

水苏碱药理作用研究进展

代良萍, 董艳红, 胡婷婷, 谢晓芳, 彭成*

(成都中医药大学药学院, 四川省中药资源系统研究与开发利用
重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 水苏碱是中药益母草的主要成分之一, 益母草全草含生物碱 0.11% ~ 2.09%, 其中水苏碱为 0.59% ~ 1.72%, 为其主要成分, 目前上市的益母草口服液、益母草颗粒、益母草膏等, 均以水苏碱作为质量控制的指标性成分, 水苏碱亦能人工合成, 近年来其药理研究比较丰富。本文通过检索近 10 年国内外有关水苏碱的药理研究文献, 综述水苏碱的药理活性, 结果显示水苏碱具有兴奋子宫、抗炎、改善血液流变学、抗血栓等多种药理作用, 提示具有开发价值, 也为其进一步开发提供参考。

[关键词] 水苏碱; 药理作用; 研究进展; 兴奋子宫; 抗炎; 改善血液流变学; 抗血栓

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0189-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016190189

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1053.030.html>

[网络出版时间] 2016-08-04 10:53

Research Advances in Pharmacological Effects of Stachydrine

DAI Liang-ping, DONG Yan-hong, HU Ting-ting, XIE Xiao-fang, PENG Cheng*

(Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Stachydrine, one of the main ingredients of Motherwort, could be artificially synthesized. Motherwort contains alkaloid 0.11% -2.09%, including 0.59% -1.72% stachydrine. Stachydrine is used as the indexes for quality control of currently commercial Motherwort liquid, Motherwort granule and Motherwort cream. In recent years, the research on their pharmacology is abundant. By retrieving all the literature about pharmacology of stachydrine worldwide in recent 10 years, it is concluded that stachydrine has the action of exciting uterus, anti-inflammatory, improving blood rheology, and anti-thrombus., providing values to further develop of stachydrine.

[Key words] stachydrine; pharmacological action; research progress; exciting uterus; anti-inflammatory; improving blood rheology; anti-thrombus.

水苏碱又称脯氨酸甜菜碱或 *N,N*-二甲基脯氨酸^[1], 相对分子质量为 179.5, 分子式为 $C_7H_{13}NO_2$, 结构式如下图 1 所示^[2], 是最简单的吡咯生物

碱^[3]。水苏碱是药用植物益母草的主要活性成分之一^[4], 具有多种药理作用^[5], 且其作用超过了作为活血调经药益母草的传统功效认识, 目前上市的

[收稿日期] 20151015(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(8303209); 国家自然科学基金人才培养项目(J1310034); 成都中医药大学中药基础基地科研训练及科研能力提高项目; 中药药理四川省青年科技创新研究团队项目(2014TD0007)

[第一作者] 代良萍, 硕士, 从事中药药理与毒理研究, Tel:18782903676, E-mail:1554747381@qq.com

[通讯作者] * 彭成, 博士, 教授, 从事中药复方药理与疾病动物模型研究, Tel:028-61800018, E-mail:pengchengchengdu@126.com

益母草口服液、益母草颗粒、益母草膏等,均以水苏碱作为质量控制的指标性成分^[4]。益母草始载于《神农本草经》“茺蔚子”条下,并将其列为上品,作为传统妇科经产要药,其活血调经,广泛用于治疗原发性痛经、功能性子宫出血、产后恶露不尽等病,随着对其不断的研究开发与临床验证,明确了其在肾病、心脑血管、抗肿瘤等方面的新用途。益母草全草含生物碱 0.11%~2.09%,其中水苏碱为 0.59%~1.72%,为其主要成分,有良好的新药研究价值。然而,经查阅文献,目前市场上尚无纯盐酸水苏碱制剂。本文将从药效学和药动学两方面综述水苏碱的药理研究进展,以促进其的产品开发及为益母草制剂的临床安全应用提供依据。

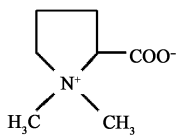


图 1 水苏碱化学结构

Fig.1 Chemical structure of stachydrine

1 水苏碱的药理作用

1.1 对子宫的影响 水苏碱对子宫活动具有收缩作用,既能够明显收缩离体子宫。秦美蓉等^[6]用盐酸水苏碱 0.12,0.18 g·mL⁻¹作用于缩宫素致痉挛大鼠离体子宫,可明显升高收缩频率和幅度。同时对流产后子宫具有减少产后出血和促进子宫修复作用,朱虹等^[7]采用人工合成水苏碱 0.009,0.018,0.036 g·kg⁻¹灌胃米非司酮加米索前列醇致功能性子宫出血大鼠,可明显减少流产后子宫出血量,机制与降低模型大鼠子宫平滑肌一氧化氮(NO)含量提高子宫平滑肌血管收缩因子内皮素(ET)含量,从而促进子宫内膜组织的修复有关。Li等^[8]采用盐酸水苏碱 2.5,5,10 mg·kg⁻¹灌胃米非司酮 RU486 致药物性流产小鼠,结果可明显减少子宫出血量,机制与上调白细胞介素-12(IL-12)和白细胞介素-6(IL-6)的蛋白表达、促进 Th1 淋巴细胞特异性转录因子(T-bet)和维甲酸受体相关孤儿受体(ROR γ t mRNA)表达、和抑制 GATA 连接蛋白(GATA-33)和叉头蛋白 3(Foxp3)的 mRNA 表达有关。益母草是我国民间的调经止血药,治崩漏难产,胎衣不下,血晕,血风,血痛,崩中漏下,《药性解》:益母草,主行血养血安胎利产,治下腹成胎,理产后血胀,为经产良药。水苏碱缩宫止血,可能是益母草作用于子宫,作为妇科要药的药效物质基础之一。

1.2 抗炎和抗内毒素 水苏碱具有明显的抗炎、抗

内毒素作用。王方等^[9]以水苏碱 24,12 mg·kg⁻¹灌胃棉球致肉芽肿大鼠连续 7 d,结果可显著减轻肉芽肿质量,抑制率分别为 35.04%,26.55%;以水苏碱 24,12 mg·kg⁻¹灌胃角叉菜胶致胸膜炎大鼠 7 d,结果可显著降低大鼠胸腔渗出液体积,降低大鼠胸腔渗出液中前列腺素 E₂(PGE₂),IL-1,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平;同时,水苏碱 32,16,9 mg·kg⁻¹灌胃正常小鼠连续 7 d,可显著降低二甲苯致小鼠耳廓肿胀度,抑制率分别为 36.84%,27.63%。胡屹屹等^[10]采用水苏碱 10 mg·kg⁻¹腹腔注射细菌内毒素(LPS)致 ICR 小鼠攻毒模型,结果可使模型小鼠体重增加,明显降低肠管指数,并改善肠管病理组织损伤。

1.3 对血液系统的影响 水苏碱具有保护血管内皮、抗凝血、舒张血管作用。益母草是一种常见的活血化瘀药,《本草纲目》中称之为“血家之圣药”,用于治疗血痛,打补内损瘀血。

1.3.1 保护血管内皮细胞 Hu等^[11]采用水苏碱 1,5,10 mg·L⁻¹干预 1 mg·L⁻¹ LPS 诱导的内皮细胞(EC)损伤模型,发现水苏碱可显著抑制内皮细胞分泌血栓素 B₂(TXB₂)。Yin等^[12]给予缺氧复氧致人脐静脉内皮细胞(HUVEC)损伤模型水苏碱 1×10⁻⁸,1×10⁻⁷,1×10⁻⁶,1×10⁻⁵ mol·L⁻¹,结果可逆转内皮细胞活力和超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性降低,降低乳酸盐脱氢酶(LDH),丙二醛(MDA)含量和 ET-1 表达水平,使组织因子(TF)的表达在 mRNA 和蛋白水平被抑制。Servillo等^[13]以 0.1 mmol·L⁻¹水苏碱干预 30 mmol·L⁻¹葡萄糖诱导的内皮细胞 CPAE, CCL-209 衰老模型连续 48 h,结果使该内皮细胞主要停留在 G₀/G₁ 期,其内皮细胞保护机制与其降低多种肿瘤抑制基因 p16INK4a 和组织沉默调节蛋白-1(SIRT1)的表达有关。水苏碱对血管内皮细胞的保护活性可能是其能降低产后出血量的重要机制之一。

1.3.2 抗凝血和扩血管 水苏碱有抗凝血和抗血小板聚集作用。朱虹等^[14]采用人工合成水苏碱 0.009,0.018,0.036 g·kg⁻¹灌胃肾上腺素结合冰水冷浴致寒凝气滞血瘀大鼠连续 7 d,结果可显著延长凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT),同时明显降低 TXB₂ 水平而升高 6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-Keto-PGF_{1 α})与 TXB₂ 比值。

1.4 对肾脏的影响 水苏碱具有利尿、保护肾脏作用。《本草求真》记载益母草消水行血;《本草拾遗》载其能“主浮肿下水”,宜治水淤阻的水肿,小便不利。

1.4.1 利尿 水苏碱具有利尿作用。晁志等^[15]以水苏碱 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃正常大鼠,结果可显著增加大鼠尿量,在 2 h 内达到高峰,尿液分析发现,主要是增加 Na^+ 的排出量和减少 K^+ 的排出量,此外 Cl^- 排出量也有增加。

1.4.2 保护肾脏 水苏碱具有抗肾小管上皮细胞凋亡作用。张翠等^[16]以水苏碱 $93, 46, 23 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃单侧输尿管梗阻诱导的肾间质纤维化大鼠连续 14 d,结果能明显降低模型大鼠肾小管损伤指数,减轻肾间质纤维化程度,其机制与上调大鼠肾组织内质网应激蛋白 GRP78, GRP94 表达有关。Zhang 等^[17]采用水苏碱 $5.2 \times 10^{-4}, 2.6 \times 10^{-4}, 1.3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃单(左)侧输尿管梗阻雄性 Wistar 大鼠连续 14 d,结果可使大鼠血清肌酐和尿素氮水平显著降低,马松(Masson)染色显示肾组织胶原含量显著降低,病理切片显示肾小管损伤指数和肾间质纤维化均减小,同时显著降低肾小管上皮细胞中转录因子(CHOP),蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)表达。Zhang 等^[18]进一步研究发现,水苏碱能明显降低单侧输尿管梗阻大鼠肾小管间质损伤指数,血清肌酐和尿素氮水平,其机制与降低肾细胞介导的细胞凋亡途径的 Caspase-12, Caspase-9 激活有关。Chen 等^[19]以黄芪多糖($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和水苏碱($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)联合灌胃由腺嘌呤($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃所致的慢性肾功能衰竭大鼠模型,连续 7 周,结果黄芪多糖和水苏碱合用可明显减少模型大鼠体重降低,显著降低肾指数,降低血清肌酐和尿素氮的水平,明显降低肾组织中 Cx40 的和 Cx45 的表达。刘红燕等^[20]采用盐酸水苏碱 $14.04, 28.08, 42.12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 处理过氧化氢(H_2O_2)所致肾小管上皮细胞(NRK52E)损伤模型 24 h,结果 $14.04 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸水苏碱可通过上调 Bcl-2 蛋白表达而减少肾小管上皮细胞凋亡。

1.5 对心血管系统的作用

1.5.1 抗心肌缺血 马玉红等^[21]以水苏碱 $3, 6, 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 尾静脉注射给予冠脉结扎法致急性心肌缺血再灌注大鼠模型,结果在给药后 145 min 内均可明显降低模型大鼠血清中 LDH, 肌酸肌酶(CK)活性和肌钙蛋白(TcTnT), MDA 含量,升高 SOD 活性和 NO 水平。程永凤等^[22]采用水苏碱 $5, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃皮下注射异丙肾上腺素 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 所致急性心肌缺血小鼠连续 7 d,结果可减少心电图 T 波异常,降低小鼠血清中 LDH 活力,减轻心肌组织病

理损伤程度,但仍可见部分心肌纤维收缩、断裂。单晓莉等^[23]研究发现, $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 水苏碱对去甲肾上腺素(NE)诱导的新生大鼠心肌细胞肥大具有显著的抑制作用,使心肌细胞表面积减小, Protein/DNA 下降,并抑制 β -MHC 基因过度表达。

1.5.2 保护心肌细胞 水苏碱对多种原因引起的心肌细胞肥大不同程度保护作用。大量实验表明, $1 \times 10^{-4}, 1 \times 10^{-5}, 1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 益母草水苏碱作用于去甲肾上腺素(NE)诱导的新生大鼠心肌细胞肥大模型,结果水苏碱明显降低心肌细胞表面积,明显减少心肌细胞蛋白含量,降低 Protein/DNA, 提高心肌肥大细胞肌浆网钙摄取能力和平滑肌内质网钙三磷酸腺苷酶(SERCA)活性,明显减少胞内钠素(ANP)和脑钠素(BNP)含量^[24-26]。廖月玲等^[27]用益母草水苏碱($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)作用于 NE 诱导的乳鼠心肌细胞肥大模型,结果水苏碱显著降低心肌细胞表面积,减少 Protein/DNA, 有效增加 SR 对 Ca^{2+} 的摄取,提高 SERCA2a 活性及蛋白表达,降低 PLN 表达及磷酸化,提高肌浆网 Ca^{2+} 摄取能力。Zhang 等^[28]用水苏碱 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 干预 NE($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)诱导的大鼠乳鼠心肌细胞肥大模型,发现水苏碱可显著降低心肌细胞表面积、大鼠心肌肌球蛋白重链 β (β -MHC)和 β/α -MHC 表达水平比,并抑制肥大心肌细胞所致的蛋白过度磷酸化、细胞内环腺苷酸(cAMP)水平增加和 cAMP 依赖蛋白激酶(PKA)过度激活。Guo 等^[29-30]用 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 益母草水苏碱干预血管紧张素 II(Ang II)诱导的新生大鼠心肌细胞肥大模型,结果发现水苏碱可降低肥大心肌细胞的体表面积, Protein/DNA 及细胞内活性氧(ROS)比例,降低肥大心肌细胞浆内 p-I κ B α ser32 及核内 NF- κ B p65 蛋白表达,提示其机制可能是抑制活性氧基团或分子(ROS)及其下游 NF- κ B 信号通路。单晓莉等^[31]采用水苏碱 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 处理由瘦素(Leptin)诱导的乳鼠心肌细胞肥大模型,结果可显著降低心肌细胞 β -MHC/ α -MHC。

1.6 抗肿瘤 水苏碱有抗肿瘤作用。Rathee 等^[32]进行水苏碱对实体肿瘤细胞的体外抗癌活性评价,用 $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的水苏碱处理人类前列腺癌细胞(PC-3 和 LNCaP) 48 h,测得水苏碱对 PC-3 和 LNCaP 细胞的半数抑制浓度(IC_{50})为 $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,其对细胞活力影响与紫杉醇相当,显著抑制 PC-3 和 LNCaP 细胞系中趋化因子受体活性并呈剂量依赖性。

1.7 抗氧化 水苏碱具有抗氧化作用。王方等^[9]

以水苏碱 24, 12 mg·kg⁻¹灌胃角叉菜胶致大鼠胸膜炎模型,结果能显著降低模型大鼠血清中 MDA 含量,提高血清 SOD 活性。单晓莉等^[23]研究水苏碱 5, 10 mg·kg⁻¹灌胃皮下注射异丙肾上腺素 20 mg·kg⁻¹所致急性心肌缺血模型小鼠,连续 7 d,发现各剂量组均可显著降低小鼠血清中 MDA 含量。

1.8 抗菌、抗疟原虫、灭螺 水苏碱具有抗菌、抗疟原虫、灭螺作用。Taiwo 等^[33]研究发现水苏碱对大肠埃希菌标准菌 NCTC 8196 和金黄色葡萄球菌标准株 NCTC 6571 的最低抑菌浓度 (MIC) 均为 5 g·L⁻¹,引起疟原虫 100% 致死率所需浓度为 0.667 g·L⁻¹。唐万鹏等^[34]以 0.80 ~ 1.00 g·L⁻¹水苏碱处理钉螺 4 d 后,钉螺软体的糖原含量有显著的下降,减少幅度为 11.68% ~ 76.16%,蛋白质含量均有下降,减少幅度为 5.66% ~ 13.69%。

1.9 其他 此外,有报道水苏碱具有祛痰、镇咳、松弛支气管平滑肌等作用^[35]。

1.10 安全性研究 盐酸水苏碱属于低毒化学物。石金金等^[36]以益母草成分盐酸水苏碱 5 000 mg·kg⁻¹单次灌胃小鼠,结果给药小鼠观察期内体质量、行为活动及实验结束后的系统剖检均无明显异常变化,未见动物死亡,盐酸水苏碱的半数致死量 (LD₅₀) 或最大耐受量 (MTD) > 5 000 mg·kg⁻¹。

2 水苏碱的药代动力学研究

水苏碱的药代动力学特点与动物种属相关。李颖^[37]给予大鼠尾静脉注射水苏碱 10 mg·kg⁻¹,测得其药时曲线符合二室开放模型,分布相生物半衰期为 12 min,提示水苏碱自中央室向周边室的分布较迅速;消除相半衰期为 101.07 min,清除率 (CLs) 为 0.002 6 L·kg⁻¹·min⁻¹,提示水苏碱的排泄或代谢较快,无明显蓄积;中央室表观分布容积 (V_c) 为 0.298 L·kg⁻¹,表明水苏碱不易进入周边组织,不易通过血脑屏障进入中枢神经系统,在血流比较丰富的组织如心、肺、肾、血等组织药物浓度较高;曲线下面积 (AUC) 3 833.45 min·mg·L⁻¹;此外,静注后,肾脏中的药物浓度较质量组织高。冯晓东^[38]给予兔耳缘静脉注射盐酸水苏碱 20 mg·kg⁻¹,其药时曲线符合二室开放模型,分布半衰期为 32.46 min,提示水苏碱自中央室向周边室的分布较迅速;消除半衰期为 189.61 min,提示水苏碱的排泄或代谢较快;此外, AUC = 1 712.50 min·mg·L⁻¹, V_c = 11.80 L·kg⁻¹, CL_s = 0.23 L·kg⁻¹·min⁻¹。Chen 等^[39]对灌胃水苏碱 25 mg·kg⁻¹的大鼠收集 24 h 尿液,经 HPLC-ESI/MS 检测,发现大鼠尿样中有水苏碱及其 N-去甲基、

氧化脱氢、环氧化等 6 种 I 相代谢产物及 2 种环氧化物的甘氨酸结合 II 相代谢产物。

3 结语与展望

益母草作为“妇科圣药”,是在妇产科最常用的中药之一,随着对其化学成分研究的日益深入,已发现许多具有药用价值的药物活性化合物,其中水苏碱是含量较高的水溶性生物碱之一。通过对既往文献分析可见,水苏碱的药理作用具有多样性,对去甲肾上腺素所引起心肌缺血有提高冠状动脉和心肌营养性血流量、减少心肌细胞坏死量、降低血黏度、降低血管阻力、改善微循环及抗血小板聚集、保护肾脏等,显示广泛的开发和临床应用可能。然而,通过文献整理也发现,目前有关水苏碱的研究依然停留在基础阶段,对其多种活性均未能揭示作用机制,有待深入研究。此外,有关水苏碱的安全性研究鲜见报道,有待今后进一步加强研究,以促进水苏碱的产品开发及为益母草制剂的临床安全应用提供依据。

[参考文献]

- [1] Smith G M, Pettigrew G W. Identification of N, N-dimethylproline as the N-terminal blocking group of *Criethidia oncopelti* cytochrome c557 [J]. Eur J Biochem, 1980, 110(1): 123-130.
- [2] 何黎琴, 王效山. 水苏碱的合成工艺研究[J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(1): 50-51.
- [3] 姚新生. 天然药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 102.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 75.
- [5] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 123.
- [6] 秦美蓉, 王平, 王晓炜, 等. 盐酸益母草碱和盐酸水苏碱对大鼠离体子宫收缩的影响[J]. 今日药理学, 2013, 23(7): 410-412.
- [7] 朱虹, 龙子江, 李国忠. 合成水苏碱对功血模型大鼠子宫血管舒缩因子的影响[J]. 江西中医学院学报, 2008, 20(6): 66-68.
- [8] Li X, Wang B, Li Y, et al. The Th1/Th2/Th17/Treg paradigm induced by stachydrine hydrochloride reduces uterine bleeding in RU486-induced abortion mice[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 241-253.
- [9] 王方, 王灿. 水苏碱抗炎活性的研究[J]. 中国药房, 2012, 23(3): 212-214.
- [10] 胡屹屹, 何孔旺, 倪艳秀. 苦参碱、水苏碱和防己诺林碱抗细菌内毒素的作用研究[J]. 江西农业大学学报, 2012, 34(1): 129-133.
- [11] Hu Y Y, He K W, Guo R L. Six alkaloids inhibit secretion of IL-1 α , TXB(2), ET-1 and E-selectin in

- LPS-induced endothelial cells [J]. Immunol Invest, 2012,41(3):261-274.
- [12] Yin J, Zhang Z W, Yu W J, et al. Stachydrine, a major constituent of the Chinese herb leonurus heterophyllusweet, ameliorates human umbilical vein endothelial cells injury induced by anoxia-reoxygenation [J]. Am J Chin Med, 2010,38(1):157-171.
- [13] Servillo L, Donofrio N, Longobardi L, et al. Balestrieri ML. Stachydrine ameliorates high-glucose induced endothelial cell senescence and SIRT1 downregulation [J]. J Cell Biochem, 2013,114(11):2522-2530.
- [14] 朱虹, 龙子江, 陈明, 等. 合成水苏碱对血瘀模型大鼠血液流变性的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2007, 26(6):38-40.
- [15] 晁志, 马丽玲, 周秀佳. 益母草中生物碱成分对大鼠的利尿作用研究[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 11-12.
- [16] 张翠, 周亚洁, 芦莹, 等. 内质网应激在肾纤维化大鼠肾组织的表达及水苏碱的干预作用[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(11):1333-1338, 1263.
- [17] Zhang C, Lu Y, Tong Q Q, et al. Effect of stachydrine on endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in rat kidney after unilateral uretera obstruction [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(4): 373-381.
- [18] Zhang C, Lu Y, Zhou Y J, et al. The effect of stachydrine on the expression of caspase-12 in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. J Urol, 2014, 192(5):1549-1554.
- [19] Chen M H, Chen L G, Lian Y H, et al. Expression of connexin 40 and connexin 45 in renal tissue of rats with chronic renal failure and effect of treatment with Astragalus polysaccharide and stachydrine combination [J]. Chin J Pathophysiol, 2014, 30(3): 494-502.
- [20] 刘红燕, 王瑞, 石明, 等. 小剂量盐酸水苏碱对过氧化氢所致肾小管上皮细胞凋亡的保护作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(9):760-763.
- [21] 马玉红, 杨解人. 水苏碱对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(5): 40-42.
- [22] 程永凤, 王效山, 陈志武. 益母草碱和水苏碱合用抗小鼠急性心肌缺血的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(1):58-61.
- [23] 单晓莉, 章忱, 廖月玲, 等. 益母草水苏碱抑制去甲肾上腺素诱导心肌细胞胚胎基因再表达的作用[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(2):70-72.
- [24] 孙祝美, 李华, 吕嵘, 等. 益母草水苏碱对大鼠心肌细胞肥大的肌浆网钙摄取及 SERCA 活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):118-122.
- [25] 卫洪昌. 盐酸水苏碱对 NE 致心肌细胞肥大药效学研究 [C]. 上海: 第一届全国中西医结合心血管病中青年医师论坛, 2008.
- [26] 吕嵘, 赵培, 韩志芬, 等. 盐酸水苏碱抑制去甲肾上腺素诱导的心肌细胞肥大效应的作用研究 [C]. 南昌: 第十次中国中西医结合微循环学术会议, 2010.
- [27] 廖月玲, 章忱, 赵培, 等. 益母草水苏碱对去甲肾上腺素诱导乳鼠心肌细胞肥大钙摄取的影响 [C]. 南京: 第十二次中国中西医结合微循环学术会议, 2012.
- [28] Zhang C, Shan X L, Liao Y L, et al. Effects of stachydrine on norepinephrine-induced neonatal rat cardiac myocytes hypertrophy and intracellular calcium transients [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 474-479.
- [29] Guo W, Zhang C, Liao Y L, et al. Effect of Leonurus stachydrine on myocardial cell hypertrophy [J]. Chin Herb Med, 2012, 35(6):940-943.
- [30] 郭炜, 赵培, 顾燕频, 等. 活性氧参与益母草水苏碱抗 Ang II 诱导心肌细胞肥大的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(5):559-561.
- [31] 单晓莉, 张欣宇, 胡紫洁, 等. 益母草水苏碱对瘦素致乳鼠心肌细胞肥大的抑制作用 [J]. 中药材, 2014, 37(5):825-855.
- [32] Rathee P, Rathee D, Rathee D, et al. *In vitro* anticancer activity of stachydrine isolated from Capparis decidua on prostate cancer cell lines [J]. Nat Prod Res, 2012, 26(18):1737-1740.
- [33] Taiwo B J, Akinkunmi E O, Omisore N. Antimicrobial and antiplasmodial activities of a quaternary compound from *Ritchiea capparoides* var. *Longipedicellata* [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(6): 528-531.
- [34] 唐万鹏, 张旭东, 胡兴宜, 等. 益母草水苏碱浸杀法对湖北钉螺糖原和蛋白质含量的影响 [J]. 安徽农业大学学报, 2007, 34(1):82-84.
- [35] 国家医药管理局情报中心站. 植物药有效成分手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986:991.
- [36] 石金金, 张美玲, 于扬, 等. 益母草成分盐酸水苏碱对小鼠的急性毒性研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4):865-866.
- [37] 李颖. 水苏碱在大鼠体内的药物动力学研究 [J]. 安徽中医学院学报, 2007, 26(5):48-50.
- [38] 冯晓东. 水苏碱在家兔体内的药物动力学研究 [J]. 中国药师, 2009, 12(12):1696-1697.
- [39] Chen H X, Shen S L, Han F M, et al. HPLC-ESI/MS analysis of stachydrine and its metabolites in rat urine [J]. Acta Pharm Sin B, 2006, 41(5):467-470.

[责任编辑 周冰冰]