

绿绒蒿属在疾病中的研究进展

崔 思¹, 邹育海², 张群辉^{3,4}, 梁 岑¹

¹联勤保障部队三亚康复疗养中心疗养八科, 海南 三亚

²南部战区总医院心血管内科, 广东 广州

³青海大学高原医学研究中心, 青海 西宁

⁴赣南医学院第一附属医院心血管内科, 江西 赣州

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月19日

摘 要

藏药绿绒蒿属于罂粟科, 主要成分包含生物碱、黄酮类、萜类、甾体、挥发油和微量元素等, 功效包括活血、化瘀、止痛、治头伤和骨折等, 而现代药理学研究发现其在心肌梗死、肿瘤、肝炎、帕金森综合征和阿尔兹海默病等多种疾病和病理生理过程中具有较好疗效, 已成为传统医学的研究热点。因此, 本文主要对绿绒蒿属的现代药理作用在疾病中的研究进展进行分析和总结, 以期绿绒蒿属在基础医学和临床研究的顺利开展提供实验依据, 为疾病的治疗提供新思路。

关键词

绿绒蒿属, 肿瘤, 肝炎, 帕金森综合征, 阿尔兹海默病, 心肌梗死

Research Progress of *Meconopsis* in Diseases

Si Cui¹, Yuhai Zou², Qunhui Zhang^{3,4}, Cen Liang¹

¹Eight Department of Rehabilitation, Sanya Rehabilitation of Joint Logistics Support Force, Sanya Hainan

²Cardiovascular Department, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou Guangdong

³Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

⁴Cardiovascular Department, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 19th, 2022

Abstract

The Tibetan medicine *Meconopsis* belongs to the Papaveraceae family. Its main components in-

clude alkaloids, flavonoids, terpenoids, steroids, volatile oils and trace elements. Its effects include promoting blood circulation, removing blood stasis, relieving pain, treating head injuries and fractures, etc. Modern pharmacology scientific research has found that it has good curative effect in various diseases and pathophysiological processes such as myocardial infarction, tumor, hepatitis, Parkinson's syndrome and Alzheimer's disease, and has become a research hotspot of traditional medicine. Therefore, this article mainly analyzes and summarizes the research progress of modern pharmacological effects of *Meconopsis* in diseases, in order to provide experimental basis for the smooth development of basic medicine and clinical research of *Meconopsis*, and provide new ideas for the treatment of disease.

Keywords

Meconopsis, Tumor, Hepatitis, Parkinson's Syndrome, Alzheimer Disease, Myocardial Infarction

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

藏医具有完整的理论并涵盖丰富的藏药，是传统医学的重要组成部分。2000 年前藏医在治疗多种疑难疾病方面发挥了非常重要的作用。这为顺利实现“健康中国 2030”提供了重要医疗资源保障，已成为传统医学中最具活力的新药开发领域之一[1] [2]。藏药绿绒蒿属(*Meconopsis*)是罂粟科植物，通常生长在海拔 3600~4500 米的山脉[3] [4]。因其含有生物碱、黄酮类、萜类、甾体、挥发油和微量元素等关键化学成分，所以具有活血、化瘀、止痛、治头伤和骨折等功效，通常用于热证、跌打损伤和胸背疼痛等治疗。最新药理学研究表明其在心肌梗死、肿瘤、肝炎、帕金森综合征和阿尔兹海默病等多种疾病和病理生理过程中发挥靶向作用。但受多重因素影响，绿绒蒿属的研究大多停留在基础研究，详细机制不确切[5]。本文旨在探讨绿绒蒿属现代药理作用在疾病中的研究进展，以为绿绒蒿属在基础医学和临床研究的顺利开展提供实验依据，为疾病的治疗提供新思路。

2. 绿绒蒿属概述

绿绒蒿属，又名阿拍色鲁，是一种一年或多年生的草本植物，具有黄色液汁。其在低温下可通过有效地调节叶绿素荧光参数而具有抗寒性[6]，因而主要分布在寒冷的青藏高原地区；不同居群绿绒蒿属因生态环境不同而拥有不同的红外光谱，因此产生的生物学效应存在差异[7]。我国著名医典《月王药诊》、《晶珠本草》、《藏药志》和《四部医典》等对其进行详实的记载：绿绒蒿属具有苦、涩、性寒和小毒等特点，故其能清热、利湿，归大肠经、肝经，临床用于治疗热证、跌打损伤和胸背疼痛等[8]。

2.1. 绿绒蒿属分类

绿绒蒿属按照花瓣颜色可分为四大类，包括白色花瓣的白花绿绒蒿和高茎绿绒蒿；红色花瓣的红花绿绒蒿、滇西绿绒蒿；黄色花瓣的全缘叶绿绒蒿、细梗绿绒蒿和锥花绿绒蒿等；蓝色花瓣的五脉绿绒蒿、总状绿绒蒿、多刺绿绒蒿、毛瓣绿绒蒿、川西绿绒蒿和藿香叶绿绒蒿等。

2.2. 绿绒蒿属活性成分

绿绒蒿属发挥生物学效应的成分主要包括生物碱、黄酮类、萜类、甾体、挥发油和微量元素等化学

成分[8]。生物碱是一种天然化合物。绿绒蒿属的生物碱包括马齿苋酰胺 E、去甲血根碱、二氢血根碱、黑水罂粟碱、小檗碱、脉奎宁、普托品碱、原阿片碱、原鸦片碱、阿苞碱、甲氧基淡黄巴豆亭碱、华紫堇碱和威尔士绿绒蒿定碱等[9]。黄酮类广泛存在于草本植物,是重要的代谢产物,具有清除自由基、抗菌、抗病毒和抗肿瘤等作用。绿绒蒿属的黄酮包括木犀草素、异鼠李素、大风子素、草棉素、槲皮素、双氢槲皮素、华中冬青黄酮和小麦黄素等[10]。植物产生天然产物的量和种类最多的是萜类化合物。绿绒蒿属还包括 2 个五环三萜类化合物,分别为 3β -hydroxyolean-12-en-30-oic acid 和 3α -hydroxyolean-12-en-30-oic acid [11]。

3. 绿绒蒿属在肿瘤中的应用

细胞凋亡和细胞周期调控在肿瘤治疗过程中发挥至关重要的作用。范好等研究发现当总状绿绒蒿醇提物的浓度维持在 0.03~0.15 毫克/毫升时,人白血病 K562 细胞的增殖受到抑制。该生物学效应的重要机制在于产物不仅可以诱导 K562 细胞的 DNA 损伤,还使细胞周期停滞在 G2/M 期[12]。范好等为进一步探究提取物发挥疗效的最佳浓度,设计了时间-剂量效应研究,结果发现 24 h、48 h 和 72 h 对应的 IC50 分别为 62.1、19.6 和 10.9 $\mu\text{g/mL}$,此时产物通过细胞色素 C、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的富集、Caspase-3 和 Caspase-9 等途径靶向诱导细胞凋亡并使细胞周期停滞在 G2/M 期[13]。范建平等发现多刺绿绒蒿提取物也可使细胞周期停滞在 G2/M 期,从而抑制 L1210 细胞的增殖并促进细胞凋亡。通过对其细胞毒性研究发现,以 $120 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的提取物浓度给药 24 h 时细胞存活率变化最明显且最低为 $(56.6 \pm 1.3)\%$ 。而继续给药 24 h 和 48 h 并将细胞活力维持在 IC50,此时的浓度分别为 $90.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $79.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。本研究多刺绿绒蒿提取物发挥抑制小鼠淋巴细胞白血病细胞株的机制是通过氧化应激选择性地诱导 L1210 细胞凋亡,并且这种效应呈现出剂量和时间的依赖性[14]。范建平等也发现全缘叶绿绒蒿可通过靶向诱导凋亡和抑制细胞周期 G2/M 来显著抑制 K562 细胞活性;从形态学分析来看,荧光显微镜提示细胞形态塌陷、染色质凝聚、DNA 损伤和 ROS 富集均呈现减少。线粒体诱导细胞凋亡成为上述病理生理过程的关键环节。换言之,全缘叶绿绒蒿通过诱导线粒体介导细胞凋亡和细胞周期停滞,且对正常细胞的损害小[13]。郭志琴等对多刺绿绒蒿进行分离并提取出马齿苋酰胺 E,发现产物对人肝癌细胞系 HepG2 具有显著的细胞毒性,当浓度为 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时抑制率达 52.2% [15]。Iva 等研究发现血根碱对人表皮样细胞 A431 的细胞毒性比人表皮角质形成细胞 NHEks 更强,因而其可作为生存素抑制剂。他们进一步探究发现血根碱仅对单细胞系有效,具体表现为选择性地杀死前列腺癌细胞,而对正常前列腺上皮细胞无效,其机制可能通过直接或间接影响 DNA 的复制,通过微管使 G2/M 期细胞周期发生停滞[16]。由此可见,总状绿绒蒿、多刺绿绒蒿和全缘叶绿绒蒿及其醇提取物,通过氧化应激、细胞毒性和干扰 DNA 等途径实现诱导细胞凋亡和调控细胞周期,为临床治疗白血病、肝癌和前列腺癌提供强有力的证据。绿绒蒿属很可能成为一种潜在的、有效的抗癌药物。

4. 绿绒蒿属在肝炎中的应用

Zhou 等研究发现与四氯化碳组相比,实验组兔按 100~400 mg/kg 服用全缘叶绿绒蒿提取物可显著降低谷丙转氨酶、谷草转氨酶和总胆红素水平[17],He 等利用五脉绿绒蒿提取物在动物实验中也得出相同结果[18]。为探究产生这种生物学效应的成分,袁明等发现藏药全缘叶绿绒蒿乙酸乙酯提取部位具有较强护肝作用[19]。那么绿绒蒿属的其他成分是否也具有护肝作用?因此,王志旺等从甘肃产的五脉绿绒蒿中提取得到总黄酮,随后发现四氯化碳诱导急性肝损害模型鼠按 300mg/kg 服用黄酮可显著降低肝酶,而总生物碱和 90%的醇提取物对肝损害无效[20]。丁莉等也从五脉绿绒蒿的研究中得出相似结果,并且还能提高小鼠的生存率[21]。汪海英等通过开展随机对照试验发现藏药二十五味绿绒蒿丸通过降低肝酶指标,

可显著改善慢性重型肝炎患者的临床症状,且临床的总有效率为 80.5%,无毒副作用[22][23]。由此可见,全缘叶绿绒蒿和五脉绿绒蒿无论对急性肝炎还是慢性重型肝炎发挥护肝作用的主要有效成分是黄酮类化合物。从降低肝酶指标、毒副作用小和临床有效性高等多方面来看,绿绒蒿属的成分均值得在临床开展多中心的前瞻性队列研究,获取更多的循证医学证据,逐步奠定绿绒蒿属在肝炎治疗中的地位。

5. 绿绒蒿属在神经病学的应用

孙洪祥等利用马齿苋酰胺 E 干预帕金森综合征模型小鼠,结果表明,高剂量马齿苋酰胺 E 组小鼠中脑、纹状体和血浆中的超氧化物歧化酶的活力较对照组显著升高,丙二醛含量则显著下降;小鼠中脑黑质致密部的多巴胺神经元树突增多,TH 阳性神经细胞数和纤维光密度值明显增加;而中脑和纹状体中 p-ERK 蛋白表达显著降低表明马齿苋酰胺 E 能减少小鼠纹状体内的氧化应激损害,从而遏制纹状体神经细胞的凋亡。因此,马齿苋酰胺 E 对脑具有保护作用,能够改善帕金森综合征的症状[24]。王培培等也使用马齿苋酰胺 E 干预阿尔兹海默病模型小鼠,结果表明,高剂量组显著缩短逃避潜伏期,小鼠的学习和记忆能力得到改善;高剂量的马齿苋酰胺 E 使小鼠脑中 SOD 活力明显增加;从小鼠海马的形态学来看,马齿苋酰胺 E 可减少 D-半乳糖/亚硝酸钠引起的海马神经损害。这种神经保护机制是通过促进小鼠海马神经细胞 Bcl-2 的表达和抑制促进凋亡基因 Bax 和 Caspase-3 的过表达来实现[8][25]。由此可见,马齿苋酰胺 E 作为绿绒蒿属最重要的生物碱通过抗氧化应激,减少 D-半乳糖/亚硝酸钠水平,从而使凋亡基因 Bax 和 Caspase-3 的表达受抑制并减少脑实质的损害,进而达到治疗帕金森综合征和阿尔兹海默病。综上所述,绿绒蒿属中的生物碱可作为治疗神经系统疾病的主要有效成分。其他生物碱亟待开展动物研究进行探索。

6. 绿绒蒿属在心肌梗死中的应用

郭志琴等通过提取多刺绿绒蒿用来干预心肌缺血模型大鼠,发现其能显著改善大鼠的左心室容积变化率和心功能;从生化指标来看,与其他组相比,多刺绿绒蒿治疗组的谷丙转氨酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇-C 均显著降低,而高密度脂蛋白胆固醇升高;从病理组织形态学来看,多刺绿绒蒿治疗组大鼠心肌排列的紊乱程度显著降低,炎性细胞浸润的数目减少。因此,从一定程度上来说多刺绿绒蒿具有抗心肌损害,抗炎和抑制心肌细胞纤维化的作用[26][27]。为明确上述效应的机制,Zhao 等研究采用多刺绿绒蒿和马齿苋酰胺 E 来干预心肌梗死模型鼠。结果表明,与对照组相比,多刺绿绒蒿干预组按 800, 400, and 200 mg/kg 浓度给药后,左心室舒张末容积显著减少,左心室射血分数明显升高,且这种效应随着浓度的增加而增加;能够显著降低肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶和丙二醛,增加超氧化物歧化酶水平;马齿苋酰胺 E 通过 MAPK 途径下调相关蛋白的表达[28];干预组马齿苋酰胺 E 按 40, 20, and 10 mg/kg 进行干预后,肌酸激酶同工酶降低,而超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的活性升高,一定程度上也体现出有效的抗氧化作用[29];绿茶多酚对于上述酶也具有相似的效果[30]。由此可见,多刺绿绒蒿及其生物碱马齿苋酰胺 E 在治疗心肌梗死模型鼠上具有潜能,并发现其可通过 MAPK 途径进行调节。这也为深入研究马齿苋酰胺 E 治疗心肌梗死时调控的上下游靶点奠定基础。

7. 其他

Phurpa 等研究发现通过对单叶绿绒蒿进行分离提取得到单纯叶氨酸、原小檗碱、去甲血氨酸、6-甲氧基二氢血甘氨酸和氧血甘氨酸。其中,单纯叶氨酸对恶性疟原虫菌株 TM4/8.2 (氯喹 - 抗叶酸敏感菌株)和 K1CB1 (多药耐药菌株)的疗效最佳,且 IC₅₀ 分别为 0.78 μg/mL 和 1.29 μg/mL,但是对人口腔癌 KB 细胞和非洲肾上皮细胞的正常 Vero 细胞无细胞毒性[31]。Phurpa 等发现绿绒蒿属粗提取物具有抗炎功效。

这种功效表现为抑制肿瘤坏死因子- α [32]。Gao 等对绿绒蒿属进行蒸馏以获取挥发油,发现挥发油的主要成分为正十六烷酸(27.653%)和 6, 10, 14-三甲基-2-戊二酮(16.330%),该精油具有较强的抗氧化活性[33]。He 等采用 DPPH、ABTS、TBA 和金属离子螯合活性检测等方法评价五脉绿绒蒿醇提物在体内外的抗氧化能力,结果表明提取物均具有一定的抗氧化能力[18]。Bao 等采用 ABTS $^{+}$ 、O $_2^{+}$ 自由基和金属离子螯合方法评价五脉绿绒蒿和多刺绿绒蒿提取物的抗氧化活性,经发现两者的提取物均具有较好的抗氧化能力[34]。Shang 等发现红花绿绒蒿提取物浓度在 125 mg/kg、250 mg/kg 和 500 mg/kg 时接种和镇咳的效果最佳,且疗效呈剂量依赖性,500 mg/kg 是最佳药效浓度[35]。

8. 总结和展望

综上所述,绿绒蒿属及其提取物主要具有活血、化瘀、止痛、抗炎、抗肿瘤、抗心肌缺血灌注再损伤等作用。目前虽然绿绒蒿属及其提取物或复方药物制剂因毒副作用小和临床有效性高而被广泛应用于基础研究或临床研究,但明确的作用机制和剂量不清。在抗心肌缺血方面对药理机制进行初步探索,主要激活 MAPK 信号通路,来挽救存活心肌细胞。在抗肿瘤方面主要是通过诱导细胞凋亡和调控细胞周期来杀伤白血病、肝癌和前列腺癌细胞。在肝炎、帕金森综合征和阿尔兹海默病方面主要是通过抗氧化应激来实现护肝和减少脑细胞损害。因此,更深入地剖析绿绒蒿属及其提取物在多种疾病中的药物作用机理和开展含有绿绒蒿成分复方药物制剂的高质量临床研究是中华民族瑰宝/传统医药不断发展的生命源泉。这也为实现“健康中国 2030”注入强大动力。

基金项目

广州市科技计划项目:UCP3 在心肌梗死后心室重构中的作用及机制研究(202102080519)。

参考文献

- [1] Liu, L., Du, Y., Shen, C., et al. (2020) The Complete Chloroplast Genome of *Papaver setigerum* and Comparative Analyses in Papaveraceae. *Genetics and Molecular Biology*, **43**, e20190272. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2019-0272>
- [2] 金玲, 张颖敏, 张雪梅, 等. 藿香叶绿绒蒿叶绿体全基因组特征分析[J/OL]. 分子植物育种, 2022: 1-16. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.S.20220607.1742.006.html>, 2022-09-26.
- [3] Lin, X., Xu, H., Liu, L., et al. (2020) Draft genome Sequence of *Neonectria* sp. DH2 Isolated from *Meconopsis grandis* Prain in Tibet. *3 Biotech*, **10**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02345-8>
- [4] 仁真旺甲, 文成当智, 何青秀, 等. 《藏药晶镜本草》植物类藏药资源及其特点[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 163-171.
- [5] Petruczynnik, A., Plech, T., Tuzimski, T., et al. (2019) Determination of Selected Isoquinoline Alkaloids from *Mahonia Aquifolia*; *Meconopsis Cambrica*; *Corydalis Lutea*; *Dicentra Spectabilis*; *Fumaria Officinalis*; *Macleaya Cordata* Extracts by HPLC-DAD and Comparison of Their Cytotoxic Activity. *Toxins*, **11**, Article No. 575. <https://doi.org/10.3390/toxins11100575>
- [6] 黄鸿, 屈燕, 侯祯丹, 等. 低温胁迫对 3 种绿绒蒿幼苗叶绿素荧光特性的影响[J]. 西南农业学报, 2020, 33(7): 1474-1479.
- [7] 李佩佩, 栾真杰, 李朵, 等. 传统藏药五脉绿绒蒿不同居群红外光谱分析[J]. 分析试验室, 2020, 39(5): 550-555.
- [8] He, X., Burgess, K. S., Yang, X. F., et al. (2019) Upward Elevation and Northwest Range Shifts for Alpine *Meconopsis* Species in the Himalaya-Hengduan Mountains Region. *Ecology and Evolution*, **9**, 4055-4064. <https://doi.org/10.1002/ece3.5034>
- [9] Och, A., Szweczyk, K., Pecio, L., et al. (2017) UPLC-MS/MS Profile of Alkaloids with Cytotoxic Properties of Selected Medicinal Plants of the Berberidaceae and Papaveraceae Families. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, Article ID: 9369872. <https://doi.org/10.1155/2017/9369872>
- [10] Yao, N. and Wang, X. (2014) *In Vitro* Immunomodulatory Activity of Oxymatrine on Toll-Like Receptor 9 Signal Pathway in Chronic Hepatitis B. *The American Journal of Chinese Medicine*, **42**, 1399-1410.

- <https://doi.org/10.1142/S0192415X14500888>
- [11] Wang, G., Baskin, C. C., Baskin, J. M., *et al.* (2018) Effects of Climate Warming and Prolonged Snow Cover on Phenology of the Early Life History Stages of Four Alpine Herbs on the Southeastern Tibetan Plateau. *American Journal of Botany*, **105**, 967-976. <https://doi.org/10.1002/ajb2.1104>
 - [12] 范好, 范建平, 李涛, 等. 总状绿绒蒿醇提物对人白血病 K562 细胞 DNA 损伤及细胞周期的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(4): 684-689.
 - [13] Fan, J., Wang, P., Wang, X., *et al.* (2015) Induction of Mitochondrial Dependent Apoptosis in Human Leukemia K562 Cells by *Meconopsis integrifolia*: A Species from Traditional Tibetan Medicine. *Molecules*, **20**, 11981-11993. <https://doi.org/10.3390/molecules200711981>
 - [14] Fan, J., Wang, Y., Wang, X., *et al.* (2015) The Antitumor Activity of *Meconopsis horridula* Hook, a Traditional Tibetan Medical Plant, in Murine Leukemia L1210 Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **37**, 1055-1065. <https://doi.org/10.1159/000430231>
 - [15] 郭志琴, 郭强, 朱枝祥, 等. 藏药多刺绿绒蒿的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7): 1152-1156.
 - [16] Slaninová, I., Íková, K.P., Urbanová, J., *et al.* (2014) Antitumour Activities of Sanguinarine and Related Alkaloids. *Phytochemistry Reviews*, **13**, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s11101-013-9290-8>
 - [17] Zhou, G., Chen, Y., Liu, S., *et al.* (2013) *In Vitro* and *in Vivo* Hepatoprotective and Antioxidant Activity of Ethanolic Extract from *Meconopsis integrifolia* (Maxim.) Franch. *Journal of Ethnopharmacology*, **148**, 664-670. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.027>
 - [18] He, J., Huang, B., Ban, X., *et al.* (2012) *In Vitro* and *in Vivo* Antioxidant Activity of the Ethanolic Extract from *Meconopsis quintuplinervia*. *Journal of Ethnopharmacology*, **141**, 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.02.006>
 - [19] 袁明, 任延明, 赵协慧, 等. 藏药全缘叶绿绒蒿不同提取部位对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 青海医学院学报, 2012, 33(3): 160-163.
 - [20] 王志旺, 王瑞琼, 郭玫, 等. 甘肃产藏药五脉绿绒蒿总黄酮对小鼠实验性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 206-209.
 - [21] 丁莉, 李锦萍. 藏药五脉绿绒蒿对小白鼠实验性肝损伤保护作用的研究[J]. 青海畜牧兽医杂志, 2007, 37(4): 7-8.
 - [22] 汪海英, 马万援. 藏药二十五味绿绒蒿丸治疗慢性重型肝炎 56 例[J]. 中国社区医师(医学专业半月刊), 2009, 11(17): 145.
 - [23] 许明贤, 张洁容, 唐瑞娣, 等. 左旋肉碱和茶多酚对脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用及机制比较[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(6): 711-715.
 - [24] 孙洪祥. 马齿苋酰胺 E 对帕金森病模型的保护作用研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2016.
 - [25] 张治楠, 梁丽艳, 连嘉惠, 等. 中枢神经系统 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 689-694.
 - [26] 郭志琴. 藏药多刺绿绒蒿抗心肌缺血作用与化学成分研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
 - [27] 张群辉, 马骏, 郭琰, 等. 负荷阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者介入术后主要心血管不良事件影响的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(4): 456-460.
 - [28] Zhao, F., Bai, R., Li, J., *et al.* (2020) *Meconopsis horridula* Hook. f. & Thomson Extract and Its Alkaloid Oleracein E Exert Cardioprotective Effects against Acute Myocardial Ischaemic Injury in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **258**, Article ID: 112893. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112893>
 - [29] 袁鹰, 何平, 汤祥瑞, 等. 灯盏花素对 H9c2 心肌细胞增殖凋亡及其对 ERK1/2 信号通路活化的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12): 1611-1615.
 - [30] 王红磊, 韦红巧, 李祝森, 等. 绿茶多酚对急性脑出血大鼠抗氧化能力及神经细胞凋亡的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(15): 2048-2052.
 - [31] Wangchuk, P., Keller, P. A., Pyne, S. G., *et al.* (2013) A New Protoberberine Alkaloid from *Meconopsis simplicifolia* (D. Don) Walpers with Potent Antimalarial Activity against a Multidrug Resistant *Plasmodium falciparum* Strain. *Journal of Ethnopharmacology*, **150**, 953-959. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.052>
 - [32] Wangchuk, P., Keller, P. A., Pyne, S. G., *et al.* (2013) Inhibition of TNF-Alpha Production in LPS-activated THP-1 Monocytic Cells by the Crude Extracts of Seven Bhutanese Medicinal Plants. *Journal of Ethnopharmacology*, **148**, 1013-1017. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.055>
 - [33] Gao, A., Zhao, B., Gong, J., *et al.* (2013) Chemical Components of Essential Oils from *Meconopsis oliverana* and Their Antioxidant Activity. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **38**, 284-288.

-
- [34] Bao, Y. F., Li, J. Y., Zheng, L. F., *et al.* (2015) Antioxidant Activities of Cold-Nature Tibetan Herbs Are Significantly Greater than Hot-Nature Ones and Are Associated with Their Levels of Total Phenolic Components. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **13**, 609-617. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30057-1)
- [35] Shang, X., Wang, D., Miao, X., *et al.* (2015) Antinociceptive and Anti-Tussive Activities of the Ethanol Extract of the Flowers of *Meconopsis punicea* Maxim. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **15**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0671-y>