal of Pharmacology*, **360**, 155-163. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00696-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00696-7)
- [17] Abin-Carriquiry, J.A., Costa, G., Urbanavicius, J., et al. (2008) *In Vivo* Modulation of Dopaminergic Nigrostriatal Pathways by Cytisine Derivatives: Implications for Parkinson's Disease. *European Journal of Pharmacology*, **589**, 80-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.05.013>
- [18] Museo, E. and Wise, R.A. (1995) Cytisine-Induced Behavioral Activation: Delineation of Neuroanatomical Locus of Action. *Brain Research*, **670**, 257-263. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01286-Q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01286-Q)
- [19] Brioni, J.D. and Arneric, S.P. (1993) Nicotinic Receptor Agonists Facilitate Retention of Avoidance Training: Participation of Dopaminergic Mechanisms. *Behavioral & Neural Biology*, **59**, 57-62. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(93\)91159-K](https://doi.org/10.1016/0163-1047(93)91159-K)
- [20] Sloan, J.W., Martin, W.R., Bostwick, M., et al. (1988) The Comparative Binding Characteristics of Nicotinic Ligands and Their Pharmacology. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **30**, 255-267. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(88\)90454-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(88)90454-6)
- [21] Decker, M.W., Brioni, J.D., Bannon, A.W. and Arneric, S.P. (1995) Diversity of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: Lessons from Behavior and Implications for CNS Therapeutics. *Life Sciences*, **56**, 545-570. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)00488-E](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00488-E)
- [22] Yu, L., Jiang, B., Chen, Z., et al. (2018) Cytisine Induces Endoplasmic Reticulum Stress Caused by Calcium Overload in HepG2 Cells. *Oncology*, **39**, 1475-1484.
- [23] 黎萍, 杨敏丽. 披针叶黄华中金雀花碱类生物碱的提取工艺[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(1): 7-8.
- [24] Sariiev, A.K., Zherdev, V.P., Sologova, S.S., et al. (1999) Cytisine Pharmacokinetics When Used in a Transdermal Therapeutic System in Rabbits. *Ekspiermental'naia i Klinicheskaia Farmakologija*, **62**, 59-61. (In Russian)
- [25] Reavill, C., Walther, B., Stoleran, I.P., et al. (1990) Behavioural and Pharmacokinetic Studies on Nicotine, Cytisine and Lobeline. *Neuropharmacology*, **29**, 619-624. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(90\)90022-J](https://doi.org/10.1016/0028-3908(90)90022-J)
- [26] Klöcking, H.P., Richter, M. and Damm, G. (1980) Pharmacokinetic Studies with 3H-Cytisine. *Archives of Toxicology Supplement*, **4**, 312-314. https://doi.org/10.1007/978-3-642-67729-8_63

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2331-8287, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjmce@hanspub.org