

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.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.08.028

苦参碱农用活性及其结构修饰研究进展

吴波,程杏安,蒋旭红,刘展眉

(仲恺农业工程学院天然产物化学研究所,广东广州 510225)

摘要:研究证明苦参碱具有多种农用活性,是当前少数最具推广应用前景的天然植物源农药之一。从苦参碱的杀虫活性,抑制真菌、细菌活性以及生长调节活性 3 个方面对其农用活性研究进行综述,同时对苦参碱衍生物的结构修饰合成进展进行概述。

关键词:苦参碱;农用活性;苦参碱衍生物;修饰合成

中图分类号: TQ450.2⁺1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2019)08-0123-07

苦参碱广泛存在于苦参(*Sophora flavescens*)、苦豆子(*S. alopecuroides* L.)及广豆根(*S. subprostrata*)等豆科植物中,属于四环喹啉类化合物,具有多个方面的重要药理活性,研究发现其有镇静、镇痛、解热、降温等中枢抑制性作用,不仅对结核杆菌等有较好的抑制作用,而且在心血管系统、消化系统、抗肿瘤等方面也有较好的药用价值^[1-6]。

植物源农药属于绿色农药的一大类,创制新型绿色农药成为当前农药开发的主流之一。苦参碱因其具有较好的杀虫、抑菌、生长调节等农用活性,成为当前少数最具推广应用前景的植物源农药之一,使其在农业上具有较大的发展前景。因此,本文基于近年来对苦参碱及其衍生物的农用活性和苦参碱结构修饰的研究进行综述,为进一步加快苦参碱在植物源农药方面的研究和开发应用提供指导。

1 苦参碱的理化性质

苦参碱为针状或棱状结晶,分子式为 $C_{15}H_{24}N_2O$,相对分

子质量为 248.36,英文名为 *matrine*,熔点为 76 ℃,易溶于水、苯、三氯甲烷、乙醚和二氧化碳,难溶于石油醚^[7]。其结构式见图 1。

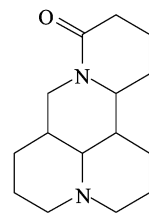


图1 苦参碱结构式

苦参碱为羽扇烷宁(*lupanine*)的异构体,属于四环的喹啉类(*quinolizidine*),分子骨架可看作是 2 个双稠环哌啶环拼合而成。由拼合部位可知苦参碱是属于内酰胺状态。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(*matricic acid*),苦参酸又易脱水环合,生成苦参碱^[8]。

2 苦参碱的农用活性

近年来,许多研究人员通过细胞生物学、分子生物学等技术手段在苦参碱农用生物活性试验上做了许多尝试,发现其对植物和禽畜均具有杀虫、抗菌和生长调节等生物活性。

2.1 苦参碱的杀虫活性

2.1.1 农业害虫毒杀活性 苦参碱对多种农业害虫具有显著的毒杀活性,如双翅目韭菜迟眼蕈蚊(*Bradysia odoriphaga*),鳞翅目稻纵卷叶螟(*Cnaphalocrocis medinalis*)、茶

收稿日期:2017-11-21

基金项目:国家自然科学基金(编号:21406274,21376281);国家级大学生创新训练项目(编号:201711347012);广东省大学生科技创新培育专项基金(攀登计划)(编号:K1178350111);广东省大学生创新训练项目(编号:201711347055)。

作者简介:吴波(1993—),男,江西宜春人,硕士,主要从事天然产物农用活性研究。E-mail:919007657@qq.com。

通信作者:程杏安,男,博士,副教授,主要从事天然产物农用活性研究。E-mail:anzai_28@163.com。

[13]谭博,王岩,曹晓艳,等. 利用性诱剂监测新疆果树食心害虫的消长动态[J]. 新疆农业科学,2011,48(7):1287-1291.

[14]朱银飞,马荣,张卫星,等. 苹果蠹蛾成虫对不同波长黑光灯的趋性研究初探[J]. 新疆农业大学学报,2010,33(6):506-508.

[15]李保平,孟玲. 苹果蠹蛾幼虫和蛹寄生蜂种类[J]. 昆虫天敌,2001,23(4):185-187.

[16]常小蓉. 金塔县苹果蠹蛾发生与综防研究[J]. 中国植保导刊,2005,25(4):35-36.

[17]秦占毅,刘生虎,岳彩霞,等. 苹果蠹蛾在甘肃敦煌的生物学特性及综合防治技术[J]. 植物检疫,2007,21(3):170-171.

[18]石磊. 张掖地区苹果蠹蛾的生物学特性和生态学特性研究[D]. 兰州:甘肃农业大学,2008.

[19]郭俊杰,杨寒丽,吴莉莉,等. 新疆库尔勒市苹果蠹蛾发生消长动态调查[J]. 中国植保导刊,2016,36(9):53-55.

[20]罗树凯,梁虎军,陈婧,等. 新疆阿拉尔地区苹果蠹蛾发生规律初探[J]. 新疆农垦科技,2016(5):33-34.

[21]王同仁,艾买尔江·尼亚孜. 苹果蠹蛾发生规律监测及防效试验[J]. 农村科技,2014(10):36-37.

[22]马兰,冯宏祖. 苹果蠹蛾消长动态及果园中赤眼蜂释放技术的研究[J]. 新疆农业科学,2011,48(2):261-265.

尺蠖 (*Ectropis oblique hypulina* Wehrli) 和杨扇舟蛾 (*Clostera anachoreta*) 等, 直翅目蝗虫, 同翅目苹果绵蚜 [*Eriosoma lanigerum* (Hausmann)]、梨木虱 (*Psylla chinensis* Yang et Li), 膜翅目樟叶蜂 (*Mesonura rufonota* Rohwer), 螨类如枸杞瘿螨 (*Aceri macrodonis* Keifer) 及根结线虫等, 其作用方式主要为触杀和胃毒作用^[9]。

孙贝贝等以食用菌韭菜迟眼蕈蚊为对象, 对 1% 苦参碱可溶液剂、4.5% 高效氯氰菊酯乳油和 22.4% 螺虫乙酯悬浮剂等 5 种杀虫剂进行室内毒力测定, 结果发现供试的 5 种药剂中苦参碱对韭菜迟眼蕈蚊的毒力最高, 是防控韭菜迟眼蕈蚊合适的生物农药^[10]。李燕芳等采用 1% 苦参碱可溶液剂防治稻纵卷叶螟, 效果显著, 且该药剂对水稻安全^[11]。曾荣樟采用喷粉技术进行研究, 提出苦参碱可以作为防治淡竹毒蛾 (*Pantana simplex*) 幼虫的药剂^[12]。安哲等研究发现, 在茶园病虫害防治时使用 0.6% 苦参碱水剂 600 倍稀释液对茶尺蠖有较好防效^[13]。汤万辉分别利用 1.1% 苦参碱粉剂和 1% 苦参碱可溶性液剂防治樟叶蜂, 均取得了高效的杀虫效果^[14]。王炳太研究证明, 在黄瓜移栽定植后立即用 0.5% 苦参碱水剂 200~300 倍液灌根, 每株灌药液 500 mL, 在 30 d 内能够预防黄瓜根结线虫病的发生^[15]。蔡国祥等研究表明, 苦参碱对桑园害虫如桑尺蠖 (*Phthonandria atrilineata* Butler)、大造桥虫 (*Ascotis selenaria* Schiffermuller et Denis)、桑毛虫 (*Porthesia xanthocampa* Dyer)、红腹白灯蛾 [*Spilartia subcanea* (Walker)]、白毛虫科 (Pilargidae)、桑蓟马 (*Pseudocnethus mori* Niwa)、朱砂叶螨 (*Tetranychus cinnabarinus*) 的防治具有一定效果, 而且在安全间隔期后采摘桑叶喂蚕, 对家蚕的生长发育和产茧量性状无不良影响^[16]。

另外研究发现, 苦参碱与其他生物农药按一定比例混配具有显著的增效作用, 而且具有防止和克服有害生物的抗药性, 减少用药次数等优点^[17], 因此受到许多植物保护工作者的青睐。宋兆本研究发现, 使用 1% 除虫菊素·苦参碱微囊悬浮剂对苹果绵蚜有较好的防治效果, 且对果树生长没有影响, 所以可以作为果园防治苹果绵蚜的专治药剂^[18]。王芳等配制 1% 苦参碱·藜芦碱水剂时, 采用茎叶喷雾法喷洒枸杞, 结果显示其对枸杞瘿螨具有较好的防治效果, 且对枸杞树的叶、花、果实均没有产生药害作用^[19]。将苦参碱与烟碱进行混配, 也同样取得了理想的杀虫效果。曾丽琼等采用 1.2% 苦参碱·烟碱可溶性液剂对马尾松毛虫 (*Dendrolimus punctatus* Walker) 进行防治试验, 结果表明 1.2% 苦参碱·烟碱可溶性液剂 800 倍液防治马尾松毛虫效果显著, 而且其防治效果明显高于苦参碱单一药剂农药^[20]。杨廷勇等采用 1.2% 烟碱·苦参碱乳油对草原蝗虫进行防治试验, 结果表明该乳油对草原蝗虫具有良好的防治效果, 而且对人畜安全^[21]。罗兰等研究发现, 3.6% 烟碱·苦参碱微囊悬浮剂对苜蓿蚜 (*Aphis craccivora* Koch) 和蓟马均具有很好的防治效果^[22]。

2.1.2 禽畜病原毒杀活性 一直以来, 畜牧养殖户经常受到虫病问题的困扰, 并且此问题会影响畜牧业的持续、健康发展。近年研究发现, 苦参碱的抗虫效果优良^[23]。卢海燕等通过试验筛选发现, 苦参碱对亚洲璃眼蜱 (*Hyalomma asiaticum asiaticum*) 有较高的杀伤效果, 且低毒环保, 是研制和开发防

控蜱的复方新制剂的优良候选化合物^[24]。王国昌等证实苦参碱在防治猪疥螨 (*Sarcoptes scabiei*) 病上具有较好的效果^[25]。贾英科等把苦参碱水剂用作动物外用杀虫剂, 证实其可有效杀灭动物体表的外寄生虫猪疥螨、猪血虱 (*Haematopinus suis*) 和羊体虱, 且安全无毒副作用^[26]。综合上述研究表明, 苦参碱具有广阔的开发应用前景, 但其毒理作用有待进一步研究^[26-27]。

2.1.3 苦参碱杀虫活性机制 目前, 苦参碱的杀虫作用机制尚不完全明确, 相关研究发现可能作用于神经系统, 先麻痹中枢神经, 然后使中枢神经产生兴奋, 进而作用于横膈膜及呼吸肌神经, 使昆虫窒息死亡^[28]。

2.2 苦参碱的抑菌活性

2.2.1 真菌抑制活性 研究发现苦参碱对多种真菌具有抑制作用。李宝燕等采用室内毒力测定和田间试验相结合的方法证明 1.5% 苦参碱对葡萄霜霉病菌 [*Plasmopara viticola* (Berk. et Curtis) Berl. et de Toni] 有较好的抑制作用, 可作为防控霜霉病的有效药剂^[29]。吴红玉等以黄瓜灰霉病 (*Botrytis cinerea*) 为防治对象, 采用菌丝生长速率法和常规喷雾法, 对 3% 苦参碱水剂进行室内毒力测定和田间药效试验, 结果表明该药剂对黄瓜灰霉病菌的毒力较强, EC_{50} 仅为对照药剂腐霉利的 1/30^[30]。史洪琴等用抑菌圈法研究发现, 0.075% 苦参碱对魔芋软腐病病原菌有较好的抑制效果, 其 EC_{50} 为 0.689 mg/L^[31]。杨雪云等研究证实, 苦参碱对杨褐斑病菌 [*Marssonina populi* (Lib.) Magn.]、松色二孢菌 [*Diplodia pinea* (Desm.) Kickx] 和龙竹材霉变菌 (*Cladosporium oxysporum*) 等林木病原真菌孢子萌发均有明显的抑制作用^[32]。黄亮等研究发现, 苦参碱与黄芩苷、黄连素等中药成分混配注射液对从奶牛分离的白色念珠菌 (*Monilia albican*) 具有较好的抑制作用, 对奶牛乳房炎治疗具有较好的效果^[33]。张德胜等证明苦参碱与百菌清 (四氯间苯二甲腈, chlorothalonil) 联合使用对甘薯长喙壳 (*Ceratocystis fimbriata* Ellis. et Halsted) 的抑制作用优于苦参碱单独使用, 有较好的推广前景^[34]。

2.2.2 细菌抑制活性 苦参碱的细菌抑制作用在畜牧业上有较多的研究与应用, 赵清梅等证实苦参碱对奶牛子宫中分离的耐药性大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 和金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 均有一定的抑制作用^[35]。韩欢胜等证明苦参碱具有良好的透皮吸收效果, 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌 (*S. agalactiae*) 和停乳链球菌 (*S. dysgalactiae equisimilis*) 均有较强的抑菌杀菌作用, 这为奶牛乳房炎新药研制和开发提供了理论支持^[36]。彭羽等利用苦参注射液治疗仔猪白痢 (细菌性疾病), 取得良好的治疗效果^[37]。王关林等发现, 苦参碱对鸡大肠杆菌等常见致病细菌均有明显的抑制作用, 且抑菌谱广^[38]。苦参碱通过调控细菌生长、分裂相关蛋白的合成, 阻滞其分裂和生长, 并且与细菌的蛋白质结合引发细胞质固缩、解体而死亡。

2.3 生长调节活性

研究发现, 苦参碱不仅具有杀虫和抑菌活性, 在动植物生长调节方面也有一定作用。王宁宁等在研究小麦旗叶中碳水化合物水平对穗生长和物质积累影响的过程中发现, 苦参碱对小麦旗叶蔗糖生物合成有明显的抑制影响, 并与叶片中蔗糖磷

酸合成酶和酸性转化酶活性变化有关^[39]。王鸣华等就苦参碱对水稻籽粒灌浆、营养器官干物质积累和转运、叶片蔗糖磷酸合成酶和酸性转化酶活性、蔗糖和淀粉含量的影响展开研究,初步阐明苦参碱对水稻生长的调节作用机制及在水稻代谢中的功能,结果综合表明苦参碱能明显促进水稻叶片和茎鞘的干物质向穗转运,提高叶片蔗糖磷酸合成酶活性,降低酸性转化酶活性,有利于蔗糖积累^[40]。熊鑫研究证明,苦参碱及其相关制品在田间推荐浓度(166.5 mg/L)下能够在营养期促进番茄植株生长,生殖期促进果实增产,而对果实品质无不利影响,且能够诱导植物提高抗逆性^[41]。余妙等也证明苦参碱水溶液对绿豆种子萌发及幼苗生长起促进作用^[42]。周苗苗等通过配制不同浓度的苦参碱来浸泡小麦种子并测定种子发芽势,结果发现随着苦参碱溶液浓度的增加,小麦的发芽率、发芽势、发芽指数、活力指数、干质量、鲜质量、根冠比及超氧化物歧化酶(SOD)含量均有不同程度的提高,进一步证明苦参碱对植物生长有促进作用^[43]。

在动物生长调节研究方面,近年来研究者发现苦参碱类化合物对猪、羊、鸡等禽畜的生长过程有一定的调节作用,而且其毒副作用小,安全有效,越来越受到研究者的关注。周维仁等以苦参粗提取物为主,与其他具有抗炎驱虫或协同作用的中草药粗提物复配形成 5% 和 10% 苦参碱复方预混剂组

合,试验证实其可以代替盐霉素作为抗球虫促生长剂应用于肉仔鸡生产,且肉仔鸡生产性能和成活率等无显著性差异^[44]。吴毕元通过试验发现,中成药鞣酸苦参碱对断奶仔猪具有很好的增质量效果,且经济效益明显,仔猪无下痢现象^[45]。Tanabe 等研究发现,苦参提取物苦参碱和氧化苦参碱可以有效改善运动功能、提高小鼠轴突密度,对脊髓损伤后的功能恢复效果明显,这对禽畜方面的疾病治疗也有一定的借鉴作用^[46]。

3 苦参碱的修饰合成

苦参碱作为传统生物农药,具有低毒安全、低残留、绿色环保等优点,但也有其不容忽视的缺点,如生物利用度低、活性较差、给药量大、水溶性较差等,从而限制了其推广应用。通过化学方法对其结构进行衍生化、转化和生物活性比较分析,确定其分子结构的关键活性键位及功能基团,再经过优化合成新的苦参碱衍生物,提高苦参碱的生物活性和生物利用度,最终成功设计和创制绿色、环保、高效的苦参碱类农药候选化合物成为研究者们的重点工作。

3.1 以苦参碱为原料的修饰合成

2011 年何黎琴等以苦参碱为原料合成去氧苦参碱和苦参酸,并通过试验证明其生物活性强于苦参碱^[47](图 2)。

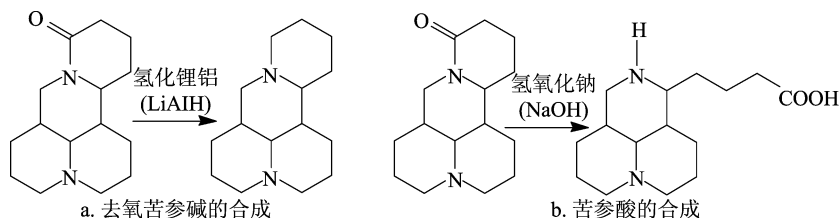


图2 去氧苦参碱和苦参酸的合成方法

后来何黎琴等又基于分子杂合策略,设计合成 *N*-苄基苦参酸一氧化氮杂合体衍生物,但是没有进行进一步的农用活性试验^[48]。晁凡以苦参碱为原料,首先对苦参碱进行开

环,得到苦参酸,然后在苦参酸的 *N* 位引入苄基,再将其羧基转变成不同酯和酰胺,经历 4 步反应,得到 9 种结构新颖的苦参碱衍生物^[49](图 3)。

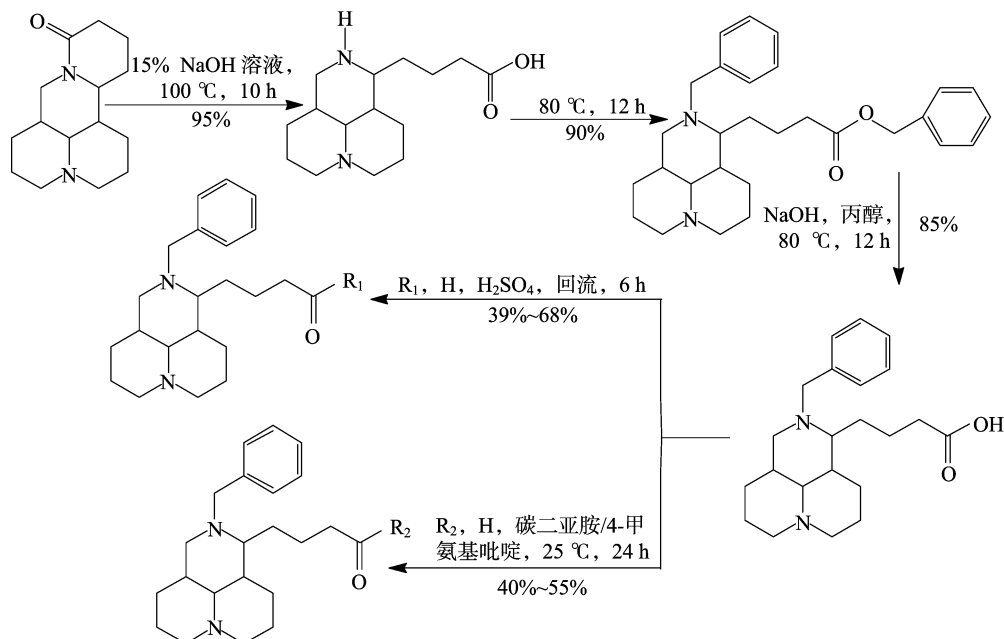


图3 苦参碱衍生物合成路线

利用野生型革兰氏阳性菌[枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)和金黄色葡萄球菌]和革兰氏阴性菌[绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和大肠杆菌]为对象对所得衍生物进行细菌活性抑制试验,结果发现苦参碱完全失去了抗菌活性,然而基于苄基引入的产物,将其羧基转变成酯和酰胺后的衍生物抗菌活性均明显提高。郑晓辉等以苦参碱和氮芥互为药效基团,并以苦参碱为原料合成了 3 种新型的氮芥苦参碱衍生物^[50]。这种合成方法具有操作简便、条件易控、成本较低等优点。王立升等在苦参碱酰胺键的 α 位引入苄基亚甲基^[51]。在四氢呋喃中,通过氢化钠作用与芳醛类化合物反应得到 4 个未见文献报道的苦参碱衍生物(图 4)。

后来又在二异丙基氨基锂的催化作用下经亲核取代反应合成得到 3 个未见文献报道的苦参碱衍生物,而且在反应温

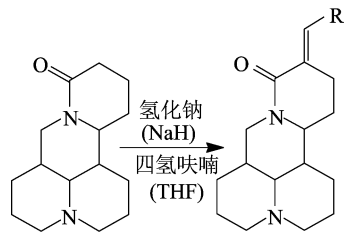


图4 苦参碱衍生物的合成路线

度为 -5°C , 反应时间为 2 h 的条件下产率最高。

由于结构独特的醛类化合物具有明显的抗炎、抑菌活性作用,何雄利用 Claisen-Schmidt 缩合反应,以苦参碱为先导化合物与芳香醛类、吡啶醛类化合物在氢化钠的催化作用下,合成了 10 种新型的苦参碱衍生物(图 5)^[52]。

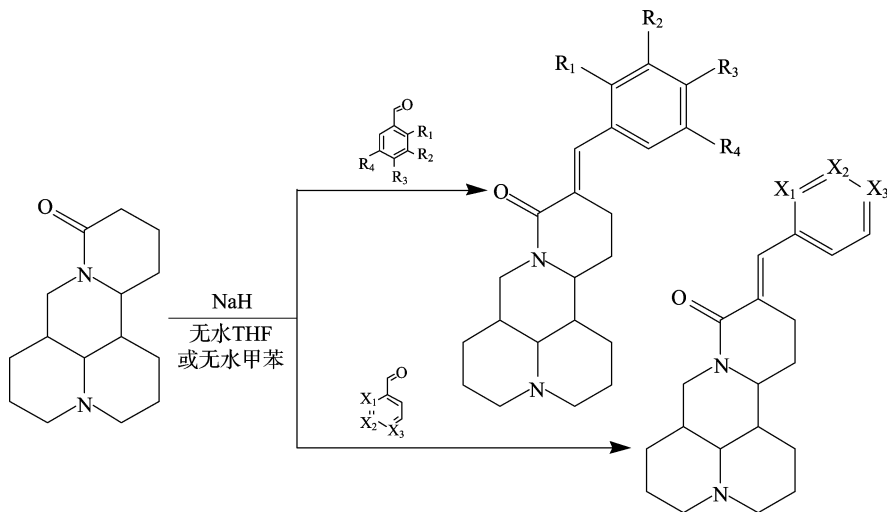


图5 苦参碱衍生物的合成路线

韦星船等分别以茴香醛、黎芦醛、3,4,5-三甲氧基苯甲醛、2,3,4-三甲氧基苯甲醛为原料,在氢化钠的作用下,与苦参碱反应合成 4 个芳香基苦参碱衍生物^[53]。但遗憾的是他们都没有对新合成的苦参碱衍生物进行农用活性试验,希望后面的研究者可以在这方面作进一步研究。2015 年梁鹏云

等以苦参碱为原料,经内酰胺水解、酯化和氯代 3 步反应合成了关键中间体——16-N-(氯乙酰基)-苦参酸酯,再分别与 N-苯基哌嗪衍生物反应合成了 8 个新型的苦参碱衍生物(图 6)^[54]。

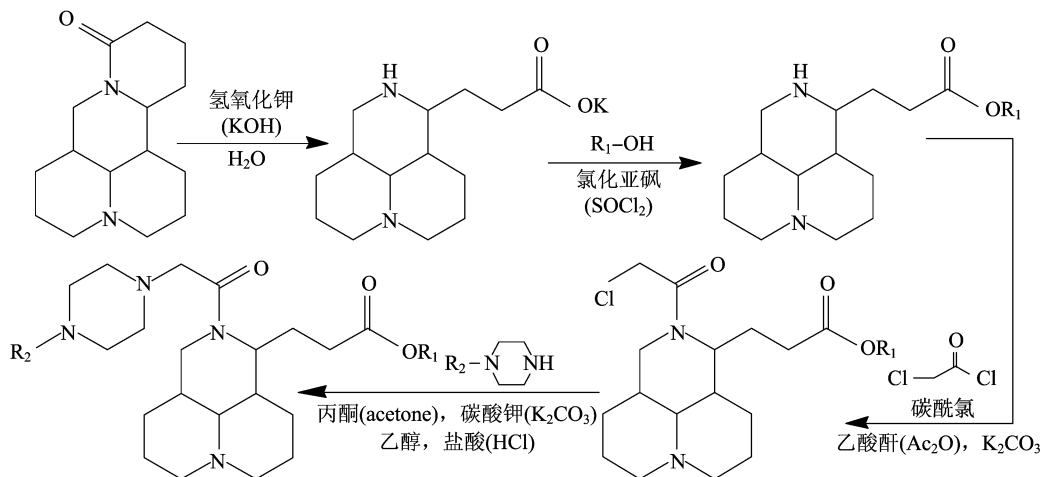


图6 新型的苦参碱衍生物合成路线

2016 年 Teramoto 等通过以苦参碱为原料引入酰胺基和叔胺基团合成衍生物 4-二甲氨基-1-戊酰哌啶(图 7), 对其构效关系进行初步研究, 结果表明新合成衍生物的生物活性明显提高^[55]。杨方方等以苦参碱和茚类化合物为原料, 以二异丙基氨基锂和氢化钠为亲核试剂, THF 为溶剂, 设计并合成了 10 个含茚结构的新型苦参碱衍生物^[56]。

刘华文以苦参碱为母体化合物, 采用药物拼合原理, 通过

化学方法将苦参碱与亚硝酸叔丁酯进行拼合, 得到中间体肟苦参碱, 对其结构进行修饰, 合成了 23 个结构新颖的苦参碱衍生物(图 7)^[57]。并对所合成的苦参碱酯类衍生物进行杀虫活性测试, 结果表明大部分苦参碱酯类衍生物对红蜘蛛(*Tetranychus cinnabarinus*) 和蚜虫总科(Aphidoidea) 等有较好的触杀活性。

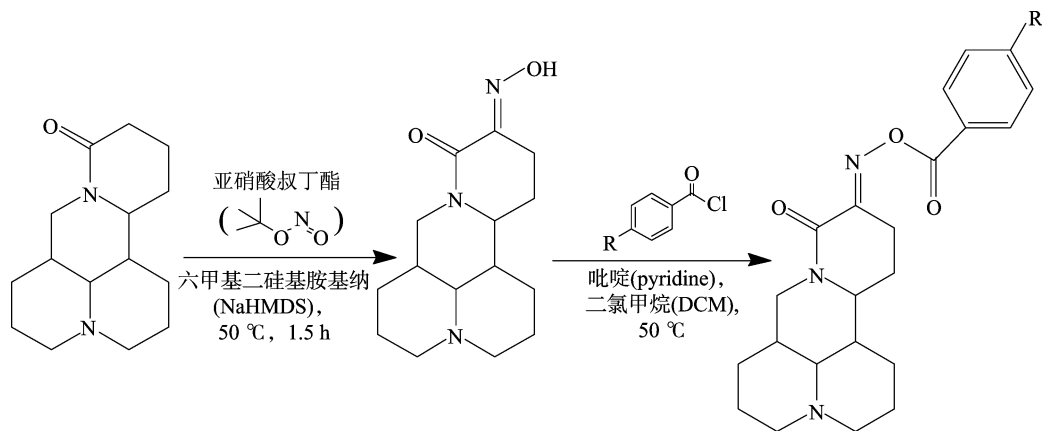


图7 苦参碱酯类衍生物的合成路线

3.2 以槐果碱为原料的修饰合成

考虑到苦参碱的 13、14 位均为饱和键, 引入基团的难度相对较大, 所以研究人员通过以 13、14 位带不饱和双键的苦参碱类似物槐果碱为原料, 从而降低合成反应的复杂性和基

团引入的难度。

郭俊香等以槐果碱为起始原料, 经硫代和经典的 Michael (迈克尔) 加成反应得到 10 个目标化合物(图 8)^[58]。

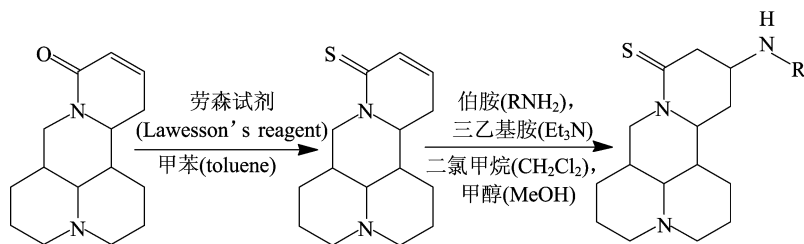


图8 目标化合物的合成路线

进一步研究发现, 所得化合物生物活性均有明显提高, 有望在农用活性方面有较好的效果。柳明玉也通过 Michael 加成反应, 在其 13 号碳原子上引入了 5 个巯基化合物, 得到结构新颖的 5 种苦参碱衍生物, 并成功地提出了一个新颖、高效、绿色的一锅法合成二烷基二硫代氨基甲酸苦参碱酯的方法, 合成 2 个苦参碱衍生物^[59]。韩晓玲等建立了 13 α -甲氧

基苦参碱合成工艺, 并证明衍生物对细菌繁殖体具有较好的杀灭效果, 值得进一步研究^[60]。

分子设计实践和研究表明, 在化合物中引入含氮杂环或硫原子等基团能够极大地提高其生物活性。王鹏等以槐果碱为原料, 设计合成了 12 个酯类衍生物, 并通过试验证明苯环和氮芥基团的引入可增强苦参碱生物活性(图 9)^[61]。

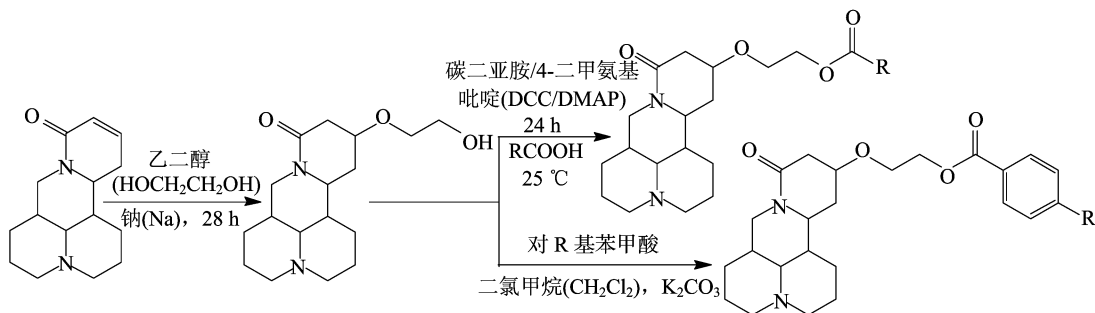


图9 目标化合物的合成路线

2015 年赵利霞鉴于氮原子和硫原子在有机体的组成、生理活性和药物代谢等方面都有重要作用,通过二硫代的方式,在 13 位碳原子上引入含氮基团的二硫代苦参碱衍生物^[62]。另外,基于苦参碱的水溶性较差,不利于它在农药或医药研发领域的广泛应用,该研究者以槐果碱为底物,以水作反应溶

剂,通过经典的 Michael 加成反应合成了 13 种新颖的一系列水溶性良好的苦参碱类似物,反应过程中避免了使用毒性比较大的有机溶剂,也不需要金属催化剂,反应低毒、条件简单、产率高,具有很好的推广前景(图 10)。

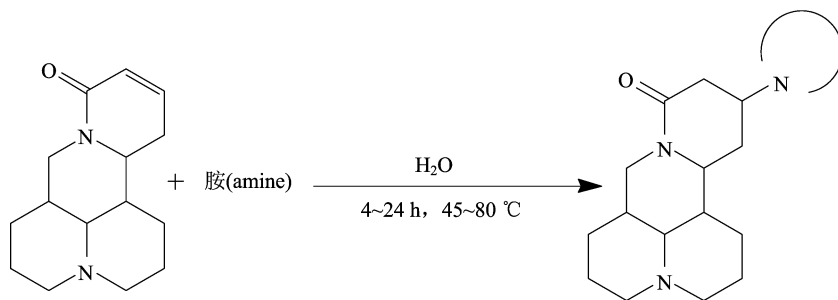


图10 13-含氮杂环苦参碱生物的合成路线

付奔等以槐果碱为原料,通过 Michael 加成,叠氮还原酰化反应,制得系列 13-酰胺基取代苦参碱衍生物^[63]。倪晨旭通过硫代把苦参碱结构中的羰基氧替换为硫原子,并在双键位置通过侧链加成引入氨基团,半合成了一系列硫代苦参碱衍生物,经药理活性筛选发现,这些衍生物的抗炎和抗纤维化等生物活性有明显提高^[64]。

4 展望

分析植物化学成分,发掘具有农用生物活性的天然活性成分,并通过对其进行结构修饰或改造,创制新型绿色农药成为当前农药开发的主流之一。苦参碱分子结构独特,可改造性强及其生物活性丰富,近些年在农业应用上的研究也有了较大进展。通过对苦参碱及其类似物的结构修饰合成,结合构效关系研究,能够获得杀虫、抗菌、生长调节等农用活性显著提高的苦参碱衍生物。其中笔者认为借鉴苦参碱及其衍生物在医学方面进行结构修饰和改造的成功经验可加快苦参碱农用活性研究方面的进展步伐。

参考文献:

- [1] 张俊青. 苦参碱类生物碱的结构修饰[D]. 西安:陕西师范大学, 2008:19-55.
- [2] 陈曙霞. 苦参生物碱的药理研究进展[J]. 中成药, 2003, 25(1): 75-77.
- [3] 张凤玲, 唐勇, 张景梅. 苦参碱、氧化苦参碱的药理作用及其制药的研究进展[J]. 河南中医学院学报, 2004, 19(3): 84-86.
- [4] 黄彩云, 谢世荣, 黄胜英, 等. 苦参碱抗心律失常作用的实验研究[J]. 大连医科大学学报, 2002, 24(3): 177-179.
- [5] 李燕, 何立人. 苦参碱类生物碱的心血管系统药理研究[J]. 中草药, 2000, 31(3): 227-229.
- [6] 陈伟忠, 曾欣, 林勇, 等. 苦参碱对肝癌细胞 HepG2 增殖的影响及端粒酶活性调控的体外研究[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(5): 498-500.
- [7] 徐汉虹. 生物农药[M]. 北京:中国农业出版社, 2012:37-39.
- [8] 化学大辞典编辑委员会. 化学大辞典[M]. 8 版. 东京:公立出版株式会社, 1962:878.
- [9] 马志卿, 张兴. 植物源杀虫物质的作用特点[J]. 植物保护,

- 2000, 26(2): 37-39.
- [10] 孙贝贝, 尹哲, 侯峥嵘, 等. 5 种杀虫剂对食用菌迟眼蕈蚊的毒力测定[J]. 中国植保导刊, 2017, 37(4): 71-73.
- [11] 李燕芳, 刘光华, 肖汉祥, 等. 3 种生物农药防治水稻稻纵卷叶螟田间药效试验[J]. 现代农业科技, 2017, 27(11): 105.
- [12] 曾荣樟. 苦参碱杀虫粉剂对淡竹毒蛾防效分析[J]. 世界竹藤通讯, 2015, 13(1): 18-20.
- [13] 安哲, 胡义元, 段巧枝, 等. 0.6% 苦参碱水剂防治茶尺蠖田间防效[J]. 湖北农业科学, 2017, 56(10): 1866-1868.
- [14] 汤万辉. 采用苦参碱防治樟叶蜂幼虫的效果分析[J]. 中国园艺文摘, 2015, 1(4): 38-39, 87.
- [15] 王炳太. 0.5% 苦参碱水剂预防黄瓜根结线虫病药效研究[J]. 现代农业科技, 2016, 27(21): 88, 95.
- [16] 蔡国祥, 孙永军. 植物源农药苦参碱对部分桑园害虫的毒力及田间防治效果[J]. 蚕业科学, 2011, 37(3): 538-543.
- [17] 袁媛. 农药混配的优点及原则[J]. 农村实用技术, 1999(6): 19-20.
- [18] 宋兆本. 1% 除虫菊素·苦参碱微囊悬浮剂对苹果绵蚜防治试验[J]. 江西农业, 2017, 8(1): 18.
- [19] 王芳, 陈华, 刘畅, 等. 1% 苦参碱·藜芦碱水剂防治枸杞瘿螨田间药效试验及安全评价[J]. 宁夏农林科技, 2016, 57(9): 26-27, 31.
- [20] 曾丽琼, 黄金水, 蔡守平. 3 种药剂防治马尾松毛虫药效试验[J]. 防护林科技, 2016, 34(11): 27-28.
- [21] 杨廷勇, 赵磊, 荣璟, 等. 1.2% 烟碱·苦参碱乳油对草原蝗虫的防治效果[J]. 草学, 2017, 38(1): 52-54.
- [22] 罗兰, 孙娟, 袁忠林. 3.6% 烟碱·苦参碱微囊悬浮剂对苜蓿蚜虫和薊马的防治效果[J]. 农药, 2016, 59(10): 771-773.
- [23] 周光玉. 苦参碱在畜禽疾病防治中的应用研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2011, 47(12): 66-69.
- [24] 卢海燕, 关贵全, 任巧云, 等. 二十八种药物对亚洲璃眼蜚杀灭效果的观察[J]. 中国兽医科学, 2015, 45(3): 325-330.
- [25] 王国昌, 斯钦昭日格, 敖特根夫, 等. 苦参碱植物杀虫剂治疗猪疥螨病的效果试验[J]. 中国兽医科技, 2001, 31(1): 26-27.
- [26] 贾英科, 王海利, 王福生, 等. 中草药苦参碱水剂治疗猪外寄生虫的试验[J]. 中兽医医药杂志, 2005, 24(5): 27-29.
- [27] 贾英科, 马衍忠, 王福生, 等. 中草药苦参碱水剂对羊体虱防治试验研究[J]. 中兽医医药杂志, 2004, 23(6): 46-47.

- [28]袁 静,张宗俭,丛 斌. 苦参碱的生物活性及其研究进展[J]. 农药,2003,42(7):1-4.
- [29]李宝燕,王培松,王英姿. 葡萄霜霉病的生物药剂防治[J]. 农药,2014,53(11):853-855.
- [30]吴红玉,陈泽林,侯满芝,等. 3%苦参碱水剂对黄瓜灰霉病的室内毒力测定和田间防治效果[J]. 山西农业大学学报(自然科学版),2015,35(6):630-633.
- [31]史洪琴,隋常玲. 四种农药对魔芋软腐病原菌的毒力测定[J]. 湖北农业科学,2017,56(1):64-65.
- [32]杨雪云,赵博光,巨云为. 苦参碱和氧化苦参碱的抑菌活性及增效作用[J]. 南京林业大学学报(自然科学版),2008,32(2):79-82.
- [33]黄 亮,曲立立,何 芳. 群发性奶牛真菌性乳房炎的诊治[J]. 中国奶牛,2016,34(12):28-30.
- [34]张德胜,王永江,王 爽,等. 苦参碱与3种化学杀菌剂混配对甘薯长喙壳的联合毒力及防效验证[J]. 农药,2017,60(1):69-72.
- [35]赵清梅,余永涛. 苦参碱和氧化苦参碱对奶牛子宫内膜炎致病菌体外抑制试验[J]. 动物医学进展,2017,38(1):65-68.
- [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]彭 羽,陈眷华,谭健民. 苦参注射液对白痢仔猪疗效研究[J]. 中国畜禽种业,2010,6(2):146-147.
- [38]王关林,唐金花,蒋 丹,等. 苦参对鸡大肠杆菌的抑菌作用及其机理研究[J]. 中国农业科学,2006,39(5):1018-1024.
- [39]王宁宇,朱建新,王淑芳,等. 苦参碱对小麦旗叶中蔗糖磷酸合成酶活性的调节[J]. 南开大学学报(自然科学版),2000,33(1):19-22.
- [40]王鸣华,王绍华,王 建. 苦参碱对水稻干物质积累与转运的影响[J]. 江苏农业科学,2005(3):33-35.
- [41]熊 鑫. 苦参碱对番茄生长发育的影响[D]. 杨凌:西北农林科技大学,2015:20-50.
- [42]余 妙,秦 想,张文琦,等. 苦参碱对绿豆种子萌发及幼苗生长的影响[J]. 天津农业科学,2016,22(7):126-128.
- [43]周苗苗,姜 雪,金独英,等. 苦参碱对小麦种子萌发及幼苗生长的影响[J]. 园艺与种苗,2016,36(2):28-29.
- [44]周维仁,宦海琳,白群安,等. 苦参碱复方预混剂对肉仔鸡生产性能的影响[J]. 兽药与饲料添加剂,2008,13(5):6-7.
- [45]吴毕元. 中成药鞣酸苦参碱对断奶仔猪增重效果的初探[J]. 四川畜牧兽医,2001,28(8):19-22.
- [46] Tanabe N, Kuboyama T, Kazuma K, et al. The extract of roots of *sophora flavescens* enhances the recovery of motor function by axonal growth in mice with a spinal cord injury [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016(6):326.
- [47]何黎琴,黄 鹏,王效山. 苦参碱衍生物的合成及抗肿瘤活性测试[J]. 化学世界,2011,52(9):523-525.
- [48]何黎琴,杨 琦,顾宏霞,等. 新型苦参碱衍生物杂合体的合成及抗肿瘤活性[J]. 中国药物化学杂志,2012,23(6):476-482.
- [49]晁 凡. 苦参碱衍生物的合成及其抑菌和抗癌活性评价[D]. 杨凌:西北农林科技大学,2013:25-53.
- [50]郑晓辉,王 鹏,陶遵威,等. 氮芥型苦参碱衍生物的合成[J]. 化学试剂,2012,34(10):937-940.
- [51]王立升,冉 炜,刘帅兵,等. 三种苦参碱衍生物的合成与表征[J]. 广西大学学报(自然科学版),2012,37(3):495-497.
- [52]何 雄. 新型苦参碱衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究[D]. 广州:广州大学,2012:35-40.
- [53]韦星船,郑 成,何 雄,等. 芳香基苦参碱衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. 精细化工,2013,30(8):936-939.
- [54]梁鹏云,刘 旭,张 敏,等. 新型苦参碱衍生物的合成[J]. 合成化学,2015,23(3):219-222.
- [55] Teramoto H, Yamauchi T, Terado Y, et al. Design and synthesis of a piperidinone scaffold as an analgesic through kappa - opioid receptor: structure - activity relationship study of matrine alkaloids [J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2016,64(5):410.
- [56]杨方方,梁鹏云,周中杰,等. 含萘结构的新型苦参碱衍生物的合成[J]. 合成化学,2016,24(2):120-123.
- [57]刘华文. 苦参碱脂酯衍生物的合成及其活性研究[D]. 南宁:广西大学,2016:27-35.
- [58]郭俊香,梁 萌,张春梅,等. 新型苦参碱衍生物的设计合成及其体外抗炎活性[J]. 第二军医大学学报,2011,32(11):1223-1226.
- [59]柳明玉. 苦参碱衍生物与二硫醚类化合物的合成研究[D]. 西安:陕西师范大学,2012:36-42.
- [60]韩晓玲,慈 颖,陈春田,等. 13 α -甲氧基苦参碱的合成及其杀菌效果研究[J]. 中国消毒学杂志,2012,29(5):376-378.
- [61]王 鹏,陶遵威,郑晓辉,等. 新型酯类苦参碱衍生物的合成与体外抗肿瘤活性[J]. 中国新药杂志,2012,31(21):2547-2551.
- [62]赵利霞. 新型苦参碱衍生物的合成研究[D]. 西安:陕西师范大学,2015:45-50.
- [63]付 奔,田云桃,丁 力,等. 13-酰氨基取代苦参碱衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 药学实践杂志,2017,35(1):12-16.
- [64]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]. 上海:第二军医大学,2016:52-63.

(上接第119页)

- [20]常 玲. 中国植保手册·鲜切花病虫防治分册[M]. 北京:中国农业出版社,2011:5-10.
- [21]杜爱华,高九思. 玫瑰病毒病发生规律及综合防治探讨[J]. 现代农业科技,2009(22):178.
- [22]赵小兰,赵梁军. 月季根癌病原菌分离及抗病资源初步筛选[J]. 植物保护,2006,32(6):54-58.
- [23]杨荣明,朱 风,朱先敏. “绿色植保”理念在江苏省农作物病虫害防治中的实践与思考[J]. 江苏农业科学,2012,40(3):4-6.
- [24]吴雪芬,陈 军,陈君君,等. 月季不同品系对黑斑病抗性调查及综防技术试验[J]. 浙江农业科学,2007(1):97-100.
- [25]陈怀亮,张 弘,李 有. 农作物病虫害发生发展气象条件及预报方法研究综述[J]. 中国农业气象,2007,28(2):212-216.
- [26]周渭栋. 月季常见病虫害的发生与防治[J]. 吉林农业,2016(1):96.