

苦参碱的药理学研究概况

冯晓^① 汤煥梅^① 沈烈行^①

关键词 苦参碱;生物碱;抗肿瘤药

中图分类号:R969 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2005)06-0331-04

苦参碱类生物碱是广泛存在于豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)、苦豆子(*S. alopecuroides* L)及广豆根(*S. subprostrata* Chunet T. Chenk)等中草药中的有效成分。这一类生物碱包括苦参碱(Matrine, Mat)、氧化苦参碱(Oxymatrine, Oxy)、槐国碱(Sophocarpine)、槐醇碱(Sophoranol)、槐胺醇(Sophoramine)、氧槐国碱(Oxysophocarpine)等多种单体。近15年对苦参碱及氧化苦参碱的研究较多,以其为主要成分的氯化钠氧化苦参碱注射液等制剂,已作为抗肿瘤药物广泛应用于临床。近几年研究表明:苦参碱具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、镇静镇痛和强心等作用。现综述如下:

1 药动学研究

王晓红等^[1]用药物动力学-药效动力学结合模型对苦参碱、氧化苦参碱静注后在兔体内的效应动力学作定量分析,结果表明两药符合二房室模型,药物动力学和药效动力学性质在所用剂量范围内均为非剂量依赖性。宋磊等^[2]报道苦参碱90mg/kg灌服可显著增加家兔的尿量($P < 0.01$)。最大效应出现在灌服的60 min后,维持时间可达灌服后的180 min,大鼠口服后血浆药物达峰时间 T_{max} 平均为55 min, $t_{1/2\beta}$ 平均102 min。王毅等^[3]用反向离子对HPLC法测定了人血浆中的氧化苦参碱的浓度,并对氧化苦参碱注射液进行了健康人体的药物动力学研究,表明氧化苦参碱血药浓度-时间曲线与一级吸收二房室模型的函数曲线符合,单剂量400 mg,肌注后,药物动力学特性为一级吸收双指数消除。对肌注后小鼠尿液中放射性物质进行测定后发现,其Rf值与原型药和苦参碱相同,说明该药在体内经代谢可产生苦参碱。将其置于肝或肠的匀浆中孵育4 h后,³H-氧化苦参碱也大部分转化为苦参碱^[4]。

2 药理学研究

2.1 对消化系统的作用

2.1.1 对肝脏纤维化的保护作用 陈伟忠等^[5]报道,苦参碱50 mg·kg⁻¹和100 mg·kg⁻¹均能显著减轻肝细胞变性、坏死及纤维组织的形成,同时能降低不同实验阶段血清ALT($P < 0.01$) = HA($P < 0.01$)以及肝组织中Hyp含量($P < 0.05$)。

2.1.2 对暴发型肝衰竭的保护作用 向晓星等^[6]分三组实验:氧化苦参碱组(100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ × 3, ip),模型组及正常组。注射GalN/LPS后7.5 h,检测小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,同时取肝组织作HE染色和Fas及其配体(FasL)的免疫组化检测。OM组小鼠ALT及TNF- α 水平明显低于模型组($P < 0.01$ 和0.05)。OM组肝损害程度及Fas、FasL表达强度均较模型组减轻($P < 0.01$)。OM可能通过抑制TNF- α 活性及Fas、FasL表达,从而阻断LPS所致肝细胞凋亡及坏死。

2.1.3 抗炎及抗腹泻作用 沈雅琴等^[7]小鼠ig 13 α -羟基苦参碱(HM)明显减少乙酸引起的扭体反应次数[ED₅₀及95%可信限(CL)为235 ± 47 mg·kg⁻¹],sc90和180mg·kg⁻¹显著抑制乙酸增加小鼠腹腔毛细血管通透性和二甲苯引起的小鼠耳壳肿胀,ig 180和360mg·kg⁻¹可抑制组胺引起大鼠皮肤毛细血管通透性增高。拮抗蓖麻油和番泻叶引起的小鼠腹泻。也能抑制小鼠胃肠墨汁推进运动推测HM的止泻机制可能是抗炎和抑制胃肠推进运动。HM对小鼠的ig和ip ED₅₀分别为1.77 ± 0.17 g·kg⁻¹和517 ± 41 mg·kg⁻¹^[6]。

2.1.4 抗丙型肝炎病毒作用 据陈紫暄等^[8]报道,氧化苦参碱浓度为100 ~ 1 000 μ g·ml⁻¹时能明显降低细胞内HCV RNA水平,有效浓度范围内无明显细胞毒性作用。

2.2 对免疫系统的影响

冯骥良等^[9]报道,苦参碱0.6 mg·ml⁻¹加药组细

① 山东省立医院(济南 250021)。

胞培养72 h,出现凋亡形态学改变。免疫细胞化学染色 CathepsinD 阳性信号主要位于呈凋亡形态学改变的胞浆和胞核内。其阳性细胞率在处理组明显高于对照组,处理组 CathepsinD 的 mRNA 转录上调。

2.3 对中枢神经系统的影响

2.3.1 抗惊厥作用 据余建强等^[10]报道,ip 1/16, 1/8, 1/4LD₅₀剂量的氧化槐定碱和氧化苦参碱都能引起小鼠自发活动的减少($P < 0.05$),戊巴比妥钠入睡时间缩短($P < 0.05$),睡眠时间延长($P < 0.05$),并能明显加强阈下剂量戊巴比妥钠的催眠作用($P < 0.05$)。1/4LD₅₀的氧化槐定碱和氧化苦参碱均不能对抗戊四氮致惊厥作用。

2.3.2 镇痛作用 苦参碱侧脑室注射(icv)0.25、0.5 mg·kg⁻¹,ip 或 iv 3.75,7.5,15,30 mg·kg⁻¹均可显著减少小鼠扭体反应数,并呈量效关系;ip 与 iv 同等剂量的苦参碱,对小鼠扭体反应的抑制程度多以 iv 为强,给药后各时段的 ip 抗扭体半数有效量(ED₅₀)均 > iv 抗扭体 ED₅₀;ip 苦参碱7.5,30 mg·kg⁻¹可显著降低醋酸致痛小鼠脑组织 NO 含量;进一步研究发现苦参碱延长小鼠舔后足潜伏期的作用可被氯化钙所拮抗^[11]。

2.3.3 催眠作用 据蒋袁絮等^[12]报道,ip 氧化苦参碱 50、100、200 mg·kg⁻¹小鼠自发活动抑制率分别为 543%、430%、710%,戊巴比妥钠入睡时间分别缩短 329%、329%、438%,而睡眠时间分别延长 2098%、4212%、6868%,并能明显加强阈下剂量戊巴比妥钠的催眠作用。氧化苦参碱 200,400 mg·kg⁻¹,ip 均不能对抗戊四氮和最大电休克引起的惊厥。

2.4 对呼吸系统的影响

2.4.1 对结核杆菌的抑制作用 李洪敏等^[13]用二倍梯度稀释法,相当药物浓度 2.5,5,10,20,40 mg·L⁻¹。苦参碱对结核杆菌的抑菌浓度(MIC)为 10 mg·L⁻¹,杀菌效果(MBC)在放至 30 d 后,低浓度又有 9 例生长结核菌。

2.4.2 对哮喘气道炎症的影响 姜鲁宁等^[14]采用卵蛋白致敏后,再以卵蛋白雾化吸入诱发豚鼠哮喘发作。实验组每只豚鼠腹腔内注射氧化苦参碱 30 mg,各项检测指标均低于对照组,两组比较差异均有非常显著意义($P < 0.01$)。病理检查所见,对照组豚鼠气管壁增厚,管腔狭窄,上皮脱落,粘膜下和支气管周围有以嗜酸性粒细胞为主的炎症。

2.5 对心血管系统的影响

2.5.1 抗病毒性心肌炎作用 据刘小雷等^[15]报道,氧化苦参碱在 VERO 和心肌细胞实验中可有效

抑制 CVB-3 病毒引起的细胞病变($P < 0.01$)及病毒的繁殖,对心肌细胞释放心肌酶也有一定的抑制作用。

2.5.2 对心肌细胞影响 在一定范围内,苦参碱以浓度依赖性方式抑制 Ang II 诱导 CFb 的增殖和胶原合成($P < 0.01$);苦参碱可以降低 I 型胶原和 TGFβ₁ 基因 mRNA 表达^[16]。据阮长武等^[17]报道,苦参碱显著促进心肌细胞直径增大($P < 0.05$)及 3H Leu 掺入率的增加($P < 0.01$),并诱导心肌细胞 βMHC 基因表达,αMHC 基因表达相应减少,苦参碱对 NE 促心肌细胞直径增大 3H Leu 掺入率增加作用无明显影响,但显著抑制 NE 致心肌细胞 MHC 同工蛋白的病理性转换作用。

2.5.3 强心作用 据李青等^[18]报道,氧化苦参碱(0.5,5,50 mol·L⁻¹)能明显增加正常离体蟾蜍心肌收缩力、心输出量,强心同时不增加心率;显著增加戊巴比妥钠和低钙离体心衰模型的心肌收缩力、心输出量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);50 mmol·L⁻¹可使心肌收缩力、心输出量完全恢复到心衰前水平,对心率无明显影响;能不同程度地加强离体豚鼠、大鼠、兔乳头肌的收缩力,均呈现良好的量效关系,对豚鼠乳头肌更为敏感;增加大鼠离体右心房心肌收缩力同时降低其自发收缩频率($P < 0.01$)。

2.5.4 抗心律失常作用 据黄彩云等^[19]报道,通过分别静脉注射乌头碱、氯化钡、氯化钙、乙酰胆碱混合液的方法制备大鼠心律失常模型。结果:MT 15 × 10⁻⁶,30 × 10⁻⁶能明显对抗乌头碱 20 × 10⁻⁹,BaCl₂ 2 × 10⁻⁶和结扎左冠状动脉前降支诱发的大鼠室性心律失常。MT 也能明显对抗 CCL-Ach (CCL 0.6% + Ach 0.0025%)混合液 10 ml·kg⁻¹诱发小鼠心房纤颤或扑动。大鼠心电图试验证明,MT 有负性频率作用、负性传导作用。

2.5.5 对血管平滑肌细胞的影响 李燕等^[20]运用 fluo-3/AM 荧光探针标记、荧光显微镜摄像、计算机图象处理技术观察苦参碱对 Ang II 10⁻⁶M 诱导 10 min 时的血管平滑肌细胞内钙超载的干预作用。结果显示正常 VSMC 经 Ang II 10⁻⁶M 诱导 10 min 后细胞内钙荧光强度明显增强;而苦参碱 1 mmol·L⁻¹能明显抑制 Ang II 的作用,与雷米普利组相比较无显著差异。

2.6 对血液系统的影响

苦参碱 100 mg·kg⁻¹、200 mg·kg⁻¹,对 75% 蛋黄乳液所致小鼠高血脂症模型中,血清胆固醇的抑制率分别为 23.7%、28.3%;并能显著降低高脂饮食

所致大鼠及家鸽的血清胆固醇及甘油三酯水平;从家鸽的组织病理学检查表明,苦参碱组对高脂饮食所致家鸽的肝及主动脉的改变较对照组轻^[21]。

2.7 抗肿瘤作用

2.7.1 对小鼠移植性 S₁₈₀肉瘤血管形成的抑制作用 据孔庆志等^[22]报道,苦参素具有明显的抑制 S₁₈₀肉瘤作用,其大剂量组抑瘤率为31.36%。中、大剂量苦参素组的 S₁₈₀瘤体内微血管密度均明显低于对照组;免疫组化显示苦参素大剂量组可抑制 S₁₈₀瘤体内 VEGF、bFGF 的表达。

2.7.2 对人黑素瘤细胞系增殖抑制作用 姜孟臣等^[23]用不同浓度的 Mat 加入体外培养人黑素瘤 (LiBr)细胞中,观察加药后细胞生长数量及其形态的变化;Mat 明显抑制 LiBr 细胞生长 IC₅₀ 值为 0.8 mg·ml⁻¹;其抑制率与药物浓度呈剂量依赖关系;凋亡细胞的比例与药物浓度及作用时间呈正相关。

2.8 对人增生性瘢痕成纤维细胞的抑制作用

据万鲲鹏等^[24]报道,不同含量的复方苦参碱均能改变成纤维细胞形态,抑制细胞增殖,含量在 300 mg·L⁻¹ 以下无明显的细胞毒作用,EC₅₀ 值约为 20 mg·L⁻¹。

2.9 抗炎作用

郑马庆等^[25]将 0.5 g, 1.0 g 苦参碱滴眼液、地塞米松磷酸钠滴眼液和生理盐水溶液分别滴入兔眼结膜囊内。苦参碱滴眼液能有效地抑制兔眼前房穿刺引起的房水蛋白浓度升高,且对辣椒酊刺激引起的兔外眼部、前眼部炎症反应与地塞米松磷酸钠滴眼液疗效相当。

3 展望

我国乙型肝炎患者和乙型肝炎病毒携带者有 1 亿多人,每年治疗经费高达百亿元,严重影响国家的经济发展和人民的身体健康。日前,治疗慢性乙型肝炎的药物颇多,临床比较认同的是 IFN-α,但因其价格较贵及副作用使其临床应用受限,而苦参碱与 IFN-α 疗效作用相似,且具有不良反应少和价格低廉的优点,将是一种极有前途的乙型肝炎治疗药物。

参 考 文 献

- 1 王晓红,黄圣凯.苦参碱及氧化苦参碱的药代动力学与药效动力学[J].药学学报,1992,27(8):572
- 2 宋磊,王鲁萍,何仲海,等.苦参碱的利尿作用及与药代动力学之间的关系[J].河北医学,2001,17(8):210-224
- 3 Wang Y, Meng GDL, Deng WY, et al. Pharmacokinetics of

- oxymatrine injection healthy volunteers [J]. *Chin J Chin Pharm*, 2003, 19(4): 301
- 4 王明雷,周秋丽,王本祥.氧化苦参碱肠内菌代谢及吸收入血活性成分的研究[J].中国中药杂志,2001,26(4):272-274
- 5 陈伟忠,张俊平,许青,等.苦参碱对大鼠实验性肝纤维化的影响[J].第二军医大学学报,1996,17(5):424-426
- 6 向晓星,王国俊,蔡雄,等.氧化苦参碱对小鼠暴发性肝衰竭的保护作用[J].临床肝胆病杂志,2000,16(2):92-93
- 7 沈雅琴,张明发.13α-羟基苦参碱的抗腹泻和抗炎作用[J].中国药理学与毒理学杂志,1994,(3):45
- 8 陈紫暄,李继强,曾民德,等.氧化苦参碱抗丙型肝炎病毒的体外实验研究[J].中华肝脏病杂志,2001,(S1):12-14
- 9 冯骥良,黄高昇,郭英,等. Cathepsin D 及 Fas ligand 在苦参碱诱导急性 T 淋巴瘤母细胞白血病 JM 细胞株凋亡中的表达研究[J].细胞生物学杂志,2003,(4):187
- 10 余建强,蒋袁絮,王丽祖,等.氧化槐定碱和氧化苦参碱对小鼠中枢的抑制作用[J].宁夏医学杂志,2002,24(1):13
- 11 罗学娅,张学梅,高卫,等.苦参碱的镇痛作用部位及机制研究[J].中草药,2000,32(1):41
- 12 蒋袁絮,余建强,彭建中,等.氧化苦参碱对小鼠的中枢抑制作用[J].宁夏医学院学报,2000,22(3):157
- 13 李洪敏,冯端浩,曹晶,等.中药苦参碱对结核杆菌的抑制作用[J].解放军药学报,2002,18(6):383
- 14 姜鲁宁,党艳梅,申永华,等.氧化苦参碱对豚鼠哮喘气道炎症的影响[J].济宁医学院学报,1999,(2):89
- 15 刘小雷,宿瑞俊,贾秀珍,等.氧化苦参碱体外抗病毒性心肌炎试验研究[J].中国分子心脏病学杂志,2003,(3):135
- 16 吴珂,欧阳静萍,王保华,等.苦参碱对血管紧张素 II 诱导新生大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成的影响[J].武汉大学学报(医学版),2003,24(3):235
- 17 阮长武,何仲海,金朝俊,等.苦参碱对去甲肾上腺素促心肌细胞肥大及肌球蛋白重链基因表达的影响[J].临床心血管病杂志,2002,18(4):314
- 18 李青,王进,毛小洁,等.氧化苦参碱的强心作用[J].沈阳药科大学学报,1999,16(4):282-284
- 19 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,(4):112-114
- 20 李燕,何立人,仰礼真,等.苦参碱对 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞内钙超载的干预[J].上海中医药大学学报,2000,14(1):40
- 21 路筱涛,祝晨霞.苦参碱降血脂作用的实验研究[J].广东药学,2003,13(6):32
- 22 孔庆志,黄涛,黄冬生,等.苦参素对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成的抑制作用[J].中国药师,2000,6(12):769
- 23 姜孟臣,王火,陈虹,等.苦参碱对人黑素瘤细胞系增殖抑制的体外研究[J].天津药学,2003,15(2):9

银杏叶片对血管性痴呆患者自由基及血液流变学的影响

王石红^① 魏晓娜^① 李艳青^① 张东华^②

摘要 目的:探求银杏叶片对VD患者自由基的清除作用及对血液流变学的影响。**方法:**选择60例VD患者,其中男34例,女26例,年龄56~81岁,病程2个月~3年,另选健康老人120例,其中空白对照组60例,健康组60例。观察治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化脂质(LPO)、丙乙醛(MDA)、谷胱甘肽氧化物酶(GSH-PX)活性变化及血液流变学指标。**结果:**治疗后SOD、GSH-PX升高,MDA、LPO降低($P < 0.05$)。治疗后血液流变学各项指标均有明显改善($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**银杏叶片有抗MDA、LPO等自由基损伤和激活SOD、GSH-PX等抗脂质过氧化作用,并且可明显降低TC、TG、LDLC,升高HDL,改善血液流变学异常指标。

关键词 银杏叶片;血管性痴呆;自由基;血液流变学

中图分类号:R696 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2005)06-0334-03

Effect of Ginkgo Leaf Tablet on Free Radical and Hemorheology of Vascular Dementia Patients

Wang Shihong, Wei Xiaona, Li Yanqing, Zhang Donghua

TCM Hospital Affiliated to Hebei Medicine University, Shijiazhuang City Hebei 050017, P. R. China

ABSTRACT Objective: To study the effect of ginkgo leaf on vascular dementia patients' free radical and hemorheology. **Method:** 60 cases of vascular dementia patients were chosen. There were 34 male cases and 26 female cases, aged 56-81 with the course of 2 months to 3 years. 120 cases of healthy old men, including 60 cases in the control group and 60 cases in the health group were chosen. The activity changes of peroxide dismutase(SOD), peroxide lipid(LPO), malondialdehyde(MDA) and glutathione peroxidase(GSH-PX) in blood serum and hemorheology markers were observed before and after the therapy. **Result:** After the therapy, the activity of SOD and GSH-Px increased, and MDA and LPO declined ($P < 0.05$). Hemorheology markers obviously improved ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion:** Ginkgo leaf tablet had the effect of resisting the damage of MDA, LPO and other free radicals and activating SOD and MDA. It can dramatically decrease TC, TG, LDLC, enhance HDL, and improve the abnormal marker in Hemeoheology.

KEY WORDS Ginkgo leaf tablet; Free radical; Vascular dementia

血管性痴呆(vascular Dementia VD)是由于脑血管因素导致的脑循环障碍、脑组织受损引起的一种记忆力衰退以及至少一项认知功能(即语言、视空间、定向力或抽象思维)减退^[1]。脑血管病是引发VD的主要病因,而脑血管病中以缺血性脑血管病发病率居首位^[2]。笔者应用银杏叶片治疗VD患者60例,分别测定治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化脂质(LPO)、丙二酰二醛(MDA)、谷胱甘肽氧化物酶(GSH-PX)活性变化及血液流变学

指标,以探求银杏叶片对VD患者自由基的清除作用及对血液流变学的影响,现将结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择60例VD患者,病例来源于河北医科大学中医院内科住院患者,男34例,女26例,年龄56~81岁,平均年龄 66.7 ± 5.6 岁,病程2个月至3年,平均1.5年,其中合并高血压36例,高脂血症42例,高粘血症52例。空白对照组及健康组共60例,均系来自我院体检的健康老人,年龄56~79岁,平均年龄 65.6 ± 4.2 岁。

① 河北医科大学中医院(石家庄 050011); ② 石家庄市中心医院。

24 万颀,王世岭,高申. 复方苦参碱对人增生性瘢痕成纤维细胞的抑制作用[J]. 中国临床康复,2003,26(7):3598-3599

25 郑马庆,潘伟娜,朱延勤. 苦参碱滴眼液对家兔实验性眼

炎的药效学研究[J]. 中药新药与临床药理,2003,14(2):109

(2005-05-08 收稿 2005-08-08 修回)