

蝙蝠葛苏林碱药理作用研究进展

权 泉, 白长青, 许静怡, 姚静懿, 徐 铭, 于 佳, 王镜超, 王明鑫智, 金成浩*

黑龙江八一农垦大学, 生命科学技术学院, 黑龙江 大庆

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月9日; 发布日期: 2022年7月21日

摘 要

蝙蝠葛苏林碱是一种重要的双苄基异喹啉类生物碱, 主要存在于防己科植物蝙蝠葛根茎中。蝙蝠葛苏林碱因具有抗心律失常, 抗缺氧缺血及抗癌等药理作用而备受研究者关注。本文结合相关研究文献, 对蝙蝠葛苏林碱的药理作用及作用机制进行综述, 为蝙蝠葛苏林碱的开发与临床应用提供理论依据。

关键词

蝙蝠葛苏林碱, 药理作用, 钙调节作用, 抗癌

Research Progress on Pharmacological Effects of Daurisoline

Quan Quan, Changqing Bai, Jingyi Xu, Jingyi Yao, Ming Xu, Jia Yu, Jingchao Wang, Mingxinzhi Wang, Chenghao Jin*

College of Life Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing Heilongjiang

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 9th, 2022; published: Jul. 21st, 2022

Abstract

Daurisoline is an important dibenzylisoquinoline alkaloid, which mainly exists in the rhizomes of *Menispermum dauricum*. Daurisoline has been paid much attention by researchers because of its pharmacological effects such as anti-rhythm imbalance, anti-hypoxia and ischemic protection of brain tissue and anti-cancer. In this article, the pharmacological action and mechanism of daurisoline were reviewed based on relevant literature, providing theoretical basis for the development and clinical application of daurisoline.

Keywords

Daurisoline, Pharmacological Effect, Calcium Regulation, Anticancer

*通讯作者。

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

蝙蝠葛是防己科蝙蝠葛属植物，地理分布广泛，对生长条件无苛刻要求，常生于灌木丛等地。蝙蝠葛苏林碱常温下为乳黄色粉末，主要从蝙蝠葛根茎中提取得到，其分子式为 $C_{37}H_{42}N_2O_6$ ，分子量 610.739。蝙蝠葛苏林碱具有抗心律失常及抗肿瘤等生物活性，在脑组织保护方面也有一定效果，具有广阔的医疗前景。本文对近年蝙蝠葛苏林碱的药理作用及其作用机制进行综述，为其临床应用提供理论依据。

2. 蝙蝠葛苏林碱对钙通道及细胞内钙的调节作用

稳态是机体化学反应正常进行的前提，无机盐是机体维持稳态不可缺少的成分， Ca^{2+} 是机体中的一种常量无机盐，是细胞内第二信使。 Ca^{2+} 保持着人体骨骼、肌肉、心脏等器官和组织健康，对体内进行的各项生理活动产生重要影响。据研究报道，蝙蝠葛苏林碱能通过多种方式对细胞内钙含量及钙信号进行调节。

钙调素(Calmodulin, CaM)在与 Ca^{2+} 相结合的前提下具有生物活性，参与细胞内多种信号转导过程。苄基异喹啉类生物碱依赖于 Ca^{2+} 和钙调素相结合改变其构象，间接抑制磷酸二酯酶(Phosphodiesterases, PDE)活力，进而抑制钙调素依赖性环核苷酸磷酸二酯酶(Calmodulin-Dependent Phosphodiesterase, CaM-PDE)的活性，发挥调节钙依赖性信息传递的作用。胡卓逸[1]等人通过对比实验研究了苄基异喹啉类生物碱对钙调素药理作用。结果显示，苄基异喹啉类生物碱对磷酸二酯酶活性几乎无影响，但可通过拮抗钙调素发挥调节其下游酶活性的作用。双苄基异喹啉类化合物蝙蝠葛苏林碱对钙调素有很强的抑制作用，且双苄基异喹啉类化合物对钙调素的抑制作用相比单苄基异喹啉类化合物钙调素抑制剂更强。

天然蝙蝠葛苏林碱的绝对构型为 R, R-构型。孔荣祖[2]等人通过药理试验研究了蝙蝠葛苏林碱调节氯化钙、氯化钾及去甲肾上腺素所导致的兔主动脉收缩反应的机制。结果显示，人工合成的蝙蝠葛苏林碱与三种光学异构体对高 K^+ 去极化打开电压依赖性钙通道引起的突触体 Ca^{2+} 内流均有抑制作用。实验还进一步比较了四种光学异构体的钙拮抗活性，结果显示，S, R-构型与 R, S-构型的两种光学异构体的钙拮抗活性比天然蝙蝠葛苏林碱更强。

当谷氨酸在神经细胞外大量积累时会对神经细胞产生毒性，在离体缺血条件下海马切片谷氨酸输出量会随 Ca^{2+} 内流迅速升高[3]。Lu [4]等人利用喹啉酸刺激大鼠海马组织，并检测大鼠神经细胞外 Ca^{2+} 水平，观察大鼠癫痫发作的情况。结果显示，注射喹啉酸后细胞外 Ca^{2+} 的浓度降低， Ca^{2+} 大量进入细胞内部，大鼠脑电图也随之出现异常，经左旋蝙蝠葛苏林碱处理后，细胞外 Ca^{2+} 的内流趋势显著降低，但大鼠的异常脑电活动并未得到抑制，谷氨酸浓度仅微量变化，左旋蝙蝠葛苏林碱对 NMDA 受体(N-methyl-d-aspartic Acid Receptor)无抑制作用，但能阻断 NMDA 操纵 Ca^{2+} 通道。

R, R-(-)-蝙蝠葛苏林碱曾一度被认为是一种 N 型 Ca^{2+} 阻滞剂。Waldmeier [5]等人通过实验将 R, R-(-)-蝙蝠葛苏林碱与 P 型 Ca^{2+} 通道阻滞剂 OMEGA-漏斗网蛛毒素 IVA 和 N 型 Ca^{2+} 通道阻滞剂 OMEGA-芋螺毒素 GVIA 两种化合物的作用进行了对比，探究 R, R-(-)-蝙蝠葛苏林碱对两种 Ca^{2+} 通道的特异性。实验结果显示，R, R-(-)-蝙蝠葛苏林碱与 OMEGA-漏斗网蛛毒素 VIA 均参与对 P 型 Ca^{2+} 通道的调节，说明 R, R-(-)-蝙蝠葛苏林碱对 P 型 Ca^{2+} 通道具有阻滞作用，并且蝙蝠葛苏林碱对 3H-伽马氨基丁酸释放的抑制作用要强于 OMEGA-漏斗网蛛毒素，说明蝙蝠葛苏林碱除了作用于 P 型 Ca^{2+} 通道外，还与一个或多个附加

的电压敏感 Ca^{2+} 通道相互作用。丁杰[6] [7] 等人研究了蝙蝠葛苏林碱对人胚肾细胞上 L 型 Ca^{2+} 通道 Cav 1.2 (Voltage-Gated Calcium Channel 1.2) 与 T 型 Ca^{2+} 通道 Cav 3.1 (Voltage-Gated Calcium Channel 3.1) 表达的影响。结果显示, 一定浓度范围内的蝙蝠葛苏林碱对这两种 Ca^{2+} 通道的表达均具有一定的抑制作用, 且对 T 型 Ca^{2+} 的作用不受电位差异的影响。以上结果表明, 蝙蝠葛苏林碱对细胞内多种 Ca^{2+} 通道均有不同程度的抑制作用。

2.1. 蝙蝠葛苏林碱的抗心率失衡作用

心率失衡是临床上一种常见的疾病, 引起心律失常的因素复杂多样。据研究报道, 作为钙拮抗剂的蝙蝠葛苏林碱具有良好的抗心律失常的作用。延迟后除极引起的触发活动是引发心律失常的重要机制, 触发活动的产生与心肌细胞中 Ca^{2+} 的升高与有关[8]。王镇辛[9] [10] 等人研究了蝙蝠葛苏林碱对豚鼠心室乳头肌延迟后除极和触发活动的影响。结果显示, 在一定浓度范围内蝙蝠葛苏林碱能抑制异丙肾上腺素、盐酸苯肾上腺素及无 K^+ 高 Ca^{2+} 环境所诱发的触发活动, 消除哇巴因或咖啡因所引起的触发活动, 并降低延迟后除极发生的概率。

蝙蝠葛苏林碱作为一种 Ca^{2+} 通道抑制剂, 能有效阻止 Ca^{2+} 的跨膜运输趋势, 对延迟后除极及其引起的触发活动均有明显的抑制效果, 降低心率失衡的发生机率。杜佐华[11] 等人通过多种动物模型研究了蝙蝠葛苏林碱的抗心律失常活性。结果显示, 蝙蝠葛苏林碱除能够有效抑制乌头碱与哇巴因所引起的豚鼠室性早搏、室性心动过速、心室纤颤以及心脏停止搏动外, 对氯化钙-乙酰胆碱所诱发的小鼠房颤与房扑、电刺激导致的家兔心室颤阈和冠脉复灌注所致的大鼠心律失常也均具有明显的抑制作用。

柳强妮[12] [13] 研究了蝙蝠葛苏林碱对获得性长 QT 综合征(Long QT Syndrome, LQTS)相关离子通道的影响规律, 膜片钳实验结果显示, 蝙蝠葛苏林碱对 IK1 (Inward Rectifier Potassium Current) 和 Ito (Instantaneous Outward Rectifier Potassium Current) 具有微弱的抑制作用, 对 IKr (Rapid Delayed Rectifier Potassium Current) 与 IKs (Slow Delayed Rectifier Potassium Current) 尾电流也具有一定的抑制作用。用膜片钳技术记录人胚肾细胞(Human Embryonic Kidney, HEK 293)表达的 HERG (Human Ether-A-Go-Go-Related Gene) 通道电流, 研究蝙蝠葛苏林碱对 HERG 通道电生理特性的影响, 结果显示, 蝙蝠葛苏林碱能电压依赖性地抑制 HERG 通道, 降低 HERG 通道半失活电压。Western blot 结果显示, HEK293-HERG 细胞经 $30 \mu\text{mol/L}$ 的蝙蝠葛苏林碱孵育 24 小时后 HERG 蛋白表达量明显降低, 当蝙蝠葛苏林碱浓度低于 $30 \mu\text{mol/L}$ 时, HERG 蛋白的表达与功能不受影响, 但蝙蝠葛苏林碱能对 HERG 通道发挥一定的阻断作用。

2.2. 蝙蝠葛苏林碱及其衍生物的抗脑缺氧缺血作用

脑缺氧缺血引起的神经细胞受损早期, 大量外钙内流及内钙释放使细胞内 Ca^{2+} 浓度急剧升高。细胞内有多种钙依赖性酶, 胞内 Ca^{2+} 浓度过高会激活这些酶的活性, 促进膜磷脂水解并损伤细胞[14]。何玲[15] 等人通过大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞系(Rat Adrenal Gland Pheochromocytoma, PC12)细胞实验发现蝙蝠葛苏林碱不仅能抑制电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放引起的细胞外 Ca^{2+} 内流, 还能抑制咖啡因和肌浆网钙泵抑制剂引起的内钙释放, 进而避免细胞因 Ca^{2+} 浓度升高受到损害, 这可能是其抗脑缺氧和抗脑缺血能力重要机制。刘景根[16] 等人通过细胞缺血模型实验发现, 蝙蝠葛苏林碱及其三种光学异构体均能抑制 PC12 细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高, 进而缓解细胞缺血性损伤。王霆[17] [18] 等人通过设置六种损伤模型的实验发现蝙蝠葛苏林碱可以维持细胞稳态, 减轻多种途径对 PC12 细胞造成的伤害, 其机制与蝙蝠葛苏林碱抑制细胞内 Ca^{2+} 浓度的上升有关。大鼠脑缺血损伤模型与双动脉、四动脉结扎模型的实验结果显示, 蝙蝠葛苏林碱的衍生物乙酰基蝙蝠葛苏林碱(O,O-acetyldaurisoline)能够抑制细胞中 Ca^{2+} 浓度的升高, 减少缺血脑组织中脂质过氧化物含量并增加超氧化物歧化酶的活性, 具有抗氧自由基和保护神经的作用。

邵佳[19]等人通过 MTT(3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay)方法研究了蝙蝠葛苏林碱对缺氧损伤的血管内皮细胞代谢活力的影响。结果发现,蝙蝠葛苏林碱具有良好的抗缺氧作用。万光瑞[20]等人通过大鼠局部缺血再灌注模型实验发现,单纯的缺血组大鼠在失去供血后左侧顶区皮层锥体神经细胞严重受损,细胞出现水肿症状,胞质浓度降低,细胞内部出现大小不一的空泡,核膜及其它细胞结构损伤严重。而蝙蝠葛苏林碱治疗组的大鼠神经细胞只有轻微的损伤,细胞核形态只产生轻微不规整变化,细胞质内只有少量较小的空泡,从亚显微结构上证明了蝙蝠葛苏林碱能减轻局部缺血再灌注对神经细胞的损伤。郭华丽[21]等人通过对照试验研究了蝙蝠葛苏林碱对缓激肽诱导大鼠皮质神经细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高而损伤细胞的抑制作用,MTT 结果显示,蝙蝠葛苏林碱处理过的神经细胞存活率较仅以缓激肽处理的对照组高,双波长钙成像检测结果显示,蝙蝠葛苏林碱对神经细胞内 Ca^{2+} 浓度上升具有一定的抑制作用,保护因胞内 Ca^{2+} 浓度失衡而受损伤的神经细胞。胡德凤[22]等人通过 TTC(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride)染色研究了蝙蝠葛苏林碱对大鼠神经细胞氧糖剥夺损伤的保护作用,结果显示,蝙蝠葛苏林碱呈剂量依赖性地抑制神经细胞内乳酸脱氢酶的释放,细胞的损伤率明显降低。以上结果说明,蝙蝠葛苏林碱及其衍生物均具有抗缺氧缺血、保护脑神经组织的作用,其机制与抑制细胞内 Ca^{2+} 浓度升高有关。

3. 蝙蝠葛苏林碱的抗肿瘤作用

正常细胞癌变后可大量增殖形成肿瘤,普通医疗手段难以完全清除癌细胞,因此开发高效且安全的抗癌药物迫在眉睫。研究发现,蝙蝠葛苏林碱不仅具有抗癌功效,同时还具有提高其它抗癌药物药效及逆转癌细胞耐药性的作用。

3.1. 蝙蝠葛苏林碱的自噬抑制作用

正常情况下发生自噬的细胞中自噬体会与溶酶体结合,溶酶体消化受损细胞器,水解产物被细胞利用或排出,这一过程被称为细胞自噬。自噬在细胞抵御外界不良影响方面发挥着重要的作用。有很多研究报道,抑制自噬可以大幅提高肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的化疗效率,因此许多研究者开始尝试寻找有效的自噬抑制剂作为新的抗癌药物[23],Xue [24]等人对蝙蝠葛苏林碱的抑制自噬作用进行了研究,共定位实验分析结果显示,HCC 细胞经蝙蝠葛苏林碱处理后细胞中自噬体和溶酶体可以结合形成自噬溶酶体,但细胞中与自噬相关的蛋白 LC3-II (Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3)与 p62 (Sequestosome 1)的水平却不断上升,自噬通量被扰乱,受损线粒体等自噬体没有被降解。吖啶橙染色结果显示,蝙蝠葛苏林碱能够抑制溶酶体酸化,阻碍组织蛋白酶 B 和组织蛋白酶 D 等水解酶的成熟,防止胞外基质被分解,降低癌细胞的侵袭转移能力。Wu [25]等人研究了蝙蝠葛苏林碱对 HeLa 细胞自噬的影响,实验结果显示,蝙蝠葛苏林碱能使细胞溶酶体 PH 升高,并抑制溶酶体 V 型 ATP 酶的活性,细胞中出现大量自噬空泡,LC3 脂化,癌细胞的保护性自噬被抑制。

顺铂是一种临床上常用的抗癌药物,但顺铂会诱导肺癌细胞产生自噬活性,引发肺癌细胞的保护性自噬,使肺癌细胞对顺铂逐渐耐受,因此寻找能够抑制细胞自噬的药物配合顺铂进行辅助治疗是癌症治疗的新思路,具有细胞自噬抑制作用的蝙蝠葛苏林碱具有广泛的医疗研究前景。王坤[26]等人对蝙蝠葛苏林碱增强顺铂抗癌效果的机制进行了研究,发现蝙蝠葛苏林碱和顺铂联合使用对肺癌的治疗效果要强于单独的顺铂对肺癌的治疗效果。通过 Western blot 实验与免疫荧光染色标记检测细胞中 p62 与 LC3 的水平及自噬体的数量,发现蝙蝠葛苏林碱可以上调 p62 与 LC3-II 的水平,并使肺癌细胞中的自噬体数量大量增加。但荧光共定位实验的检测结果显示,蝙蝠葛苏林碱不会阻断细胞中自噬体与溶酶体的相互结合。Lyso Traker 实验与吖啶橙染色的结果则说明,蝙蝠葛苏林碱是通过抑制溶酶体中水解酶的形成,进而阻

断癌细胞的自噬过程。转录组学测序显示,蝙蝠葛苏林碱能够通过激活 ITPR2 (Inositol 1,4,5-Triphosphate Receptor 2)和 TPC2 (Two Pore Channel 2)使肺癌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,从而抑制溶酶体酸度的变化。相反下调 ITPR2 和 TPC2 的活性可逆转这一作用,说明蝙蝠葛苏林碱通过阻碍酸性水解酶的成熟途径干扰细胞自噬。实验还探究了蝙蝠葛苏林碱联合顺铂治疗癌症的效果与具体机制,电镜与免疫荧光等实验结果显示,蝙蝠葛苏林碱联合顺铂会使癌细胞内线粒体数量增加,线粒体自噬体在细胞中聚集,使细胞中的 ROS (Reactive Oxygen Species)水平升高,通过 ROS-JNK (c-Jun N-terminal Kinase)信号通路杀伤肺癌细胞,如果降低细胞内 ROS 水平,可消除蝙蝠葛苏林碱对顺铂杀伤肺癌细胞的增效作用。Annexin V/PI (Propidium Iodide)双染实验及 CCK-8 (Cell Counting Kit-8)实验的检测结果显示,两者联合使用的治疗效果明显强于单独使用顺铂的治疗效果,抑制 JNK 信号通路会减弱蝙蝠葛苏林碱对顺铂杀伤肺癌细胞的增效作用,说明蝙蝠葛苏林碱可增强顺铂介导的肺癌细胞凋亡。

田晖[27]等人研究了蝙蝠葛苏林碱对 MCF-7/Adr (Adriamycin Resistant Breast Cancer Cell Line)获得性耐药人乳腺癌细胞、KBV200 (Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Line)获得性耐药口腔癌细胞、BEL-7402 (Human Hepatoma Multidrug-Resistant Cell Line)天然性耐药肝癌细胞等多种耐药性细胞株的影响。结果显示,蝙蝠葛苏林碱具有呈剂量依赖性逆转 P-pg (P-glycoprotein)阳性 MCF-7/Adr 细胞耐阿霉素;逆转 P-pg 阳性 KBV200 细胞耐长春新碱;逆转 BEL-7402 细胞耐长春新碱的效果,显著增强癌细胞的药物敏感性,提升药物对癌细胞的抑制作用。综上所述,蝙蝠葛苏林碱可通过干扰细胞自噬,提高化疗效果,并增强顺铂、长春新碱和阿霉素等多种药物对癌细胞的杀伤力。

3.2. 蝙蝠葛苏林碱的细胞周期阻滞作用

细胞自一次分裂结束至下一次分裂完成的过程被称为细胞周期,对生物体的生长发育具有重要意义,细胞周期调控机制遭到破坏会使细胞的增殖失控。Huang [28]等人研究发现,蝙蝠葛苏林碱具有细胞周期阻滞作用,被蝙蝠葛苏林碱处理后的肺癌细胞周期会停滞在 G1 期,细胞增殖受阻,癌细胞的迁移和侵袭被抑制,且无明显副作用。另外,蝙蝠葛苏林碱具有抑制与细胞分裂相关的转录因子 β -连环蛋白及其下游靶点 c-myc (cellular-myelocytomatosis viral oncogene)基因和细胞周期蛋白 D1 表达的作用,使癌细胞无法完成正常的细胞周期,导致其分裂受阻而无法再快速增殖。药物亲和反应的靶点稳定性、等温滴定定量热法分析的结果显示,蝙蝠葛苏林碱能直接靶向热休克蛋白 HSP90 (Heat Shock Protein 90),使其无法与 β -连环蛋白正常作用,增加泛素介导的 β -连环蛋白的蛋白酶体降解,进而干扰癌细胞的细胞周期进程,实现抗癌的目的[29]。

4. 蝙蝠葛苏林碱的其他药理作用

刘郁[30]等人通过对比实验研究了蝙蝠葛苏林碱和蝙蝠葛碱对人血小板聚集与黏附的影响。结果显示,蝙蝠葛苏林碱和蝙蝠葛碱呈剂量依赖性抑制由二磷酸腺苷、花生四烯酸和胶原引起的血小板聚集,且蝙蝠葛苏林碱还能使血小板内的环磷酸腺苷含量上升,这可能是蝙蝠葛苏林碱的抗血小板黏附的机制,但蝙蝠葛苏林碱是否能作为抗血栓生成药物还有待进一步研究。Wang [31]等人通过体内外实验发现,蝙蝠葛苏林碱还具有一定的缓解中枢神经系统氧中毒的作用,其机制可能也与 Ca^{2+} 的调节能力有关。刘心霞[32]等人研究了蝙蝠葛苏林碱对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响。结果显示,蝙蝠葛苏林碱可提高大鼠肝脏 CYP1A1 (Cytochrome P4501A1)的表达及其催化活性,在转录水平上抑制 CYP2B1 (Cytochrome P4502B1), CYP2D1 (Cytochrome P4502D1)和 CYP3A1 (Cytochrome P4503A1)的转录与活性。此外也有研究报道,蝙蝠葛苏林碱具有抗结肠炎[33],改善阿尔茨海默症小鼠的大脑海马结构,调节学习记忆能力[34],抑制 SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)在细胞内增殖等作用[35]。

5. 结论与展望

蝙蝠葛苏林碱是一种来源广泛的双苄基异喹啉类化合物, 2019年12月 SARS-COV-2 大面积传播引发全球卫生危机, 有报道称作为自噬抑制剂的蝙蝠葛苏林碱还能有效抑制病毒在宿主细胞内的复制, 具有广阔的研究价值和药物研发潜力, 有助于靶向药物的研究, 但这目前还仅是在细胞水平上的研究结果, 其实际效果还需进一步进行动物实验加以检验。

基金项目

中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目(2020GSP16), 学成、引进人才科研资助计划项目(XDB202012)。

参考文献

- [1] 胡卓逸, 陈少林, 郝志奇, 黄文龙, 彭司勋. 苄基异喹啉类生物碱及其类似物抑制钙调素刺激的磷酸二酯酶的活力[J]. 徐州医学院学报, 1988(1): 29-33.
- [2] 孔荣祖, 况代武, 华维一. 蝙蝠葛苏林碱光学异构体的合成及其钙拮抗活性的研究[J]. 中国医药工业杂志, 1991(7): 299-301.
- [3] 瞿小兰, 陈诚, 卢云, 罗攀, 郭莲军. 蝙蝠葛酚性碱对局灶性脑缺血大鼠海马神经细胞谷氨酸转运体 EAAC1 mRNA 表达的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(5): 444-447.
- [4] Lu, Y.M. and Liu, G.Q. (1991) Effects of L-Daurisoline on Quinolinic Acid-Induced Ca^{2+} Influx in Hippocampus Neurons in Freely Moving Rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, **12**, 301-304.
- [5] Waldmeier, P.C., Wicki, P., Frstl, W., Bittiger, H. and Feldtrauer, J.-J. (1996) Effects of the Putative P-Type Calcium Channel Blocker, R,R(-)-Daurisoline on Neurotransmitter Release. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **352**, 670-678. <https://doi.org/10.1007/BF00171327>
- [6] 余玲, 丁杰, 郭莲军. 蝙蝠葛苏林碱对转染人胚肾细胞 T 型钙通道亚型(Cav3.1)电生理特性的作用[J]. 医药导报, 2018, 37(5): 527-530.
- [7] 胡德凤, 丁杰, 郭莲军. 蝙蝠葛苏林碱对 HEK293 细胞中 L-型钙通道 CaV1.2 的作用[J]. 中国药师, 2018, 21(5): 776-778.
- [8] 张陆勇, 季慧芳, 张晖. 无钾、低钠溶液诱发的豚鼠乳头肌触发活动及维拉帕米和蝙蝠葛苏林碱的抑制效应[J]. 中国药科大学学报, 1999(6): 58-61.
- [9] 王镇辛, 朱接全, 曾繁典, 胡崇家. 蝙蝠葛苏林碱的抗致心律失常性迟后除极[J]. 药学学报, 1994, 29(9): 647-651.
- [10] 王镇辛, 朱接全, 曾繁典, 胡崇家, 马逸龙, 钟时明. 蝙蝠葛苏林碱对心肌细胞浆 Ca^{2+} 活度的影响[J]. 中国药理学学报, 1996(3): 61+58-60.
- [11] 杜佐华, 曾晚成, 龚培力, 曾繁典, 胡崇家. 蝙蝠葛苏林碱抗实验性心律失常作用[J]. 中药药理与临床, 1996(4): 22-24.
- [12] 柳强妮. 蝙蝠葛碱和蝙蝠葛苏林碱对获得性长 QT 综合征的细胞和离子机制[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [13] Liu, Q., Mao, X., Zeng, F., Jin, S. and Yang, X. (2012) Effect of Daurisoline on HERG Channel Electrophysiological Function and Protein Expression. *Journal of Natural Products*, **75**, 1539-1545. <https://doi.org/10.1021/np300232b>
- [14] 王金桂, 祝宝华, 于晓岷, 陈开祥, 奚群英, 刘晨. 钙蛋白酶抑制剂对缺血 - 再灌注心肌肌浆网钙泵功能及其蛋白水平的影响[J]. 江苏医药, 2011, 37(2): 138-141.
- [15] 何玲, 刘国卿, 王金晞, 黄文龙, 华维一, 彭司勋. 蝙蝠葛苏林碱对 PC12 细胞内游离钙浓度的影响[J]. 中国药理学通报, 1997(5): 416-419.
- [16] 刘景根, 李瑞, 刘国卿, 王金晞. 蝙蝠葛苏林碱及异构体对 PC12 细胞缺血性损伤的保护作用[J]. 药学学报, 1998, 33(3): 165-170.
- [17] 王霆, 朱兴族, 刘国卿, 封新影. 蝙蝠葛苏林碱对缺血性损伤细胞的保护作用[J]. 中国药科大学学报, 1998(1): 54-58.

- [18] 王霆, 慕海鹰, 刘国卿. 乙酰基蝙蝠葛苏林碱抗缺血性脑损伤作用[J]. 药学学报, 1998, 33(4): 241-244.
- [19] 邵佳, 师超峰, 魏金霞, 李雅潇, 郭兴杰. 北豆根中化学成分及其抗缺氧活性研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 723-729.
- [20] 万光瑞, 赵合运, 郭丽娅, 刘明林, 赵庆社, 王彩霞. 蝙蝠葛苏林碱对大鼠局部脑缺血再灌注超微结构的影响[J]. 新乡医学院学报, 1997(2): 147-149.
- [21] 郭华丽, 李祖铭, 余玲, 丁杰, 郭莲军. 蝙蝠葛苏林碱通过拮抗缓激肽诱导的胞内钙升高发挥神经保护作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(4): 194-195.
- [22] 胡德凤, 郭华丽, 湛进进, 郭莲军. 蝙蝠葛苏林碱对大鼠离体脑片氧糖剥夺损伤的保护作用[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(4): 505-507.
- [23] 杜晨阳, 张建军, 王振, 宋虎, 李世朋, 张海明, 等. miRNA-30a-3p 下调 Atg3 介导的自噬抑制肝癌细胞侵袭和转移[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(4): 334-337.
- [24] Xue, L. and Liu, P. (2020) Daurisoline Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression by Restraining Autophagy and Promoting Cisplatin-Induced Cell Death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **534**, 1083-1090. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.068>
- [25] Wu, M.-Y., Wang, S.-F., Cai, C.-Z., Tan, J.Q., Li, M., Lu, J.J., et al. (2017) Natural Autophagy Blockers, Dauricine (DAC) and Daurisoline (DAS), Sensitize Cancer Cells to Camptothecin-Induced Toxicity. *Oncotarget*, **8**, 77673-77684. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20767>
- [26] 王坤. 蝙蝠葛苏林碱增效顺铂肺癌化疗的效果及机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2020: 1-108.
- [27] 田晖, 潘启超. 双苄基异喹啉生物碱蝙蝠葛碱与蝙蝠葛苏林碱逆转多药耐药性的比较研究[J]. 癌症, 1996(6): 12-16.
- [28] Huang, X.-H., Yan, X., Zhang, Q.-H., Hong, P., Zhang, W.X., Liu, Y.P., et al. (2020) Direct Targeting of HSP90 with Daurisoline Destabilizes β -Catenin to Suppress Lung Cancer Tumorigenesis. *Cancer Letters*, **489**, 66-78. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.05.024>
- [29] Li, W., Wang, Y., Wei, Z., Lin, K., Li, W., Wang, G., et al. (2021) Library Screening to Identify Highly-Effective Autophagy Inhibitors for Improving Photothermal Cancer Therapy. *Nano Letters*, **21**, 9476-9484. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c02825>
- [30] 刘郁, 赵丽娟, 申玉璋, 项永迁, 姚新生. 山豆根碱与山豆根苏林碱对血小板聚集和粘附的影响[J]. 中国医科大学学报, 1995(6): 579-581.
- [31] Wang, W.J., Ho, X.P., Yan, Y.L., Yan, T.H. and Li, C.L. (1998) Intrasyntosomal Free Calcium and Nitric Oxide Metabolism in Central Nervous System Oxygen Toxicity. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, **69**, 551-555.
- [32] 刘心霞, 官常荣, 任平, 胡灵, 顾世芬, 陈汇. 蝙蝠葛苏林碱对大鼠肝脏药物代谢酶的影响[C]//中国药理学会药物代谢专业委员会. 第九届全国药物和化学异物代谢学术会议论文集. 武汉: 华中农业大学出版社, 2009: 237.
- [33] 苏琪. 北豆根化学成分及抗溃疡性结肠炎活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2013: 1-79.
- [34] 费洪新, 高音, 张英博, 张晓杰. 蝙蝠葛苏林碱对阿尔茨海默病小鼠海马的影响和机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 9-12.
- [35] Wang, P., Luo, R., Zhang, M., Wang, Y., Song, T., Tao, T., et al. (2020) A Cross-Talk between Epithelium and Endothelium Mediates Human Alveolar-Capillary Injury during SARS-CoV-2 Infection. *Cell death & disease*, **11**, Article No. 1042. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03252-9>