

# 荷叶生物碱的研究进展

曹天<sup>1\*</sup>, 闫军<sup>2#</sup>, 康君<sup>3</sup>, 卫雅琪<sup>1</sup>, 张冬<sup>4</sup>, 曹沐箏<sup>1</sup>, 李枫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>北京清华长庚医院肝胆胰中心, 北京

<sup>3</sup>天津大学生命科学学院, 天津

<sup>4</sup>蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2022年8月21日; 录用日期: 2022年9月15日; 发布日期: 2022年9月23日

## 摘要

荷叶碱是一种从睡莲科植物莲(*Nelumbo nucifera Gaertn*)中提取的一种阿朴啡类生物碱, 近年的药理研究表明, 其具有降脂、降糖、抗炎抑菌、抗动脉粥样硬化、抗病毒、抗肿瘤等多种药理作用。且毒性低, 不良反应少, 拥有广阔的开发前景, 是近年来药物研究的热点之一。现综述荷叶生物碱药理研究进展, 希望为其临床应用及进一步研究提供新思路。

## 关键词

荷叶碱, 药理作用, 作用机制

# Research Progress of Alkaloids from Lotus Leaves

Tian Cao<sup>1\*</sup>, Jun Yan<sup>2#</sup>, Jun Kang<sup>3</sup>, Yaqi Wei<sup>1</sup>, Dong Zhang<sup>4</sup>, Muzheng Cao<sup>1</sup>, Feng Li<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Hepatobiliary and Pancreatic Center, Beijing Qinghua Changgeng Hospital, Beijing

<sup>3</sup>College of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin

<sup>4</sup>Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

Received: Aug. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Sep. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

Lotus leaf alkaloid is an aporphine alkaloid extracted from lotus in the family of Nymphaeaceae.

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 曹天, 闫军, 康君, 卫雅琪, 张冬, 曹沐箏, 李枫. 荷叶生物碱的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8720-8725. DOI: 10.12677/acm.2022.1291258

Recent pharmacological studies have shown that it has many pharmacological effects, such as lipid-lowering, hypoglycemic, anti-inflammatory and bacteriostatic, anti atherosclerosis, anti-virus, anti-tumor and so on. With low toxicity and less adverse reactions, it has broad development prospects and is one of the hotspots of drug research in recent years. This paper reviews the pharmacological research progress of lotus leaf alkaloids, hoping to provide new ideas for its clinical application and further research.

## Keywords

Nuciferine, Pharmacological Activity, Mechanism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

荷叶, 即莲(属于睡莲科莲属植物)的叶片[1], 兼具药、食价值, 湖南、江苏、浙江等区域为其主产地。基于《本草纲目》的相关描述可知, 荷叶的作用包括“令人瘦劣”、“发痘疮”、“生发元气”、“消肿痛”、“稗助脾胃”、“散淤血”与“涩精浊”。现代临床研究表明: 荷叶的功效包括降脂减肥、抗敏、抗氧化、抗病毒、抗衰老、抑菌、抑制脂肪肝等[2]。原国家卫生部早于 2002 年就把其写入“药食同源”名单内, 不管在食用方面, 还是在药用方面, 其应用率皆很高。荷叶内含复杂的化学成分, 荷叶碱提取自荷叶, 为一类阿朴啡类生物碱, 是荷叶所含的一类主要有效物质[3] [4], 这些年, 日渐重视荷叶碱的药理活性研究。笔者系统总结了荷叶碱的药理活性与机制, 通过查阅荷叶碱药理作用及机制的相关文献, 对全球报道的荷叶碱可能具备的药理活性与其作用机制开展归纳总结, 同时展望其今后可能性的发展趋势。

## 2. 荷叶碱的化学成分

荷叶碱研究起自 19 世纪。从福田真雄等学者自荷叶内提取到荷叶碱(Nuciferine)、莲碱(Roemerine)、O-去甲基荷叶碱(O-Nornuciferine)这 3 个单体成分开始, 截止当前已自荷叶内提取得到大量生物碱类化合物。基于荷叶生物碱的结构特征, 基本划分成下述 4 类: ① 单苄基异喹啉类。诸如衡州乌药碱、亚美罂粟碱、O-去甲基衡州乌药碱、N-甲基异衡州乌药碱等; ② 阿朴啡类。诸如荷叶碱、N-去甲基荷叶碱、N-去甲基亚美罂粟碱、O-去甲基荷叶碱、莲碱等; ③ 去氢阿朴啡类。诸如去氢莲碱、去氢荷叶碱等等; ④ 氧化阿朴啡类。诸如鹅掌楸碱等。

## 3. 荷叶碱的药理作用

### 3.1. 降脂减肥

一直以来, 人们都肯定荷叶所含生物碱类物质具降脂减肥作用。对其功效, 《秘传证治要诀》(著者为明朝戴元礼)曾提及“令人瘦劣”。经现代实验也证实, 荷叶可使血脂含量大幅下降, 抑制体质量增长, 并对心脑血管疾病具预防作用, 包括动脉粥样硬化、高血糖与高血脂等[5]。范婷婷等学者[6]对荷叶碱的降脂减肥活性开展体内、体外试验研究发现, 荷叶碱可以使高脂血症大鼠的体质量、动脉粥样系数、血清总胆固醇水平、谷丙转氨酶活性、血清甘油三酯水平、谷草转氨酶活性、低密度脂蛋白胆固醇水平皆

大幅下降,使高密度脂蛋白胆固醇/血清总胆固醇的比值提高;荷叶总生物碱可使脂肪酶活性减弱,呈现为非竞争性抑制。由于荷叶碱低廉的价格,较高的安全性及适应性,荷叶碱在临床应用领域可能具备广阔前景。

### 3.2. 抗动脉粥样硬化作用

实验证实,荷叶对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)具抵抗作用,对血管内皮具保护,同时具备调控心律失常等功能。张社兵等学者[7]对荷叶水提取物影响氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)表达单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和血管细胞黏附分子1(VCAM-1)的状况展开分析,结果显示,荷叶水提取物可使Ox-LDL参与的HUVECs表达VCAM-1与MCP-1下调,可能经由此作用效应释放潜在抗AS功能。丁畅等学者[8]分析荷叶碱对泡沫细胞产生的影响,并对其分子机制展开剖析。结果显示,荷叶碱可能经由削弱磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路,对自噬施以有效促进,导致细胞内脂质积聚受抑,泡沫细胞生成量从而下降。况军等[9]经由探究荷叶碱对小鼠AS血管炎症与其基质金属蛋白酶的影响来揭示其抗AS活性。结果显示,荷叶碱可以使血脂异常与血清炎症减轻,同时削弱血管壁炎症,此机制和调控核因子激活的B细胞的 $\kappa$ -轻链增强信号通路可能相关;此外,荷叶碱可能经由对基因金属蛋白酶-2、9与组织金属蛋白酶抑制剂-2施以调节,来对AS的形成进行施以影响。

### 3.3. 降糖作用

国际糖尿病联盟发布的全球糖尿病地图(第9版)表明[10],世界范围内,2019年20岁至79岁糖尿病病人的数量为4.63亿,2045年预估7亿患者,世界范围内11.3%的死亡同糖尿病与其并发症相关。蒲鹏等[11]经由探究荷叶碱对饮食所致的胰岛素抵抗小鼠模型的影响与其影响机制,证实,荷叶碱可使葡萄糖转位体4(GLUT4)、胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数、葡萄糖转位体2与胰岛素受体抵抗1于肝组织内的mRNA表达上调,糖代谢由此获得改善,使胰岛素(INS)敏感度提升,使高胰岛素血症、高血糖与肥胖的发生受抑,减轻IR,此功能与调控INS信号途径、活化葡萄糖转运信号途径可能相关。宋冠军等[12]发现,细胞模型中,荷叶碱可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶通路,增加GLUT4的表达及向细胞膜上的转位,促进细胞对葡萄糖的摄取。袁谱龙等[13]通过对荷叶的生物碱进行分离纯化发现,荷叶碱中2-羟基-1-甲氧基阿朴啡具有抑制 $\alpha$ -糖苷酶的作用,其在对 $\alpha$ -糖苷酶的活性靶点上抑制强度最大,抑制率达到40.29%,鹅掌楸碱等其他几个生物碱均有一定的抑制能力,抑制率在27.62%左右。

### 3.4. 抗炎抑菌作用

#### 3.4.1. 抗炎作用

炎症是机体对抗感染的一种防御机制,在病原体侵犯机体时,后者可产生若干细胞因子,会吸引免疫细胞至感染区域,同时导致炎症的出现,然炎症失控同样可导致若干病变,诸如2型糖尿病、AS以及阿尔茨海默病等[14]。研究荷叶碱的抗炎活性对研究荷叶碱治疗高血脂、糖尿病、动脉粥样硬化等多种疾病的作用及机制均具有重要意义。在多种细胞及动物模型中均观察到,荷叶碱引起的炎症因子分泌减少,荷叶碱降低了血清炎症因子白细胞介素 $1\beta$ 、白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ [15]水平。WANG M X等[16]通过实验发现荷叶中的莲碱具有降低血清尿酸盐,提高肾功能的作用,同时能够抑制因氧嗉酸钾导致的高尿酸血症小鼠体内肾白细胞介素的产生。首次报道了莲碱可以通过调节肾高尿酸血症的有机离子转运蛋白和炎症信号发挥抗炎和抗高尿酸血症,该研究发现,日常服用富含莲碱的荷叶可以有效保护和预防肾炎型高尿酸血症。

### 3.4.2. 抑菌作用

众多实验皆显示, 荷叶提取物所含的大量生物碱类物质可经由使细菌胞壁与胞膜受损, 对酵母与细菌的有丝分裂进行抑制, 同时对能量代谢施以影响等诸多方式, 释放杀菌与抑菌效能[17] [18]。唐裕芳等[19]对荷叶碱抑菌能力的研究结果显示, 对于酵母、霉菌与细菌等, 荷叶碱表现出强大的抑菌效应, 尤其在碱性条件下, 抑菌能力更强。蒋益虹等[20]试验发现, 对于酵母菌与细菌, 荷叶碱的抑制能力较强, 同时对于酵母菌的抑制活性, 不及对细菌的抑制功能, 然不会明显抑制霉菌。肖娟等的实验结果显示, 荷叶碱可使酵母菌与细菌的繁殖与增长大幅受抑, 然而抑制霉菌的活性较弱, 主要原因在于, 荷叶碱对细菌与酵母的有丝分裂具抑制效应, 而细菌以无丝分裂为主。黄雯等[21]的研究显示, 对于变异链球菌、白细胞介素 8 (IL-8) 以及 IL-6, 荷叶的乙醇提取物(成分以荷叶碱为主)皆可实现 95% 以上的清除率; 另外, 测定发现, 对于白念珠菌、变异链球菌、牙龈叶琳单胞菌与放线伴生菌, 其 50% 最低抑菌浓度(MIC50) 皆  $\leq 5 \text{ mg}\cdot\text{ml}$ , 最低抑菌浓度为  $0.04 \text{ mg}\cdot\text{ml}$ 。白秀君等[22]发现荷叶乙醇提取物对大肠杆菌有较强的抑制作用。实验结果表明, 在一定的荷叶提取物浓度下, 作用时间越长, 抑菌率越高。作用 1 h 后其抑菌率为 86.17%, 作用 3 h 以上完全抑制大肠杆菌的生长, 即菌悬液中的大肠杆菌完全被杀灭, 所以荷叶提取物对大肠杆菌具有高效的抑菌作用。

### 3.5. 抗病毒、抗纤维化、保肝作用

柏田良树率先证实, 荷叶所含苜基喹啉生物碱对于人类免疫缺陷病毒(HIV)具抵抗能力。Kashiwada Y 等[23]对荷叶内主要生物碱的抗 HIV 作用展开分析。发现, 荷叶碱、N-甲基异衡州乌药碱以及衡州乌药碱这 3 类荷叶生物碱具备成为抗 HIV 新药物的潜力。Boustie J 等[24]研究表明, 荷叶碱在体外可对脊髓灰质炎病毒发挥强大抵抗作用。郭曙光[25]通过小鼠实验证明荷叶可显著降低小鼠血清转氨酶, 并能抗脂质过氧化、改善肝损伤, 通过病理研究说明了荷叶具有明显的抗肝纤维化的作用。

### 3.6. 抗肿瘤作用

李娜[26]等的实验结果显示, 荷叶碱能够使肝癌 HepG2 细胞生长增殖受抑, 同时在一定区间内表现出剂量、时间依赖特点。对于人肝癌细胞株 HepG2, 荷叶碱可使其阻滞于 G0/G1 期, 对其凋亡具诱导能力, 调控凋亡机制可能与调节相关蛋白 NF- $\kappa$ B、Bcl-2 (凋亡抑制蛋白)、Bax (凋亡诱导蛋白) 的表达有关。Kang 等[27]研究发现, 荷叶碱通过诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞凋亡和细胞周期阻滞抑制增殖来抑制其生长。Liu 等[28]分析了荷叶碱在因尼古丁所致非小细胞癌(NSCLC)增生方面抗癌活性的基本分子机制。经由裸鼠抑制瘤模型研究可知, 荷叶碱对 NSCLC 增殖具极大抑制作用, 且荷叶碱可导致 Bcl-2/Bax 之比下降, 这可能是荷叶碱的细胞凋亡效应的机制。此项实验除了对传统中药的关键性进行了强调, 还提出了一类新型潜在且对 NSCLC 具抑制活性的疗法。Li 等[29]研究发现, 荷叶碱作为一种新型生物碱化疗药物, 能够使胶质细胞瘤(GBM)细胞的增殖、侵袭与迁移、干细胞与血管生成受抑, 并对 GBM 细胞凋亡可能具促进效应。荷叶碱在分子水平上具有抑制细胞增殖、抑制细胞干、抑制血管生成和抗凋亡的作用, 且具有穿透血脑屏障的能力, 在 GBM 治疗中具有很大的优势。Zhou 等学者[30]的实验结果显示, 荷叶碱可增加 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。

### 3.7. 对神经系统的影响

荷叶碱具备抗精神病活性。文献表明, 荷叶碱可以通过血脑屏障[31], 这为荷叶碱产生抗精神病作用提供了可能。荷叶碱可明显抑制中枢神经系统[32], 此方面的活性接近于氯丙嗪, 可拮抗乙酰胆碱受体、

多巴胺受体、5-羟色胺受体 2 受体、 $\alpha 1$  肾上腺素受体。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[33]。在啮齿类动物模型中, 荷叶碱阻断了 5-羟色胺受体 2A 激动剂诱发的头部抽搐症状与识别性刺激效应, 使得安非他命诱导的运动活性提升, 抑制了苯环己哌啶诱导的运动活性, 引起小鼠镇静, 这表明荷叶碱具有非典型的抗精神病作用[34]。

### 3.8. 其他作用

荷叶具有广泛的药理作用, 除上述方面以外, 文献还报道其具有良好的杀虫作用[35], 并通过拮抗 5-羟色胺受体抑制血吸虫幼虫及成虫的运动[36]。有学者通过检测荷叶乙醇提取物(NNLE, 主要为荷叶生物碱、黄酮及少量的酚类)抑制脂质过氧化(LPO)与自由基的效应, 对其体外抗氧化能力展开评估, 发现, 对于大鼠肝脏自发 LPO 与过氧化氢诱导 LPO, NNLE 皆表现出强大的抑制效应。臧忠良等[37]的实验结果显示, 荷叶碱可对儿茶酚胺的分泌施以有效抑制, 由此对心脑血管疾病、高血压施以有效治疗。

## 4. 讨论

在我国传统中药中, 荷叶具备悠久的历史, 在药、食两方面的应用有着更加广阔的前景。虽然我国荷叶资源极为丰富, 然利用率依然非常低。荷叶化学成分复杂, 存在多样化的药理活性, 现今还未明确药效成分的作用机制与体内代谢反应, 故需对荷叶开展更为深入的系统分析。在中药现代化研究深度加大下, 荷叶内各类生物碱成分将会更强纯化, 对其各种药理功效及作用机理也将会进行深入探讨, 为荷叶各类生物碱活性成分的科学开发和利用给予有力的理论与实验支撑。

## 参考文献

- [1] 黄旭东, 晁鲁平, 项庆琰, 等. 不同产地荷叶功能性成分的评价[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(12): 153-158.
- [2] 李敏, 赵振华, 玄静, 等. 荷叶化学成分及其药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(1): 135-138.
- [3] 谭一丁, 邓放明. 荷叶成分与生物学功能研究进展[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(10): 193-197.
- [4] 陈畅, 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.
- [5] 涂长春, 李晓宇, 杨军平, 等. 荷叶生物总碱对肥胖高脂血症大鼠减肥作用的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2001, 13(3): 120-121.
- [6] 范婷婷, 法鲁克, 方芳, 等. 荷叶总生物碱降脂减肥作用的体内外试验[J]. 浙江大学学报(农业与生命科学版), 2013, 39(2): 141-148.
- [7] 张社兵, 徐新, 马绍椿, 等. 荷叶水提取物抑制氧化低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞表达单核细胞趋化蛋白 1 和血管细胞黏附分子 1[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 799-802.
- [8] 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.
- [9] 况军, 王巍. 荷叶碱对小鼠动脉粥样硬化血管炎症及基质金属蛋白酶的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(1): 97-100.
- [10] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [11] 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.
- [12] 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]: [硕士学位论文]. 武汉: 中南民族大学, 2018.
- [13] 袁谱龙, 陈亮, 刘小宇, 等. 荷叶生物碱分离及相关活性研究[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2330-2333.
- [14] Lamkanfi, M. and Dixit, V.M. (2014) Mechanisms and Functions of Inflammasomes. *Cell*, **157**, 1013-1022. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.007>

- [15] Wang, M.X., Zhao, X.J., Chen, T.Y., *et al.* (2016) Nuciferine Alleviates Renal Injury by Inhibiting Inflammatory Responses in Fructose-Fed Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **64**, 7899-7910. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03031>
- [16] Wang, M.X., Liu, Y.L., Yang, Y., *et al.* (2015) Nuciferine Restores Potassium Oxonate-Induced Hyperuricemia and Kidney Inflammation in Mice. *European Journal of Pharmacology*, **747**, 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.035>
- [17] 李帆. 荷叶碱在青霉菌培养基中抑菌效果的研究[J]. 生物化工, 2018, 4(6): 99-101.
- [18] 毕允晨, 张秀娟, 樊守金. 豆科植物抗菌成分的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(9): 3877-3879+3881.
- [19] 唐裕芳, 张妙玲, 刘忠义, 等. 荷叶生物碱的提取及其抑菌活性研究[J]. 广州食品工业科技, 2004, (2): 51-52+39.
- [20] 蒋益虹. 荷叶抑菌活性成分的研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [21] 黄雯. 荷叶抗菌消炎主要活性成分研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南林业科技大学, 2010.
- [22] 白秀君, 蒋益虹, 杨海燕. 荷叶提取液的抑菌特性研究[J]. 中国食品学报, 2007, 7(3): 90-93.
- [23] Kashiwada, Y., Aoshima, A., Ikeshiro, Y., *et al.* (2005) Anti-HIV Benzyloisoquinoline Alkaloids and Flavonoids from the Leaves of *Nelumbo nucifera*, and Structure-Activity Correlations with Related Alkaloids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **13**, 443-448. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.10.020>
- [24] Boustie, J., Stigliani, J.L., Montanha, J., *et al.* (1998) Antipoliiovirus Structure-Activity Relationships of Some Aporphine Alkaloids. *Journal of Natural Products*, **61**, 480-484. <https://doi.org/10.1021/np970382v>
- [25] 郭曙光. 荷叶、茜草降血脂、保肝和抗肝纤维化作用研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南大学, 2010.
- [26] 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.
- [27] Kang, E.J., Lee, S.K., Park, K.K., *et al.* (2017) Liensinine and Nuciferine, Bioactive Components of *Nelumbo nucifera*, Inhibit the Growth of Breast Cancer Cells and Breast Cancer-Associated Bone Loss. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, Article ID: 1583185. <https://doi.org/10.1155/2017/1583185>
- [28] Liu, W., Yi, D.D., Guo, J.L., Xiang, Z.X., *et al.* (2015) Nuciferine, Extracted from *Nelumbo nucifera* Gaertn, Inhibits Tumor-Promoting Effect of Nicotine Involving Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, **165**, 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.015>
- [29] Li, Z., Chen, Y., An, T., *et al.* (2019) Nuciferine Inhibits the Progression of Glioblastoma by Suppressing the SOX2-AKT/STAT3-Slug Signaling Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1134-y>
- [30] Zhou, L., Wang, Q., Zhang, H., *et al.* (2019) YAP Inhibition by Nuciferine via AMPK-Mediated Downregulation of HMGCR Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine. *Biomolecules*, **9**, Article No. 620. <https://doi.org/10.3390/biom9100620>
- [31] Ye, L.H., He, X.X., You, C., *et al.* (2018) Pharmacokinetics of Nuciferine and N-Nornuciferine, Two Major Alkaloids from *Nelumbo nucifera* Leaves, in Rat Plasma and the Brain. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 902. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00902>
- [32] Kumarihamy, M., León, F., Pettaway, S., *et al.* (2015) *In Vitro* Opioid Receptor Affinity and *In Vivo* Behavioral Studies of *Nelumbo nucifera* Flower. *Journal of Ethnopharmacology*, **174**, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.006>
- [33] McLennan, H. and Wheal, H.V. (1976) The Specificity of Action of Three Possible Antagonists of Amino Acid-Induced Neuronal Excitations. *Neuropharmacology*, **15**, 709-712. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(76\)90041-1](https://doi.org/10.1016/0028-3908(76)90041-1)
- [34] Farrell, M.S., McCorvy, J.D., Huang, X.P., *et al.* (2016) *In Vitro* and *In Vivo* Characterization of the Alkaloid Nuciferine. *PLOS ONE*, **11**, Article ID: e0150602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150602>
- [35] Lin, R.J., Wu, M.H., Ma, Y.H., *et al.* (2014) Anthelmintic Activities of Aporphine from *Nelumbo nucifera* Gaertn. cv. Rosa-Plena against *Hymenolepis Nana*. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 3624-3639. <https://doi.org/10.3390/ijms15033624>
- [36] 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.
- [37] 臧忠良, 毛浩萍, 柴丽娟, 等. 荷叶生物碱对牛肾上腺髓质细胞儿茶酚胺分泌的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(8): 1001-1004.