

苦参碱的生物学功能及其在畜牧生产中的应用前景

吴富鑫¹ 童津津¹ 熊本海² 蒋林树^{1*}

(1. 奶牛营养学北京市重点实验室, 北京农学院动物科学技术学院, 北京 102206;

2. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193)

摘要: 苦参碱类生物碱是中药苦参的主要有效成分, 广泛存在于豆科的槐属、野决明属及山豆根属等植物中。苦参碱类生物碱具有多种生物活性, 对机体多种器官具有调节作用, 同时具有抗寄生虫、抗细菌、抗真菌及抗病毒等药理作用。本文主要从苦参碱的结构性质及其生物学功能方面进行论述, 在全面禁用抗生素的背景下为苦参碱在畜牧生产中的应用推广提供参考。

关键词: 植物提取物; 苦参碱; 生物学作用; 机制

中图分类号: S816

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2019)12-5454-07

2020 年我国将全面禁止在饲料中添加抗生素, 在这一背景下, 能够促进动物生长并能提高动物抗病能力的天然活性物质无疑将受到畜牧业更多青睐。苦参碱类生物碱(matrine-type alkaloids)是中药苦参的主要有效成分, 广泛存在于豆科的槐属、野决明属及山豆根属等植物中。《名医别录》中描述苦参能养肝胆气、安五脏、平胃气、令人嗜食轻身、定志益精、利九窍、除伏热肠、止渴醒酒、小便黄赤、疗恶疮、下部蚀^[1]。本文结合近年来国内外的研究进展, 主要论述苦参碱的结构性质及其生物学功能, 希望在全面禁用抗生素的背景下为苦参碱在畜牧生产中的应用推广提供参考。

1 苦参碱的结构和性质

苦参碱为羽扇烷宁的异构体, 属于四环的喹啉啶类生物碱, 分子骨架可看作由 2 个双稠环哌啶环并联而成, 由并联部位可知苦参碱处于内酰胺状态^[2]。苦参碱的 N-16 和 C-15 内酰胺结构可

被皂化, 生成羧酸衍生物或苦参酸, 苦参酸又易脱水环合, 生成苦参碱^[3]。苦参碱分子结构中含有 4 个六元环, 2 个氮原子, 其中一个氮原子呈内酰胺状态, 另一个为叔胺氮(图 1)。可从以下 4 个方面对其进行结构改造: 1) A, B 环的 N-1 位成季铵盐、复盐或氧化。2) C, D 环的 13, 14-位双键加成、成酯或氧化。3) 15, 16-位水解。4) 14-位 α -H 的反应^[2]。付奔^[4]设计合成了 5 个系列共 85 个新型苦参碱衍生物, 这些苦参碱衍生物对人肿瘤细胞株 HCC-LM3 的体外生长显示出抑制作用, 其中最优化合物 I 14 和 III 14, 半诱导凋亡率(IC50)值分别为 23.60 和 1.76 $\mu\text{mol/L}$ 。倪晨旭^[5]使用苦参碱衍生物 WM130 对肝癌细胞增殖和克隆进行研究, 衍生物通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的 67LR 抑制肝癌细胞增殖。邹玉明^[6]设计合成了苦参碱衍生物 MASM[(6aS, 10S, 11aR, 11bR, 11cS) 210-methylamino-dodecahydro-3a, 7a-diaza-benzo(de)anthracene-8-thione], 其表现出比苦参碱更好的药理学活性。

收稿日期: 2019-05-31

基金项目: 北京市现代农业产业技术体系奶牛创新团队; 国家自然科学基金(31772629, 31702302, 31802091); 第 64 批中国博士后基金面上项目

作者简介: 吴富鑫(1995—), 男, 山东济宁人, 硕士研究生, 研究方向为奶牛营养与免疫。E-mail: 2996440432@qq.com

* 通信作者: 蒋林树, 教授, 博士生导师, E-mail: kjsxnb@vip.sina.com

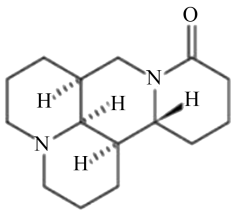


图 1 苦参碱结构

Fig.1 Matrine structure^[2]

2 苦参碱的生物学功能及其机制

2.1 对机体的保护作用

2.1.1 抗氧化作用

通常认为氧化应激和氧化与抗氧化之间的平衡被打破是机体炎症发生的主要原因。苦参碱可通过调节细胞中半胱氨酸和天冬氨酸水解酶-3 (Caspase-3) 等细胞通路调节抗氧化系统的平衡。Sun 等^[7]研究发现,10 mg/kg 的苦参碱可提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶表达并降低丙二醛表达,抑制由 D-半乳糖诱导的小鼠的衰老和氧化应激。Wu 等^[8]研究发现,苦参碱通过增强趋化因子受体 7 的表达,下调促炎细胞因子白细胞介素(IL)中 IL-1 β 、IL-17 和丙二醛的产生,减轻脂多糖诱导的肠道炎症和氧化应激,同时证明了苦参碱可提高抗氧化酶活性、降低脂质过氧化物和自由基的产生。有研究表明,苦参碱和其他天然活性成分联用可以起到更好的效果。李巨银等^[9]研究发现,将苦参碱和黄芪多糖联用可增加鸡血清中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶活性并降低丙二醛含量,显著改善机体抗氧化能力。卢金霞等^[10]研究发现,50、75 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的苦参碱可增加体外培养的奶牛乳腺上皮细胞中 Caspase-3、p53、信号传导与转录激活子 1 (STAT1) 和细胞因子信号转导抑制分子 3 (SOCS3) 抗氧化相关基因的表达量,极显著提高了过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性。

2.1.2 免疫调节作用

目前广泛认为苦参碱具有对免疫机能双向调节的功能。当浓度较低时,苦参碱具有提高白细胞吞噬功能和提高淋巴细胞免疫功能的作用;当苦参碱浓度高时,可抑制过多的免疫表达减少炎症的发生^[11]。有研究发现,高剂量的苦参碱能够

抑制过度的免疫表达,Zhang 等^[12]通过流式细胞术研究发现,苦参碱可增加自然杀伤细胞和异质性细胞群对 K562 白血病细胞的细胞毒活性,抑制过度免疫的产生。张瑞奎等^[13]研究发现,使用不同浓度的苦参碱(50、100 及 200 mg/kg)可增强肉瘤大鼠的细胞和体液免疫,减少炎症反应的发生,在使用苦参碱后 IL-2、 γ 干扰素、CD8 阳性 T 细胞含量明显降低,而 IL-6、IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、CD3⁺ 及 CD4⁺ 含量显著升高,免疫球蛋白(Ig)中 IgG、IgM 及 IgA 含量显著升高。也有研究表明,苦参碱在低浓度时促进免疫功能,Zhang^[14]利用苦参碱和壳聚糖联合用药使其手术后更好地进行伤口愈合。而张明发等^[15]的研究中使类风湿关节炎患者每人每天口服 25 mg 苦参碱后发现红细胞沉降率、C 反应蛋白含量和血栓负荷评分指标有明显改善,升高外周血中调节 T 细胞 (Treg) 的比例,降低辅助性 T 细胞 17 (Th17) 的比例,同时降低 TNF- α 、IL-17A 的表达水平。Zhang 等^[16]研究发现,苦参碱能增强小胶质细胞、星形胶质细胞核中的神经营养因子 3 表达,从而增强髓鞘在脊髓炎中的免疫水平,避免炎症损伤。苦参碱既可调节过度免疫损伤又可增强免疫,具有双向的免疫调节功能。

2.1.3 抗肿瘤作用

苦参碱在高剂量使用时具有抑制细胞活性的功能,且代谢活性越高的细胞抑制效果越强,其主要机制是调节线粒体应激及细胞凋亡相关通路,因此具有抗癌作用。在 Li 等^[17-18]的研究中发现,苦参碱对去势抵抗性前列腺癌细胞的叉头转录因子 (FOXO)、磷酸肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-AKT) 和 NF- κB 信号通路具有调节作用,苦参碱处理导致 FOXO 和 PI3K-AKT 通路中 FOXO1A、FOXO3A、FOXO4 和 FOXO6 表达水平显著增加,从而达到抗癌的目的。Jiang 等^[19]的研究认为苦参碱通过增加活性氧和抑制线粒体功能诱导人食管鳞状细胞癌 KYSE-150 细胞凋亡。Jiang 等^[19]发现苦参碱能增加活性氧水平并触发线粒体膜电位中断从而导致水溶性相关蛋白 (Bcl-2) 的表达降低,促进 KYSE-150 细胞中半胱氨酸和天冬氨酸水解酶-3、8 和 9 的活化,破坏 F-肌动蛋白,从而造成癌细胞核结构和形态学损伤。苦参碱还可降低癌细胞对已有药物耐药性。刘冬等^[20]的研究发现,0.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 的苦参碱能够通过抑制考察核因子

E-2-相关因子2诱导的膜联蛋白A4表达从而改善肺癌细胞对顺铂的耐药性。鄂颖等^[21]的研究也支持了这一观点,顺铂和苦参碱联用对人肝癌细胞株 Hep G2 的抑瘤作用更为明显。但鄂颖等^[21]认为苦参碱是通过 Caspase-3、存活素(survivin)表达造成影响,进而促使肿瘤细胞凋亡。还有其他研究认为苦参碱是通过抑制肿瘤细胞内血管的生成从而抑制癌细胞的生长。在卓新风等^[22]的研究中发现(11.26±1.02) μmol/L 苦参碱对人肺癌 A549 细胞的激活以及增殖、侵袭和血管生成以及 Caspase-3 的表达均产生抑制作用。因此,苦参碱可以用于宠物或珍稀动物癌症的治疗。

2.1.4 对血液循环系统的作用

苦参碱对心血管内皮具有一定的保护作用,可通过调节炎症因子表达,调节细胞凋亡相关通路,抑制心肌纤维化等方式,对血液循环系统进行保护,并可以预防癌症的发生。卢迎宏等^[23]研究发现苦参碱能抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞损伤造成的酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT3)通路的活化,并降低 IL-1β、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-10 和 IL-13 表达,从而起到抗炎和抑制血管平滑肌细胞凋亡的作用。王淑静等^[24]研究发现,16.7 mmol/L 的苦参碱能通过影响糖尿病性心脏病中的活化转录因子6 抗原(ATF6)信号传导途径来减轻心脏纤维化。而 Zhang 等^[25]研究发现,苦参碱能够通过抑制糖尿病性心脏病中的转化生长因子-β/Smad(TGF-β/Smad)通路来抑制心肌纤维化,二者都发现了相关通路中重要的基因产物表达量的变化。Wang 等^[26]通过免疫共沉淀的方法评估 FKBP12.6(FKBP12.6)和兰尼碱受体2(RyR2)之间的分子偶联,发现苦参碱能够通过抑制 FKBP12.6 和 RyR2 的解离,降低 RyR2 的活性,从而调节 RyR2 介导的钙过载引发的心肌细胞凋亡来减弱心脏功能障碍。这说明苦参碱能够通过多种途径共同保护血液循环系统,防止损伤的发生。

2.1.5 对肝脏的作用

苦参碱对肝脏表现出双重作用,在低剂量时对肝脏细胞的活性表现出促进作用,在高剂量时会对肝脏造成损害。这是由于苦参碱对肝脏的炎症因子产生的相关通路进行调节并与调节机体的氧化平衡有关。徐锦龙等^[27]调查发现,苦参碱浓度为 0.625 g/L 时肝细胞 HL7702 细胞活力明显

上升,苦参碱浓度为 1.25 g/L 以上时会产生肝损伤。而在 Gao 等^[28]的研究中,使用 50 mg/kg 的苦参碱在四氯化碳造成的慢性肝损伤模型中可显著改善小鼠的肝损伤状况,降低 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等促炎细胞因子,并降低氧化应激,同时提高还原型谷胱甘肽、过氧化氢酶、谷胱甘肽-S-转氨酶的活性,降低丙二醛和亚硝酸盐含量。另外在 Gao 等^[28]研究中发现苦参碱能通过调节肝脏钙离子(Ca²⁺)浓度进而调节内质网应激,从而对脂质代谢紊乱和脂肪性肝炎造成损伤的肝脏进行保护。其他研究表明在使用苦参碱时,配伍其他的植物提取成分对肝脏有更好的保护作用^[29]。因此,可将苦参碱用于给药后帮助药物代谢,以及药物作用后肝细胞损伤的修复等方向。

2.2 抗病原作用

2.2.1 抗寄生虫作用

苦参碱在抗寄生虫方面的作用可追溯到古代,《唐本草》^[30]记载苦参可治恶虫。现代研究表明,其抗寄生虫作用产生的影响主要原因是苦参碱对神经麻痹作用和对寄生虫的生理功能产生影响。刘晓丹等^[31]的研究中发现植物源杀螨浴剂中 0.02~0.45 mg/mL 的苦参碱具有良好的杀螨虫作用。雒艳萍等^[32]研究发现使用主要成分为苦参碱的砂生槐种子提取物 100 mg/kg 能够影响秀丽隐杆线虫行为能力,降低生殖能力,缩短寿命,影响发育。张国超^[33]发现改变该药物剂型后有更好的抑制效果。综上,苦参碱具有较好的抗寄生虫疗效。

2.2.2 抗细菌作用

苦参碱在研究中广泛用于奶牛乳腺炎、子宫内膜炎等细菌性疾病的治疗,并表现出相当的活性。近年来的研究表明,苦参碱类生物碱具有广谱抗菌作用,同时能够影响生物被膜的生长^[34]。苦参碱类生物碱在金黄色葡萄球菌的黏附过程中起到了明显的阻碍作用,并发现还原型苦参碱的抗菌作用强于氧化型苦参碱的抗菌作用^[34]。在冷晓红等^[35]的研究中发现,苦参碱对引起奶牛乳腺炎的 3 种病原菌金黄色葡萄球菌、无乳链球菌及大肠杆菌均有相似的抑菌活性,其中无乳链球菌对苦参碱最为敏感,最低抑菌剂量(MIC)为 3.125~6.250 mg/mL,其次为大肠杆菌和金黄色葡萄球菌, MIC 为 6.25~12.50 mg/mL。韩欢胜等^[36]的研究发现,苦参碱卡波姆凝胶有较好的抑

菌效果,该制剂对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌和停乳链球菌的 MIC 分别为 3.13、6.25、0.78 和 0.78 mg/mL,其最低杀菌剂量分别为 6.25、6.25、1.56 和 0.78 mg/mL。在 Li 等^[37]的研究中表明,1、5 和 10 mg/kg 苦参碱处理均能显著改善肠道微生物群落。这说明在低浓度时苦参碱对微生物菌群有调控作用,可间接抑制病原菌生长。在 Feng 等^[38]的研究中苦参碱可减少由金黄色葡萄球菌的 α -溶血素诱导的牛乳腺上皮细胞的损伤。以上研究表明,苦参碱对细菌的抑制具有良好的效果。

2.2.3 抗真菌作用

到目前为止有效的抗真菌药物十分有限,一些研究发现苦参碱具有抗真菌感染的作用。李治建等^[39]研究发现,苦参碱对 4 种临床常见念珠菌具有作用并发现其对白色念珠菌细胞膜生物合成产生影响。在 Shao 等^[40]的研究中发现苦参碱可以减少白念珠菌假性菌丝的生长和降低对氟康唑的耐药性。Zhang 等^[41]的研究则发现苦参碱和氟康唑联合用药可增强对马拉色菌、白色念珠菌等多种真菌的药效作用。

2.2.4 抗病毒

近年来,研究显示苦参碱可以抑制病毒的复制,具有抗乙型和丙型肝炎病毒、心肌炎病毒,新城疫病毒等多种病毒的功效^[29]。Bandiera 等^[42]通过体外细胞研究发现,氧化苦参碱对通过调节 miRNA-122 的表达对乙型肝炎病毒复制起抑制作用。在陈曦等^[43]的研究中发现体内注射 150 mg/d 的苦参碱联合恩替卡韦对乙型肝炎病毒感染具有较好的协同治疗作用,并降低血清转氨酶活性,降低用药剂量具有更好的安全性。Raza 等^[29]研究发现苦参碱黄芩多糖复合物对家禽新城疫病毒的具有明显的抗病毒作用以及增强机体免疫能力的作用。

3 苦参碱在畜牧生产中的应用及安全性分析

我国即将在 2020 年全面禁止抗生素在饲料添加剂中的使用,这必定出现动物生产性能降低、病死率增加等问题,寻找抗生素的替代物成为必然的趋势。苦参碱具有调节机体免疫力、抗炎、抗氧化、抗病原的作用,可以用于畜牧生产中奶牛乳腺炎^[35]、子宫内膜炎^[36]、热应激、免疫应激^[8]等疾

病的预防和改善,根据其可调节机体氧化能力及机体免疫能力的特征,可将其作为免疫调节剂,预防或治疗奶牛因氧化失衡造成的热应激和氧化应激。此外,还可将其用于生产后或大病初愈后康复过程中的免疫调节作用。由于苦参碱的抗病原作用可将其用于病原菌入侵导致的疾病。在其他动物中苦参碱也可发挥相应的功能,在猪的生产过程中,Sun 等^[44]将苦参碱使用在猪繁殖与呼吸障碍综合征的治疗。在家禽养殖方面,苦参碱被用于新城疫^[29]的治疗,Kostadinović 等^[45]将苦参碱用于鸡球虫的治疗。因此,苦参碱具有广泛应用于畜牧生产的价值。

苦参碱类生物碱在众多方面具有较好的生物活性,但是,一些研究发现大剂量使用苦参碱可能引起中毒症状,机体中毒时可引起肝脏、肾脏、肺脏和神经麻痹等症状^[46]。张明发等^[46]认为苦参碱可提高中枢神经的兴奋性递质谷氨酸水平,降低抑制性递质 γ -氨基丁酸水平,并抑制胆碱酯酶活性而造成胆碱能神经兴奋,这是苦参碱造成神经麻痹的原因。杨良月^[47]对绵羊的毒理学试验表明,大剂量使用苦参碱可造成肺脏、肝脏、脑、肾脏和心脏损伤。但除去自身较难恢复的肺脏,苦参碱造成的肝脏和肾脏造成的损害均可逐渐恢复。苦参碱在应用中比较安全,但不可过量长期使用,以免造成危害。

4 小 结

在 2020 年全面禁用抗生素在饲料添加剂中使用的背景下,需要越来越多的天然活性成分作为饲料添加剂来使用,用于保证畜禽的健康与生产。苦参碱作为传统的中药提取物,具有对机体免疫的双向调节功能和对病原的抑制作用。使其可在医药、农业、食品和包装等众多领域都具有广泛使用的价值。但是由于其大剂量使用可能造成的部分损伤,在饲料和医药等领域尚未大规模使用,但随着对苦参碱研究的逐渐深入,发现经典古方中的一些中药的配伍可以降低苦参碱的毒性,因此,现在使用天然提取成分与苦参碱配伍可降低苦参碱的用量并获得了更好的生物活性。同时,其他研究也发现改变剂型可以有效降低苦参碱的使用量,此外,一些学者希望从其分子结构上改变其药性,以达到减小毒副作用增加药效的目的。但是这些研究距离实际生产中使用仍具有一

定的距离。因此,需要更多的试验数据支持苦参碱在实际生产中的应用。

参考文献:

- [1] 陶弘景. 名医别录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [2] 高明焱, 孙朋, 杜同同, 等. 苦参碱衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究进展[J]. 大众科技, 2017, 19(3): 57-60.
- [3] 吴波, 程杏安, 蒋旭红, 等. 苦参碱农用活性及其结构修饰研究进展[J]. 江苏农业科学, 2019, 47(8): 123-129.
- [4] 付奔. 新型苦参碱类衍生物的设计、合成及抗肿瘤活性研究[D]. 硕士学位论文. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [5] 倪晨旭. 苦参碱衍生物 WM130 抗肝细胞癌的作用及其机制研究[D]. 硕士学位论文. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [6] 邹玉明. 苦参碱衍生物 MASM 对类风湿关节炎的治疗作用及其机制研究[D]. 博士学位论文. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [7] SUN K Y, YANG P Y, ZHAO R, et al. Matrine attenuates *D*-galactose-induced aging-related behavior in mice via inhibition of cellular senescence and oxidative stress[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018: 7108604.
- [8] WU G J, ZHOU W H, ZHAO J F, et al. Matrine alleviates lipopolysaccharide-induced intestinal inflammation and oxidative stress via CCR7 signal[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11621-11628.
- [9] 李巨银, 陈丽红, 章敬旗, 等. 氧化苦参碱-黄芪多糖中药复方对雏鸡血清中抗氧化指标的影响[J]. 畜牧与兽医, 2018, 50(9): 103-107.
- [10] 卢金霞, 何芳, 冯峰, 等. 苦参碱对奶牛乳腺上皮细胞增殖、凋亡及抗氧化能力的影响[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2018, 46(7): 1-6, 14.
- [11] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 579-585.
- [12] ZHANG L, ZHANG H Z, ZHU Z C, et al. Matrine regulates immune functions to inhibit the proliferation of leukemic cells[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(4): 5591-5600.
- [13] 张瑞奎, 汪超. 苦参碱对大鼠乳腺癌细胞荷瘤生长及其炎症因子与免疫功能的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(4): 375-378.
- [14] ZHANG C L, HOU H G, LI J H. Chitosan/matine membrane preparations promote wound recovery in an *in vivo* animal model of ulcer trauma[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2019, 12(1): 504-512.
- [15] 张明发, 沈雅琴. 槐定碱和氧化槐定碱及 13 α -羟基苦参碱抗炎和免疫抑制作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2018, 15(6): 921-925.
- [16] ZHANG M L, ZHANG X J, KANG J, et al. Matrine promotes NT3 expression in CNS cells in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Neuroscience Letters*, 2017, 649: 100-106.
- [17] LI Q, LAI Y M, WANG C B, et al. Matrine inhibits the proliferation, invasion and migration of castration-resistant prostate cancer cells through regulation of the NF- κ B signaling pathway[J]. *Oncology Reports*, 2016, 35(1): 375-381.
- [18] LI Q, HUANG H, HE Z, et al. Regulatory effects of antitumor agent matrine on FOXO and PI3K-AKT pathway in castration-resistant prostate cancer cells[J]. *Science China Life Sciences*, 2018, 61(5): 550-558.
- [19] JIANG J H, PI J, JIN H, et al. Chinese herb medicine matrine induce apoptosis in human esophageal squamous cancer KYSE-150 cells through increasing reactive oxygen species and inhibiting mitochondrial function[J]. *Pathology-Research and Practice*, 2018, 214(5): 691-699.
- [20] 刘冬, 周伟, 高晓博, 等. 苦参碱抑制 Nrf2 诱导的 Annexin A4 表达改善非小细胞肺癌对顺铂耐药[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 457-463.
- [21] 鄂颖, 尚德高, 尤胜. 苦参碱联合顺铂对人肝癌细胞株 HepG2 裸鼠移植瘤模型瘤体生长及 caspase-3 和 survivin 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(5): 457-460.
- [22] 卓新风, 姬颖华. 苦参碱对人肺癌 A549 细胞增殖、侵袭和血管生成的抑制作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 767-771.
- [23] 卢迎宏, 王丹, 井海云. 苦参碱对 oxLDL 诱导的血管平滑肌细胞炎症反应及增殖凋亡的影响及分子机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 537-543.
- [24] 王淑静, 孙微微, 张家宁, 等. 苦参碱、氧化苦参碱联合应用对 ECV304 活性及能量代谢影响[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(5): 741-746.
- [25] ZHANG Y, CUI L, GUAN G C, et al. Matrine suppresses cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- β /Smad pathway in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1): 1775-1781.

- [26] WANG J K, TANG Z G, ZHANG Y, et al. Matrine alleviates AGEs-induced cardiac dysfunctions by attenuating calcium overload via reducing ryanodine receptor 2 activity[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 842: 118–124.
- [27] 徐锦龙, 段宝忠, 马卫成. 基于数据分析苦参碱对肝脏的作用[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(1): 79–81.
- [28] GAO X B, GUO S, ZHANG S, et al. Matrine attenuates endoplasmic reticulum stress and mitochondrion dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease by regulating SERCA pathway[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2018, 16(1): 319.
- [29] RAZA A, MUHAMMAD F, BASHIR S, et al. Antiviral and immune boosting activities of different medicinal plants against Newcastle disease virus in poultry[J]. *World's Poultry Science Journal*, 2015, 71(3): 523–532.
- [30] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [31] 刘晓丹, 王惠英, 李瑞和, 等. HPLC 法测定植物源杀螨溶剂(外用)中氧化苦参碱的含量[J]. *畜牧与饲料科学*, 2019, 40(3): 6–11.
- [32] 雒艳萍. 砂生槐种子生物碱抗包虫效应及机制研究[D]. 博士学位论文. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [33] 张国超. 砂生槐种子生物碱 E2a 联合 BCG 及纳米药物 PLGA-Fe₃O₄-E2a 的抗包虫效果评价[D]. 硕士学位论文. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [34] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗菌药理作用的研究进展[J]. *抗感染药学*, 2018, 15(3): 369–374.
- [35] 冷晓红, 王志强, 李军. 苦豆子生物碱对奶牛乳房炎致病菌体外抗菌活性的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2013, 47(9): 31–33.
- [36] 韩欢胜, 徐馨, 高利. 苦参碱类生物碱传递体凝胶剂对奶牛乳房炎主要病原菌的药效学研究[J]. *中国预防兽医学报*, 2017, 39(4): 272–276.
- [37] LI P Y, LEI J J, HU G S, et al. Matrine mediates inflammatory response via gut microbiota in TNBS-induced murine colitis[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 28.
- [38] FENG F, MA W W, LUO H X, et al. Effect of matrine on reducing damage to bovine mammary epithelial cells induced by *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin[J]. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2018, 21(2): 409–413.
- [39] 李治建, 周凡, 窦勤, 等. 苦参碱体外抗念珠菌活性及对白色念珠菌细胞膜生物合成的影响[J]. *新疆医学*, 2018(6): 603–606.
- [40] SHAO J, WANG T, YAN Y, et al. Matrine reduces yeast-to-hypha transition and resistance of a fluconazole-resistant strain of *Candida albicans*[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2014, 117(3): 618–626.
- [41] ZHANG M, YANG X, WANG D, et al. Antifungal activity of immunosuppressants used alone or in combination with fluconazole[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2019, 126(5): 1304–1317.
- [42] BANDIERA S, PERNOT S, EL SAGHIRE H, et al. Hepatitis C virus-induced upregulation of microRNA miR-146a-5p in hepatocytes promotes viral infection and deregulates metabolic pathways associated with liver disease pathogenesis[J]. *Journal of Virology*, 2016, 90(14): 6387–6400.
- [43] 陈曦, 任浩, 陈照林, 等. 苦参碱联合恩替卡韦抗乙型肝炎病毒感染的作用及其机制[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(18): 3518–3520.
- [44] SUN N, SUN P P, LV H P, et al. Matrine displayed antiviral activity in porcine alveolar macrophages co-infected by porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus type 2[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 24401.
- [45] KOSTADINOVIĆ L J, PUVA Č A N, POPOVIĆ S, et al. Botanical supplements as anti-coccidial alternatives in poultry nutrition[J]. *World's Poultry Science Journal*, 2015, 71(1): 27–36.
- [46] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱的毒性研究进展[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(4): 682–691.
- [47] 杨良月. 苦参碱的毒理及 HPLC 法测定绵羊血浆苦参碱的研究[D]. 硕士学位论文. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2015.

Biological Function of Matrine and Its Application Prospect in Livestock Production

WU Fuxin¹ TONG Jinjin¹ XIONG Benhai² JIANG Linshu^{1*}

(1. Beijing Key Laboratory of Dairy Cattle Nutrition, Institute of Animal Science and Technology, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China; 2. Beijing Institute of Animal Husbandry and Veterinary Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

Abstract: Matrine-type alkaloids are the main active constituents of the traditional Chinese medicine *Sophora flavescens*. They are widely found in plants such as the genus *Amaranthus*, the genus *Cassia*, and the genus *Sophora*. Matrine alkaloids have a variety of biological activities, have a regulatory effect on various organs of the body, and have pharmacological effects such as anti-parasitic, anti-bacterial, anti-fungal and anti-viral. This paper mainly discussed the structural properties and biological functions of matrine, and hoped to provide reference for the application and promotion of matrine in livestock production under the background of comprehensive antibiotics. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2019, 31(12):5454-5460]

Key words: plant extract; matrine; biological function; mechanisms