

· 综述 ·

小檗胺在药用植物中的分布与药理活性[△]陈元¹, 李思琪^{2,3}, 陈紫葳^{2,3}, 郭文欣^{2,3}, 李旻辉^{1,2,3*}, 肖培根^{4*}

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010110;

2. 内蒙古自治区中医医院, 内蒙古 呼和浩特 010020;

3. 包头医学院, 内蒙古 包头 014040;

4. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

[摘要] 小檗胺是提取自药用植物的天然小分子化合物, 属双苄基异喹啉类生物碱, 广泛分布于小檗科、罂粟科、防己科及毛茛科药用植物中, 主要用于抗白血病等多种肿瘤, 也可用于治疗心血管疾病、眼部疾病、免疫系统疾病、糖尿病肾病及抗纤维化等方面。对近年来小檗胺所分布的药用植物类群及药理作用研究进行综述, 以期对小檗胺相关研究提供参考, 为小檗属植物亲缘学的进一步研究提供依据。

[关键词] 小檗胺; 地理分布; 药理作用; 药用植物亲缘学

[中图分类号] R282;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2022)10-2018-08

doi: 10. 13313/j. issn. 1673-4890. 20210917004

Distribution and Pharmacological Activity of Berbamine in Medicinal Plants

CHEN Yuan¹, LI Si-qi^{2,3}, CHEN Zi-wei^{2,3}, GUO Wen-xin^{2,3}, LI Min-hui^{1,2,3*}, XIAO Pei-gen^{4*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China;

2. Inner Mongolia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, China;

3. Baotou Medical College, Baotou 014040, China;

4. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

[Abstract] Berbamine, also known as bis-benzylisoquinoline alkaloid, is a low-molecular-weight compound from medicinal plants, particularly the Berberidaceae, Papaveraceae, Menispermaceae, and Ranunculaceae. It is used mainly for fighting leukemia and other cancers and is applicable to the treatment of cardiovascular diseases, eye diseases, immune system diseases, diabetic nephropathy, fibrosis, etc. This paper reviews the medicinal plants containing berbamine and pharmacological effects of it, which is expected to provide a reference for the research on berbamine and further research on pharmacophylogeny of *Berberis* plants.

[Keywords] berbamine; geographical distribution; pharmacological action; pharmacophylogeny

小檗胺 (berbamine) 是从小檗科 (Berberidaceae) 等植物中提取的一种天然化合物, 为双苄基异喹啉类生物碱^[1-2]。现代药理学研究表明, 小檗胺常用于治疗各种原因引起的白细胞减少症, 还具有抗心律失常、抗心肌缺血、扩充血管、降低心率、抗血栓、升高白细胞数量、保护眼部等药理作用^[3-4]。近年来, 越来越多的具有药用功效的小分子化合物都提取自药用植

物^[5-7], 不良反应普遍较少^[8]。随着小檗胺在药用方面的需求增加, 详细了解其所分布的药用植物类群、及时总结其药理作用十分必要。本文概述了小檗胺的生物合成途径、含小檗胺相关药用植物类群的分布与传统疗效、小檗胺药理作用, 并对小檗属植物亲缘学研究进行初步探索, 以期对小檗胺的研究利用提供新的思路, 为含小檗胺植物类群的开发应用提供参考。

[△] **[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (38670277, 30530860)

^{*} **[通信作者]** 李旻辉, 教授, 研究方向: 中蒙药资源保护与利用; Tel: 0471-6262232, E-mail: li_minhui@aliyun.com
肖培根, 研究员, 研究方向: 中药资源与药用植物亲缘学; E-mail: pgxiao@implad.ac.cn

1 小檗胺在药用植物类群中的分布与传统疗效

含小檗胺药用植物的科、属、种、药用部位、分布情况及传统疗效信息见表 1^[9-45]。小檗胺主要存在于小檗科小檗属药用植物中。罂粟科、防己科、毛茛科部分植物中同样存在含小檗胺成分的药用植

物。含小檗胺成分的传统药物疗效主要包括清热燥湿、泻火解毒，部分还可以活血、行气、止痛，相关药材在《新修本草》^[46]、《新修晶珠本草》^[47]、《植物名实图考》^[48]、《中华本草》^[49]、《内蒙古植物志》^[29]中均有记载，最早可以追溯到唐代，使用历史悠久，在未来临床应用开发中具有巨大潜力。

表 1 含小檗胺药用植物类群地理分布及传统疗效

科名	属名	种名	分布	海拔/m	传统疗效	药用部位	参考文献
小檗科	小檗属 <i>Berberis</i>	少齿小檗 <i>B. potaninii</i> Maxim.	陕西、甘肃、四川	450~2100	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	干燥根	[9-10]
		置疑小檗 <i>B. dubia</i> Schneid.	甘肃、宁夏、青海、内蒙古	1400~3850	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	干燥根	[9-11]
		鲜黄小檗 <i>B. diaphana</i> Maxim.	陕西、甘肃、青海	1620~3600	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	干燥根	[9-11]
		堆花小檗 <i>B. aggregata</i> Schneid.	青海、甘肃、四川、湖北、山西	1000~3500	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	干燥根	[9,11]
		短柄小檗 <i>B. brachypoda</i> Maxim.	四川、陕西、甘肃、湖北、河南、山西、青海	800~2500	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	干燥根	[9,11-12]
		细叶小檗 <i>B. poiretii</i> Schneid.	吉林、辽宁、内蒙古、青海、陕西、山西、河北	600~2300	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	根及茎	[13-18]
		黑果小檗 <i>B. atrocarpa</i> Schneid.	四川、云南、湖南	600~2800	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	干燥根	[9,19-20]
		匙叶小檗 <i>B. caroli</i> C. K. Schneid.	甘肃、青海、四川	2200~3850	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热泻痢、黄疸、湿疹、咽痛目赤、聤耳流脓、痈肿疮毒	根皮及根	[9,21]
		黄芦木 <i>B. amurensis</i> Rupr.	黑龙江、吉林、辽宁、河北、内蒙古、山东、河南、山西、陕西、甘肃	1100~2850	清热燥湿、泻火解毒，主治痢疾、黄疸、白带、关节肿痛、阴虚发热、骨蒸盗汗、痈肿疮疡，口疮、目疾、黄水疮等症。可作黄连代用品	根皮及茎皮；根皮及茎皮（蒙药）	[1,22-24]
		刺红珠 <i>B. dictyophylla</i> Franch.	云南、四川、西藏	2500~4000	其味苦，性凉，具有清旧热、解毒、干黄水之功效，临床常用于“京尼萨库”及其并发症的治疗	干燥内皮	[25-28]
罂粟科	紫堇属 <i>Corydalis</i>	西伯利亚小檗（刺叶小檗） <i>B. sibirica</i> Pall.	内蒙古、东北、华北	1450~3000	能燥“协日乌素”、清热、解毒、止泻、止血、明目。主治痛风、游痛症、秃疮、癣疥、麻风痲、皮肤瘙痒、毒热、鼻衄、吐血、月经过多、便血、火眼、眼白斑、肾热、遗精	根皮及茎皮（蒙药）	[29-30]
		延胡索 <i>Corydalis yanhusuo</i> W. T. Wang ex Z. Y. Su et C. Y. Wu (Papaveraceae)	安徽、江苏、浙江、湖北、河南		活血、行气、止痛，用于胸胁、皖腹疼痛、胸痹心痛、经闭痛经、产后瘀阻、跌扑肿痛	干燥块茎	[31]
防己科	千金藤属 <i>Stephania</i>	金线吊乌龟 <i>S. cephalantha</i>	陕西、浙江、江苏、台湾、四川、贵州、广西、广东		味苦，性寒，功能为清热解毒、消肿止痛	块根	[32-33]
		粉防己 <i>S. tetrandra</i> S. Moore	浙江、安徽、福建、台湾、湖南、江西、广西、广东、海南		祛风止痛、利水消肿，用于风湿痹痛、水肿脚气、小便不利、湿疹疮毒	肉质主根	[34-39]
		轮环藤属 <i>Cyclea</i>	轮环藤 <i>Cyclea racemosa</i> Oliv. (Menispermaceae)	陕西、四川、湖北、浙江、贵州、湖南、江西、广东、广西	性温，味苦、辛，顺气止痛、解蛇毒，治心胃气痛、发痧、腹痛腹泻、蛇咬伤	根	[40-42]
毛茛科	黄连属 <i>Coptis</i>	黄连 <i>Coptis chinensis</i> Franch.	四川、贵州、湖南、湖北、陕西、山东、安徽、浙江、江西	500~2000	清热燥湿、泻火解毒，用于湿热痞满、呕吐吞酸、泻痢、黄疸、高热神昏、心火亢盛、心烦不寐、心悸不宁、血热吐衄、目赤、牙痛、消渴、痈肿疔疮；外治湿疹、湿疮、耳道流脓	干燥根茎	[43-45]

2 含小檗胺的药用植物类群地理分布

从文献中共收集到含小檗胺的药用植物4科5属16种,发现含小檗胺的药用植物在我国主要分布于陕西省(11种)、四川省(10种)、甘肃省(8种)与青海省(6种),其他大部分地区分布有3~5种。就全国分布来看,大多集中于中部、北部地区,总体呈现从中心向两边逐渐减少的趋势。

气候的变化会对药用植物的分布产生影响,包括栖息地或面积。王健等^[50]对气候变化下黄连的生长适宜性区划的研究结果表明,相较于当代,未来黄连适生区总面积将存在不同程度的减少。其中,低度适生区总面积均有不同程度的减少,中度适生区总面积均有不同程度的增加,高度适生区总面积呈现明显的波动趋势。柳鑫等^[51]研究发现,气候会影响黄连药材的分布,其中海拔、9月降水量及2月降水量等7个生态因子为主要影响因素,并且2月降水量、9月降水量与黄连中总生物碱含量呈正相关,而等温性、8月降水量、海拔、坡度与黄连中总生物碱含量呈负相关。在一定范围内,降水量与海拔的升高有利于黄连中总生物碱的积累。此外,生长环境与地域的差异会对药材所含化学成分含量产生影响^[52-54]。杨伟丽等^[11]对甘肃不同产地三颗针不同部位生物碱含量测定的研究中发现,三颗针中小檗胺的含量与药用植物基原、部位及产地均有关系,鲜黄小檗根皮中小檗胺的质量分数以合作、渝中为高(4.0%~4.3%),置疑小檗根皮、茎皮中小檗胺含量以漳县为高,堆花小檗以武都产者最高,短柄小檗以靖远产者为高,不同地区样品小檗胺含量之间差异的产生原因还需要进一步研究。

目前,野生药用植物资源将面临匮乏等一系列问题,因此应当重视药用植物的种植。药用植物的生长环境会对植物内部化学成分含量产生影响,进而影响药材质量。目前,含小檗胺药用植物的生长环境与小檗胺含量相关性的研究尚未见报道,今后可以针对此方面进行深入研究,为含小檗胺药用植物的种植提供指导,为小檗胺的提取提供更优质的药用植物资源。

3 小檗胺的药理作用

3.1 心血管系统

近年来,小檗胺对心血管疾病的作用研究取得

了较多进展^[55],在抗心律失常、抗心肌缺血、扩血管、降低心功能和心率、抗血栓等方面已有研究报道^[56]。

3.1.1 抗心律失常 小檗胺主要通过抑制钙、钾、钠离子通道,抑制负性频率和负性传导,提高心肌舒张期兴奋阈值,延长心肌有效不应期而起到抗心律失常的作用^[57],这提示小檗胺很可能是一种有效的新型Ⅲ类抗心律失常药物。许超千等^[58]比较了小檗胺对乌头碱型心律失常、冠脉结扎型心律失常、电刺激诱发心律失常的作用,证实小檗胺主要对缺血性心律失常效果较好。杨宝峰等^[59]研究表明,小檗胺($3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对心脏的收缩及舒张功能均有抑制作用;在 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时小檗胺对工作心脏绝大多数心功能指标无显著作用,但此浓度能明显对抗肾上腺素诱发的心律失常,这提示小檗胺发挥抗心律失常时对正常心功能影响较小。赵鹤鸣等^[60]研究发现,小檗胺片对精神药物所致的心电图ST段、T波异常有治疗作用,从而达到扭转精神药物所致心电图异常的效果。

3.1.2 抗心肌缺血 王明宇等^[61]证实,小檗胺胃内灌注可以明显改善垂体后叶素诱发大鼠心肌缺血后的ST段变化,并可明显降低大鼠心率,说明小檗胺对心肌缺血有保护作用。

3.1.3 扩血管 Li等^[62]研究了小檗胺对5-羟色胺引起的离体猪大脑基底动脉收缩的抑制作用,结果表明小檗胺有扩张大动脉的作用。

3.1.4 抗血管和血栓形成 Zheng等^[63]研究发现,小檗胺可以通过调节自噬保护心脏。小檗胺对血管内皮生长因子(VEGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)血管生成的抑制作用。Kim等^[64]研究表明,小檗胺通过下调VEGF/VEGF受体2(VEGFR2)/ Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶Ⅱ γ (CaMKⅡ γ)和BDNF/原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)/CaMKⅡ γ 信号通路起到抗血管生成作用。此外,小檗胺抑制U87MG GBM细胞中肿瘤血管生成的关键调节因子缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及其转录靶点VEGF的表达。小檗胺可以对二磷酸腺苷(ADP)诱导的家兔血小板最大聚集率有明显的抑制作用,并对大鼠血栓形成模型有抗血栓作用^[65]。

3.1.5 抗心肌梗死 Saranya等^[66]通过线粒体抗氧化状态检测、线粒体标记酶检测和线粒体电镜分析

检测小檗胺对异丙肾上腺素(ISO)诱导的心肌梗死大鼠的作用,发现小檗胺可显著预防ISO诱导的线粒体功能障碍,抑制线粒体氧化应激升高,具有显著的心脏保护作用。

3.2 抗肿瘤

小檗胺是传统的升白药物,常用于治疗恶性肿瘤,可以提高造血干细胞的数量,从而刺激骨髓细胞增殖^[67],提高患者对伊马替尼的反应,并促进中性粒细胞计数恢复正常^[68]。古莹^[69]研究结果显示,体外小檗胺可以有效抑制对伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病细胞的增殖,但对正常造血细胞增殖没有明显抑制作用,表明小檗胺很可能对干细胞具有特异性杀伤作用。黄志煜等^[70]研究表明,小檗胺抗细胞增殖作用是通过诱导Jurkat细胞凋亡实现的,这种作用具有明显的时效关系,并使细胞增殖阻滞于S期。黄宇等^[71]研究发现,小檗胺能选择性下调FMS样酪氨酸激酶3突变蛋白及其下游信号分子磷酸化信号传导及转录激活蛋白5(STAT5),诱导FMS样酪氨酸激酶3突变急性髓系白血病MV4-11细胞凋亡和生长抑制。

此外,小檗胺同样被证明对其他多种类型癌症具有抑制作用。小檗胺会诱导人T细胞淋巴瘤细胞和多发性骨髓瘤细胞RPMI8226凋亡,有一定的抗肿瘤作用^[4]。小檗胺可通过调控蛋白激酶B(Akt)和核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路而抑制高转移性乳腺癌细胞的生长、侵袭和转移能力^[23]。赵勇^[17]研究小檗胺对前列腺癌细胞LNCaP和PC-3的作用,结果表明,小檗胺可抑制LNCaP和PC-3细胞的增殖并诱导细胞凋亡。韩承林^[72]研究发现,小檗胺在体外可以抑制膀胱癌细胞生长、转移并诱导细胞周期阻滞在S期,发挥抗肿瘤活性。Meng等^[73]通过实验证明小檗胺能有效抑制肝癌细胞增殖并诱导其死亡。Kim等^[64]研究结果表明,小檗胺作为一种新的抗血管生成药物可用于治疗恶性脑肿瘤。Mou等^[74]研究表明,小檗胺可能被证明是一种有效的先导分子,可通过半合成的方法开发更有效的抗癌药物。

3.3 抗白内障和青光眼

小檗胺具有亲脂性,其盐类易溶于水,容易透过角膜^[75]。何浩等^[75]研究表明,不同浓度小檗胺滴眼剂均可预防白内障和/或延缓白内障的发展速度,且效果呈剂量依赖性。此外,何浩等^[76]发现在白内

障出现早期,小檗胺可推迟晶状体空泡出现时间,具有对抗诱发链脲佐菌素引起的大鼠糖尿病性实验性白内障模型晚期晶状体混浊出现的功能。

小檗胺是一种钙调素拮抗剂^[77],能明显抑制多种细胞的 Ca^{2+} 通道活性,对 Ca^{2+} 的拮抗作用类似维拉帕米^[78]。曾凤等^[13]研究发现,小檗胺对视网膜缺血-再灌注损伤具有保护作用,可能通过抑制 Ca^{2+} 内流而保护视网膜细胞,并呈浓度依赖性。小檗胺作为青光眼视神经保护药物之一已应用于临床。

3.4 免疫调节

近年研究发现,小檗胺可阻断CD28共刺激信号通路,抑制T淋巴细胞活化^[79-80]。刘新等^[81]选择了自然杀伤细胞(NK)活性和白细胞介素-1(IL-1)产生能力等指标进行实验验证,结果显示小檗胺对细胞毒性T淋巴细胞有抑制作用,可增强正常BALB/c小鼠NK活性,并通过诱导自身产生IL-1免疫应答因子,进而达到免疫调节作用。罗崇念等^[82]通过体内、体外实验研究表明,小檗胺对细胞毒性T淋巴细胞有抑制作用。但目前有关其免疫功能机制的研究甚少,有待更深入的探究。

3.5 抗糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病最重要的并发症之一,已成为终末期肾病的主要病因。石磊等^[35]研究发现,小檗胺显著减弱脂多糖对糖尿病肾病大鼠肾脏功能、凋亡率及相关蛋白表达、血清炎症细胞因子及炎症通路蛋白表达的调节作用,能有效缓解糖尿病肾病大鼠肾损伤和炎症反应,其机制与抑制NF- κ B炎症信号通路活化关系密切,可为慢性炎症性疾病的治疗提供参考。

3.6 抗心肌纤维化

Xu等^[83]研究发现,小檗胺破坏了人胚胎眼Tenon's囊成纤维细胞(HFTF)的正常形态,并以剂量依赖性的方式抑制了细胞生长、增殖和迁移,说明小檗胺可能作为小梁切除术后的抗纤维化药物。马文帅等^[84]研究表明,给予小檗胺处理后,可显著降低小鼠的心肌纤维化进展,表明小檗胺具有显著的抗小鼠心肌肥厚的效应,能够有效改善小鼠心脏功能恶化并抑制心肌肥厚的发展。然而,小檗胺发挥上述保护作用的潜在信号通路还没有完全阐明,因此需要更深入的机制研究,从而为心肌肥厚的防治提供更好的策略。

3.7 其他作用

Sharma等^[85]研究发现,小檗胺可减轻高脂肪饮食(HFD)大鼠体质量和肝脏指数的增加,显著减轻硫代巴比妥酸反应物水平升高的氧化损伤,抑制三酰甘油和胆固醇的合成。其中对肝脏脂质代谢紊乱的保护是通过调节沉默调节蛋白1/肝激酶B1/AMP活化蛋白激酶(SIRT1/LKB1/AMPK)途径实现的。Liu等^[86]研究了小檗胺对乙醇诱导的小鼠肝损伤的影响及其潜在机制,结果显示,小檗胺对酒精性肝病(ALD)存在保护作用,可能是通过调节NF- κ B、STAT3和细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路失活相关的机制实现的。句海松等^[87]通过比色法测定丙二醛(MDA)研究小檗胺抗脂质过氧化作用,结果发现11~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和0.2~0.6 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗胺溶液分别对碱性二甲基亚砷和黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶系统产生的超氧阴离子自由基有明显的清除作用。付强等^[88]研究发现,小檗胺对牛病毒性腹泻病毒(BVDV)体外复制有明显抑制效果。Hudson等^[89]研究发现,小檗胺可以预防氨基糖苷类药物引起的听力损失,其类似物可用于进一步探究氨基糖苷诱导听力损失的病理机制,并且可以作为开发耳科保护药物的先导化合物。王翼^[90]发现小檗胺有良好的新型冠状病毒包膜蛋白2-E通道抑制活性,能够抑制病毒在细胞中的复制。

4 结语

小檗胺主要分布于小檗科小檗属植物中。在中国,小檗属约有250种植物^[91],其中大部分药用植物含有小檗胺^[92]。在形态学特征方面,小檗属植物具有枝无毛或被绒毛;通常具刺;单叶互生,着生于侧生的短枝上,通常具叶柄,叶片与叶柄连接处常有关节;花黄色,单生、簇生或排列成总状花序的特征^[28,93]。传统疗效方面,小檗属植物大多具有清热燥湿、泻火解毒的功效,其中包括作为中药三颗针的基原植物少齿小檗、置疑小檗、鲜黄小檗、堆花小檗、短柄小檗、细叶小檗、黑果小檗、匙叶小檗等,以及作为中药黄芦木或者蒙古族药陶木-希日-毛都的基原植物黄芦木。现代药理学研究发现,小檗胺主要通过阻断钙、钾、钠离子通道,抑制负性频率和负性传导,提高心肌舒张期兴奋阈值,延长心肌有效不应期起到抗心律失常的作用;小檗胺同样可以有效缓解糖尿病肾病大鼠肾损伤和炎症反应,

机制与抑制NF- κ B炎症信号通路活化关系密切;小檗胺还可通过调控Akt和NF- κ B信号通路从而抑制高转移性乳腺癌细胞的生长、侵袭和转移能力;并且对细胞毒性T淋巴细胞有抑制作用;小檗胺对肝脏脂质代谢紊乱的保护是通过调节SIRT1/LKB1/AMPK途径实现的。这些因素可能均与小檗胺清热燥湿、泻火解毒的传统功效相互关联。另外,西伯利亚小檗(刺叶小檗)明目的传统功效可能与小檗胺作为钙调素拮抗剂抑制多种细胞的 Ca^{2+} 通道活性,从而达到眼部保护的作用相互关联。本文总结了文献资料明确记载的11种小檗科小檗属含小檗胺药用植物,通过对植物亲缘关系-化学成分-疗效(药理活性及传统疗效)之间关联性^[94]的分析,对小檗属亲缘学关系进行初步的探索。此外,研究发现小檗胺在不同地区、不同采收时期的小檗属植物中及同一植物的不同部位中分布均存在差异,但小檗属植物中小檗胺含量普遍较高^[11,95-96]。据此,在提取小檗胺时,小檗属药用植物间可以进行相互替换。小檗属药用植物亲缘学关系得到进一步证实。

目前野生药用资源的蕴藏量不容乐观,因此厘清药用植物之间的亲缘关系尤为重要,通过植物之间的亲缘学的研究,达到扩大药用植物种类、充分利用药用植物资源的目的,为药材合理开发利用提供科学依据。本文所收集到含小檗胺成分的其他科属植物的种数较少,因此无法准确说明科或者属之间的亲缘关系,今后的研究中应丰富对不同科属、非大宗药材等的研究。

参考文献

- [1] 王巨存,冯亦颖,胡永成,等.小檗胺及其衍生物抗肿瘤作用及机制研究进展[J].天津医药,2012,40(12):1273-1275.
- [2] WANG G Y, ZHANG J W, LÜ Q H, et al. Berberine induces apoptosis in human hepatoma cell line SMMC7721 by loss in mitochondrial transmembrane potential and caspase activation[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2007, 8(4): 248-255.
- [3] ZHANG H, ZHU T, FU R Q, et al. Combination of detoxified pneumolysin derivative Δ A146Ply and berberine as a treatment approach for breast cancer[J]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 18(1): 247-261.
- [4] WU S G, ZHANG G L. Synthesis and antitumor activity *in vitro* of novel berberine derivatives[J]. J Asian Nat Prod Res, 2021, 23(7): 681-691.

- [5] 何正春. 三种药用植物的化学成分及其初步生物活性研究[D]. 杭州:浙江大学, 2014.
- [6] 高俊博. 瘤果黑种草子和两种紫珠属药用植物化学成分及生物活性研究[D]. 北京:中国科学院大学, 2018.
- [7] 肖朝江, 陈浩, 董相, 等. 滇西产28种药用植物抗癌活性研究[J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1471-1475.
- [8] 吴秀彩, 梁爽, 粟正英. 石仙桃属植物化学成分和药理活性的研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(4): 60-62.
- [9] 魏艳淋. 小檗胺对耐药的人慢性粒细胞白血病细胞的体内外作用的实验研究[D]. 杭州:浙江大学, 2009.
- [10] 王勤, 邸多隆, 马志刚. HPLC法测定三棵针中生物碱的含量[J]. 兰州医学院学报, 2003, 29(2): 20-22.
- [11] 杨伟丽, 马志刚, 祁梅. 甘肃不同产地三颗针不同部位生物碱的含量测定[J]. 甘肃医药, 2009, 28(5): 349-351.
- [12] 向兴余, 王勤. 甘肃省两种小檗属植物茎皮的性状和显微鉴别[J]. 中药材, 2008, 31(11): 1641-1642.
- [13] 曾凤, 李红, 钟佩. 小檗胺对兔急性高眼压视网膜损伤保护作用的实验研究[J]. 眼科新进展, 2012, 32(1): 31-33.
- [14] 段江燕, 张金红. 小檗胺类化合物对黑色素瘤细胞内钙调蛋白水平的影响[J]. 中草药, 2002, 33(1): 59-61.
- [15] 曹莺. 小檗胺对肝癌细胞的作用及其机制的初步研究[D]. 苏州:苏州大学, 2015.
- [16] 杨烁. 小檗胺诱导Burkitt淋巴瘤Raji细胞凋亡的实验研究[D]. 长沙:中南大学, 2011.
- [17] 赵勇. 小檗胺诱导前列腺癌细胞凋亡及其机制的研究[D]. 济南:山东大学, 2006.
- [18] 金磊. 盐酸小檗胺防治2型糖尿病肾病的作用及机制的研究[D]. 沈阳:辽宁大学, 2019.
- [19] 孙华. 新疆黑果小檗地上部分几种生物碱的初步研究[D]. 乌鲁木齐:新疆大学, 2005.
- [20] 孙颖平, 李莉. 新疆特色药材黑果小檗薄层鉴别方法研究[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(3): 231-234.
- [21] 白灵娜, 王占林, 贺康宁, 等. 土壤水分与光合有效辐射对2种小檗生理指标的影响[J]. 西部林业科学, 2017, 46(1): 106-111.
- [22] 冯亦颖, 王巨存, 潘振华, 等. 小檗胺诱导体外培养的视网膜母细胞瘤HXO-RB44细胞凋亡的研究[J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28(4): 380-383.
- [23] 刘鲁明, 潘岩, 高嵩. 中医药靶向调控肿瘤干细胞研究进展[C]//中国中西医结合学会肿瘤专业委员会. 规范治疗与科学评价——第五届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十四届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集. 北京:中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 2014: 1603-1607.
- [24] 李新华, 卢树军. 泰山黄芦木(小檗科)果实与叶刺特征的变异式样[J]. 西北植物学报, 2013, 33(3): 478-482.
- [25] 韩艳秋, 石永进, 袁家颖, 等. 小檗胺逆转MCF7/ADR细胞耐药性及其机制探讨[J]. 解剖学报, 2004, 35(2): 161-164.
- [26] 冯慧. 基于肠吸收-肝代谢的盐酸小檗碱与盐酸小檗胺协同效应研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [27] 岳丽璐. 藏药吉尔巴对自发性糖尿病db/db小鼠视网膜病变的药效及机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [28] 段璐璐. 横断山区小檗属10种野生植物种子萌发及实生苗培育技术研究[D]. 南京:南京农业大学, 2017.
- [29] 马毓泉. 内蒙古植物志[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1989: 1475.
- [30] SOLONGO A, ISTATKOVA R, PHILIPPOV S, et al. Phytochemical study on *Berberis sibirica* Pall [J]. Mongolian J Chem, 12(38): 117-122.
- [31] 范斌, 刘泓, 杨亚莉. HPLC法测定延胡索药材中季胺型生物碱的含量[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(1): 59-60.
- [32] 宋林强, 张水利. 《本草拾遗》伏鸡子根的本草考证[J]. 中药材, 2018, 41(9): 2241-2243.
- [33] 陈红. 白药子提取物成分鉴定及升白细胞实验研究[D]. 重庆:西南大学, 2016.
- [34] 魏艳淋, 徐磊, 赵小英. 小檗胺对慢性粒细胞白血病细胞抑制作用的机制研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2009, 38(4): 387-391.
- [35] 石磊, 向海燕, 朱玲华. 小檗胺对糖尿病肾病大鼠肾损伤和炎性细胞因子产生的影响[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7): 599-605.
- [36] 韩艳秋, 武淑兰. 小檗胺下调MCF7及MCF7/ADR细胞Suivivin表达[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(5): 610-611.
- [37] 杨四梅, 张佳瑶, 胡旭芳, 等. 胶束电动毛细管电泳法同时分离检测防己中的3种生物碱[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2018, 27(5): 367-371.
- [38] 蒋建敏, 戴德哉. 粉防己碱拮抗Ca²⁺通道的研究进展[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(4): 297-300.
- [39] 庆兆, 王德群. 安徽省防己科药用植物资源[J]. 安徽中医学院学报, 2007, 26(1): 52-54.
- [40] 张蕾. 小檗胺对慢性粒细胞白血病K562格列卫耐药细胞株K562/G01细胞的增殖抑制作用及其机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2008.
- [41] 古莹. 氯原酸对白血病细胞的抑制作用及其作用机制的研究[D]. 杭州:浙江大学, 2007.
- [42] 朱兆仪, 冯毓秀, 何丽一, 等. 中国防己科轮环藤属药用植物资源利用研究[J]. 药科学报, 1983, 18(7):

- 535-540.
- [43] 陈妮,赵梅,陈玲,等. 小檗胺联合热疗对人胃癌顺铂耐药细胞增殖的影响[J]. 成都医学院学报,2019,14(6):711-715.
- [44] 韩艳秋,袁家颖,石永进,等. 小檗胺逆转K562/A02细胞耐药性及其机制[J]. 中国实验血液学杂志,2003,11(6):604-608.
- [45] 刘树民,张素艳,邹存珍. 黄连的现代临床应用及机理探讨[J]. 中医药信息,2000,17(4):22-23.
- [46] 苏敬. 新修本草[M]. 尚志钧,辑校. 合肥:安徽科学技术出版社,2005:351.
- [47] 罗达尚. 新修晶珠本草[M]. 成都:四川科学技术出版社,2004:76.
- [48] 吴其濬. 植物名实图考[M]. 北京:商务印书馆,1957:873.
- [49] 国家中医药管理局. 中华本草:第3册[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005:285-286.
- [50] 王健,曾丹丹,樊凯,等. 气候变化背景下基于最大熵模型(MaxEnt)预测黄连的适生区分布[J]. 植物学研究,2018,7(1):7-14.
- [51] 柳鑫,杨艳芳,宋红萍,等. 基于MaxEnt和ArcGIS的黄连生长适宜性区划研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(17):3186-3193.
- [52] 谭喆天. 白术生态适宜性区划研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2014.
- [53] 张琴. 黄花蒿品质变异及生产区划[D]. 北京:北京协和医学院,2018.
- [54] 李丹. 广金钱草生长和品质适宜性区划研究[D]. 广州:广东药学院,2017.
- [55] 郭治彬,付金国. 小檗胺的心血管药理作用研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(8):765-768.
- [56] 朱红俊. 常规剂量小檗胺导致病态窦房结综合征1例[J]. 中国中医急症,2008,17(9):1314.
- [57] 谢进文. 吡啶啉-2-酮和小檗胺衍生物的设计、合成及其生物活性研究[D]. 杭州:浙江大学,2009.
- [58] 许超千,董德利,杜智敏,等. 苦参碱、小檗胺与胺碘酮、RP58866抗心律失常作用的比较[J]. 药学报,2004,39(9):691-694.
- [59] 杨宝峰,李柏岩,武喜臣,等. 盐酸小檗胺对豚鼠离体工作心脏的作用[J]. 中国药理学通报,1991,7(1):67-69.
- [60] 赵鹤鸣,王祖承,徐鹤定. 小檗胺治疗精神药物所致心电图ST段、T波异常的疗效观察[J]. 上海精神医学,1998,10(3):182.
- [61] 王明宇,杨礼理. 小檗胺对垂体后叶素诱发大鼠心肌缺血的保护作用[J]. 哈尔滨医科大学学报,1994,28(2):94-95.
- [62] LI B Y, ZHANG D Q, ZHANG Y C, et al. Antagonist activity of berbamine on the serotonin-induced contraction of isolated pig basilar artery[J]. J Harbin Med Univ, 1992(1):16-20.
- [63] ZHENG Y J, GU S S, LI X X, et al. Berbamine postconditioning protects the heart from ischemia/reperfusion injury through modulation of autophagy[J]. Cell Death Dis, 2017,8(2):e2577.
- [64] KIM Y J, HAN J M, JUNG H J. Antiangiogenic and antitumor potential of berbamine, a natural CaMKII γ inhibitor, against glioblastoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021,566:129-134.
- [65] 李亦秀,高云瑞,张永春,等. 盐酸小檗胺抑制血小板聚集及抗血栓作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,1986,20(3):3-4.
- [66] SARANYA S, BASKARAN R, POORNIMA P, et al. Berbamine ameliorates isoproterenol-induced myocardial infarction by inhibiting mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats[J]. J Cell Biochem, 2019,120(3):3101-3113.
- [67] 彭芸崧. 肿瘤治疗过程中升白细胞药物的应用进展[J]. 名医,2019(10):56.
- [68] 佚名. 接受伊马替尼治疗的慢性髓性白血病患者,小檗胺治疗中性粒细胞减少症有效[J]. 中国社区医师,2011,27(29):5.
- [69] 古莹. 天然小分子化合物小檗胺抗慢性粒细胞白血病作用靶分子鉴定及其作用机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2011.
- [70] 黄志煜,董庆华. 小檗胺诱导人白血病Jurkat细胞凋亡的实验研究[J]. 中国肿瘤,2007,16(9):722-724.
- [71] 黄宇,余庆峰,徐荣臻,等. 小檗胺选择性诱导FLT3突变急性髓系白血病细胞MV4-11 凋亡及其机制研究[J]. 中草药,2018,49(18):4331-4336.
- [72] 韩承林. 小檗胺通过调控ROS/NF- κ B信号通路抑制膀胱癌生物学活性的机制研究[D]. 济南:山东大学,2021.
- [73] MENG Z P, LI T, MA X X, et al. Berbamine inhibits the growth of liver cancer cells and cancer-initiating cells by targeting Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II[J]. Mol Cancer Ther, 2013,12(10):2067-2077.
- [74] MOU L, LIANG B, LIU G, et al. Berbamine exerts anticancer effects on human colon cancer cells via induction of autophagy and apoptosis, inhibition of cell migration and MEK/ERK signalling pathway[J]. J BUON, 2019,24(5):1870-1875.
- [75] 何浩,孙旭光,张家萍,等. 小檗胺滴眼剂防治糖尿病性白内障的研究[J]. 北京医科大学学报,1997,29(4):

- 326-328.
- [76] 何浩,何海鹰. 小檗胺对大鼠糖尿病性白内障模型中DNA损伤修复及致障过程的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报,1998,14(3):300-303.
- [77] LIU J W, QI S L, ZHU H F, et al. The effect of calmodulin antagonist berbaminederivative-EBB on hepatoma *in vitro* and *in vivo* [J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115 (5): 759-762.
- [78] 赵艳玲,李柏岩,乔国芬,等. 小檗胺对ROCC介导的血管平滑肌细胞内游离钙的影响[J]. 中国药理学通报,2000,16(4):450-452
- [79] LAI J, HO L J, KWAN C, et al. Plant alkaloid tetrandrine and its analog block CD28-costimulated activities of human peripheral blood T cells: Potential immunosuppressants in transplantation immunology [J]. Transplantation, 1999, 68 (9):1383-1392.
- [80] 刘斌,吴承远,张永福. 异基因嵌合体延长皮肤移植物生存[J]. 临床医学,2006,26(10):78-80.
- [81] 刘新,周正任. 小檗胺对BALB/c小鼠的免疫调节作用[J]. 中国医科大学学报,1996,25(3):229-231.
- [82] 罗崇念,林新,王立为,等. 小檗胺对小鼠脾细胞毒性T淋巴细胞活性的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,1995,9(2):159-160.
- [83] XU H, KONG Y N, CHEN Y, et al. Natural plant extract berbamine is a potent inhibitor of cell growth and survival of human Tenon's fibroblasts [J]. Ophthalmic Res, 2020, 63 (6):555-563.
- [84] 马文帅,郭万刚,艾永飞,等. 小檗胺对异丙肾上腺素致小鼠心肌肥厚的保护作用[J]. 山西医科大学学报,2018,49(11):1281-1287.
- [85] SHARMA A, ANAND S K, SINGH N, et al. Berbamine induced activation of the SIRT1/LKB1/AMPK signaling axis attenuates the development of hepatic steatosis in high-fat diet-induced NAFLD rats [J]. Food Funct, 12(2): 892-909.
- [86] LIU X Y, CHEN G N, DU G M, et al. Berbamine ameliorates ethanol-induced liver injury by inhibition of hepatic inflammation in mice [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(3):186-195.
- [87] 句海松,韩哲武. 小檗胺的抗氧化作用[J]. 中国药理学通报,1990,11(6):539-541.
- [88] 付强,李泽宇,贺渊秀,等. 天然小分子药物小檗胺影响牛病毒性腹泻病毒体外复制的研究[J/OL]. 中国动物传染病学报:1-8[2021-08-16]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=ZSJB2021042900F&uniplatform=NZKPT&v=ozQHRCMdoKpoZFinoF4awlKPuNqaAIPK4cbKpt0e7vVnTHbK89g4FTQx7FcWIKY>.
- [89] HUDSON A M, LOCKARD G M, NAMJOSHI O A, et al. Berbamine analogs exhibit differential protective effects from aminoglycoside-induced hair cell death [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14:234.
- [90] 王翼. 靶向新型冠状病毒包膜蛋白的小分子抑制剂发现[D]. 上海:中国科学院大学,2021.
- [91] 姚霞,肖伟,孟一峰,等. 小檗属植物果实资源利用的展望[J]. 中国现代中药,2016,18(11):1506-1512.
- [92] 吴东,林茂芳,蔡真,等. 小檗胺对Jurkat细胞体内外作用的实验研究[J]. 中华血液学杂志,2004,25(12): 754-756.
- [93] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志:第29卷[M]. 北京:科学出版社,2001:54.
- [94] 陈四保,彭勇,陈士林,等. 药用植物亲缘学[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2005,7(6):97-103.
- [95] 吕光华,王立为,陈建民,等. 小檗属植物中的生物碱成分测定及资源利用[J]. 中草药,1999,30(6): 428-430.
- [96] 李路扬. 三颗针类药用资源的鉴定、质量评价及抗菌活性研究[D]. 武汉:中南民族大学,2015.

(收稿日期:2021-09-17 编辑:田苗)