

马钱子碱镇痛研究进展

唐 敏¹, 伍冠一², 朱 婵², 唐宗湘^{2*}

1. 吉首大学生物资源与环境科学学院, 湖南 吉首 416000

2. 南京中医药大学基础医学院, 江苏 南京 210023

摘 要: 马钱子是传统的镇痛中药之一, 特别是对风湿骨痛、肌肉损伤疼痛的疗效明显。马钱子碱是马钱子镇痛的有效成分。从马钱子的生物碱类成分、镇痛作用机制、药效动力学、马钱子碱新型镇痛制剂 4 个方面介绍了马钱子碱的研究进展, 以利于马钱子碱在镇痛研究中的应用, 为相关临床医生和科研提供参考。

关键词: 马钱子; 马钱子碱; 生物碱; 镇痛机制; 中枢镇痛

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)12-1791-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.12.027

Research progress on analgesic properties of brucine

TANG Min¹, WU Guan-yi², ZHU Chan², TANG Zong-xiang²

1. College of Biology and Environmental Sciences, Jishou University, Jishou 416000, China

2. College of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Key words: *Strychnos nux-vomica* L.; brucine; alkaloids; analgesic mechanism; central analgesia

马钱子为马钱科植物马钱子 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子。马钱子中生物碱类成分丰富, 质量分数 1.5%~5%, 主要为土的宁 (strychnine, 又名番木鳖碱), 其次是马钱子碱 (brucine, 又名布鲁生), 还有依卡金 (icajine)、马钱子碱氮氧化物 (brucine-N-oxide)、诺法生 (novacine)、β-可鲁勃林 (β-colubrine) 等多种其他微量生物碱。马钱子碱是一种弱碱性的吲哚类生物碱, 分子式为 C₂₃H₂₆N₂O₄, 相对分子质量 394, 白色结晶粉末, 味极苦, 微溶于水, 可溶于乙醚、氯仿、乙醇、甲醇等有机溶剂, 其量大约占马钱子总生物碱的 30%~40%^[1]。研究表明, 马钱子镇痛作用的有效成分主要是马钱子碱, 从其发现距今约 200 年历史。而土的宁为马钱子的毒性成分, 其致毒的机制是作用于脊髓, 兴奋脊髓的反射功能, 引起感觉器官敏感, 调节大脑皮层兴奋和抑制过程, 提高横纹肌、平滑肌和心肌的张力, 导致强直性惊厥, 最后因呼吸麻痹而致死^[2]。马钱子虽有大毒, 但在临床上应用于镇痛经久不衰, 说明其具有显著

的疗效, 可谓“毒药猛剂善起沉疴”。

目前, 基于马钱子碱的镇痛作用, 高效马钱子碱镇痛复方制剂及其新型镇痛药物的安全开发成为近年来临床研究的热点。本文从马钱子生物碱类成分、镇痛作用机制、药效动力学、新型镇痛制剂 4 个方面综述了马钱子碱近年来的研究进展。

1 马钱子的生物碱类成分

马钱子中含有丰富的生物碱类成分, 可能与其具有多种药理作用有关, 如镇痛、免疫调节、抗肿瘤和抗心律失常等^[3]。最早, 杨秀伟等^[4]从生品马钱子中分离到 13 种生物碱, 经鉴定分别为土的宁、伪土的宁 (pseudostrychnine)、土的宁氮氧化物 (strychnine-N-oxide)、β-可鲁勃林、马钱子碱氮氧化物、马钱子碱、异土的宁氮氧化物 (isostrychnine-N-oxide)、异土的宁 (isostrychnine)、异马钱子碱 (isobrucine)、异马钱子碱氮氧化物 (isobrucine-N-oxide)、诺法生、依卡金、马钱子次碱 (vomicine)。蔡宝昌等^[5]对马钱子生品和炮制品的生物碱成分进行了系统研究, 发现马钱子生品中

收稿日期: 2013-08-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31271181); 江苏省自然科学基金项目 (BK201181); 海外及港澳学者合作基金 (31328012); 江苏省“青蓝工程”和江苏高校优势学科建设工程项目资助

作者简介: 唐 敏 (1989—), 男, 硕士研究生。

*通信作者 唐宗湘, 教授, 博士生导师, 研究方向为痛和痒形成机制及中医药镇痛止痒。Tel: (025)85811802 E-mail: zongxiangtang1@163.com

的总生物碱有12个成分,分别是土的宁、伪土的宁、16-羟基- α -可鲁勃林(16-hydroxy- α -colubrine)、土的宁氮氧化物、 β -可鲁勃林、马钱子碱氮氧化物、伪马钱子碱、马钱子碱、异土的宁、诺法生、依卡金、马钱子次碱。马钱子经炮制后,成分发生变化,产生4个新生物碱类成分,分别是2-羟基-3-甲氧基土的宁(2-hydroxy-3-methoxy-strychnine)、异土的宁氮氧化物、异马钱子碱和异马钱子碱氮氧化物;并采用 ^{13}C -NMR法结合 ^1H -NMR谱、质谱、紫外光谱和红外光谱分析了这16个生物碱的化学结构,发现这些生物碱的 ^{13}C -NMR化学位移呈现一定的规律性。孙丽荣等^[6]研究了油炸马钱子中生物碱类,分离到10种成分。经波谱法鉴定分别为土的宁、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、马钱子碱、异土的宁氮氧化物、异土的宁、异马钱子碱、异马钱子碱氮氧化物、诺法生、依卡金。潘扬等^[7]从经朱红栓菌 *Trametes cinnabarina* (Jacq.: Fr.) Fr. 固体发酵的马钱子发酵产物(发酵品)中分离到10个生物碱成分,分别是土的宁、伪土的宁、16-甲氧基土的宁(16-methoxy-strychnine)、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、马钱子碱、马钱子次碱、土的宁氯甲氯化物(strychnine chloromethochloride)、马钱子碱氯甲氯化物(brucine chloromethochloride)和喜树次碱(venoterpine);发现马钱子发酵品的大部分化学成分仍然是吲哚类生物碱,其中仅有喜树次碱是单萜吡啶生物碱,为首次从该种植物中分离得到。与生品相比,化合物16-甲氧基土的宁、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物和喜树次碱可能为发酵品新增成分,说明这些生物碱成分可能与马钱子发酵“去毒存效”的原理相关。

由此可以看出,马钱子中的生物碱类成分很多,有潜在药用价值。就目前的研究成果而言,与马钱子相关的生物碱类化合物主要有17种,分离自马钱子生品、炮制品和发酵品。它们的化学结构相似,个别基团有差异,大体上可以分为3类,如图1所示。马钱子经炮制或发酵之后,其生物碱的量和成分都会发生变化,这也为马钱子的“去毒存效”,甚至是“去毒增效”提供了理论依据。采用不同的分离方法得到的生物碱类成分也不同,马钱子中是否还存在未被发现的其他生物碱类成分,这有待于更深入地研究。文献报道马钱子镇痛功效主要是由马钱子碱发挥作用,其他生物碱类成分是否具有镇痛作用报道极少。

2 马钱子碱的镇痛作用机制

早在《本草纲目》、《得配本草》等书中已有记载:中药马钱子具有散结消肿、止痛的功效,并可开通经络、透达关节、止痛力强。朱丽娜等^[8-9]研究发现马钱子碱具有明显的镇痛作用,马钱子碱和可乐定合用不产生身体依赖性。而马钱子中的另一种主要生物碱土的宁镇痛作用很弱,且毒性较强,提示在镇痛方面应用马钱子碱比应用马钱子更为有利。关于马钱子碱的镇痛作用机制研究较少。李明华等^[10]采用常规微电极技术同步记录收缩力的方法研究了马钱子碱对豚鼠心脏乳头肌动作电位(Ap)和收缩力(Fc)的影响,发现马钱子碱具有阻断心肌 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通道的作用。随后,他又采用全细胞电压钳技术研究了马钱子碱对大鼠海马神经元 Na^+ 通道的影响。研究结果表明:马钱子碱可以迅速可逆地阻断大鼠海马CA1锥体神经元上的电压门控钠通道(voltage-gated sodium channels),以剂量依赖性的方式抑制钠电流^[11]。电压门控 Na^+ 通道是初级感觉神经元电活动的重要参与者,根据Waxman等^[12]报道,痛觉伤害性信息的传入与背根神经节神经元上特异性电压门控 Na^+ 通道的功能调节和表达分布直接相关。因为 Na^+ 通道参与了疼痛信息的产生和传导过程,因此她推断马钱子碱对大鼠海马CA1神经元电压门控 Na^+ 通道电流的阻断可能是其镇痛的机制之一。Yin等^[13]在角叉菜胶致足肿胀实验研究中发现马钱子碱30 mg/kg实验组小鼠的足肿胀部位的前列腺素 E_2 (PGE_2)的量相比空白对照组显著减少($P<0.05$)。Jaber等^[14]报道马钱子碱对炎性疼痛的抑制作用与前列腺素(PGs)的合成受到抑制密切相关。因此认为马钱子碱的镇痛抗炎作用机制可能与抑制 PGE_2 的合成有关。张娟等^[15]采用阿片受体拮抗剂、结合标记放射性配体法研究了马钱子碱中枢镇痛作用及其与阿片受体的关系。实验表明,马钱子碱镇痛作用呈剂量依赖性,阿片受体拮抗剂纳络酮能完全拮抗吗啡的镇痛作用($P<0.01$),但不能拮抗马钱子碱的镇痛作用。马钱子碱置换放射性标记配体 ^3H -二氢吗啡(^3H -DHM,阿片 μ 受体激动剂)的 IC_{50} 值大于0.1 mmol/L,马钱子碱和阿片受体无亲和力。说明马钱子碱有剂量依赖性中枢镇痛作用,其镇痛作用可能与阿片受体无关。随后,张娟等^[16]又探讨了马钱子碱的外周镇痛作用及其镇痛机制。采用福尔马林实验和热板法实验,用各种工具药测定马钱子碱和各受体的作用。

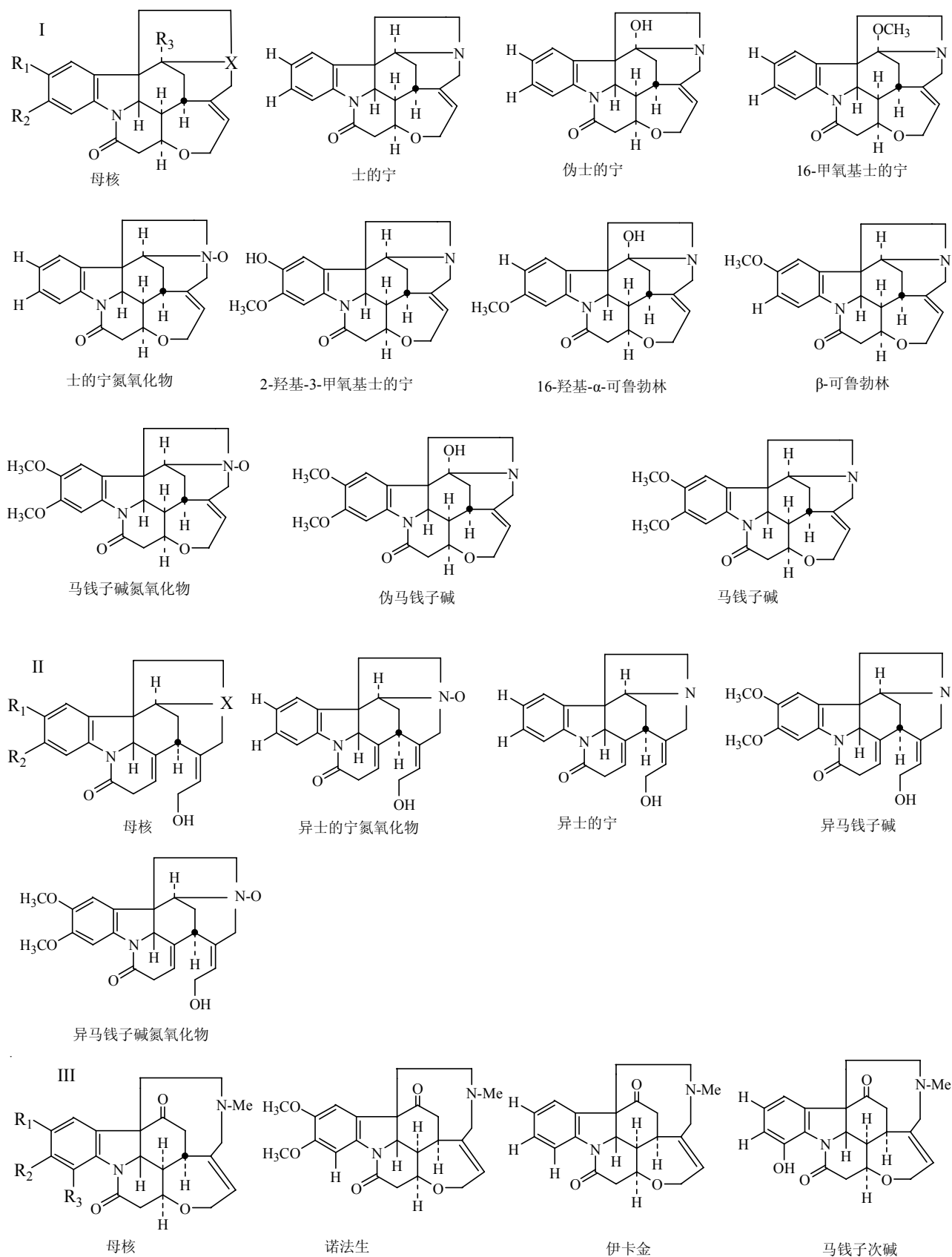


图1 马钱子中的生物碱类成分

Fig. 1 Alkaloids in *S. nux-vomica*

并用 *L*-精氨酸和硝基左旋精氨酸甲酯 (*L*-NAME) 分别作为 NO 的供体和抑制剂, 研究了马钱子碱的镇痛作用和 NO 的关系。研究表明, 胆碱能 M 受体拮抗剂阿托品和阿片受体拮抗剂纳络酮不能拮抗马钱子碱的镇痛作用, 但肾上腺素能 α 受体拮抗剂哌唑嗪和育亨宾可使马钱子碱的镇痛作用显著减弱 ($P < 0.01$), *L*-精氨酸能拮抗 *L*-NAME 和马钱子碱的镇痛作用。有研究表明 NO 参与了外周疼痛的产生^[17]。马钱子碱的镇痛作用可能和肾上腺素能受体、*L*-精氨酸-NO 通路有关, 而和 M 受体、阿片受体无关。但是其镇痛作用是否通过作用于肾上腺素能受体而引起 NO 的释放减少来发挥作用尚未清楚。

关于马钱子碱镇痛机制的深入研究非常少。已经报道的可能镇痛机制: 阻断电压门控 Na^+ 通道、抑制 PGE_2 的合成、作用于肾上腺素能受体与 *L*-精氨酸-NO 通路。它们之间是否存在关联, 还是通过其他的生物化学机制来发挥镇痛效应? 是否存在马钱子碱的特异性靶受体? 这些问题还有待于进一步深入研究。

3 马钱子碱镇痛的药效动力学

药效动力学 (pharmacodynamics) 主要研究药物在作用部位的浓度与其在体内产生效应之间的平衡关系, 揭示药物的时间-浓度-效应关系的特征, 因此对马钱子碱展开药效动力学研究对于开发临床镇痛治疗药物具有重要意义。朱建伟等^[18]用热板法研究了小鼠 ip 马钱子碱的药效强度和药效动力学过程。实验表明, 马钱子碱 ip 具有显著的剂量正相关镇痛作用。其药效的消除呈一级动力学过程并符合二房室开放模型。其消除相速率常数 (β) 为 $0.004\ 98\ \text{min}^{-1}$, 半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为 2.32 h; 其分布相速率常数 (α) 为 $0.052\ 01\ \text{min}^{-1}$, $t_{1/2\alpha}$ 为 13.33 min, 药效曲线下面积 (AUC) 为 $17\ 101.2\ \text{mg}\cdot\text{h/L}$, 其药效持续时间 (T_c) 约为 8 h。说明马钱子碱的药效强度较高, 维持时间较长。陈军等^[19]以 HPLC 法测定小鼠血浆中马钱子碱质量浓度的方法研究了马钱子碱 iv 后在小鼠体内的药效动力学过程。发现马钱子碱 iv 和经皮给药后的药物浓度-时间曲线均符合二室模型; 体内平均滞留时间 (MRT) 是 iv 实验组的 8 倍, 提示经皮给药途径能显著地延长马钱子碱在体内的时间, 可能有利于马钱子碱的减毒增效。王绚等^[20]以凝胶剂为载体, 以 HPLC 法对比研究了马钱子碱、马钱子总生物碱和优化马钱子总生物碱凝胶剂经皮给药

后在小鼠体内的药动学过程。结果表明, 经皮给药后马钱子生物碱以上 3 种凝胶剂在小鼠体内的药动学行为均符合二室模型。优化马钱子总生物碱凝胶剂中的马钱子碱吸收最强, 生物利用度 (AUC_{0-7}) 是马钱子碱凝胶剂的 1.74 倍, 是马钱子总生物碱凝胶剂的 1.89 倍, 其他药动学参数无显著差异。

以上研究结果说明, 马钱子碱镇痛的药效强度较高, 不同的给药方式在动物体内发生药效动力学过程有差异, 对马钱子碱进行优化后制成凝胶剂引起的药效动力学过程也不同。但以上研究仅是在实验小鼠和大鼠身上完成的, 笔者认为建立检测灵敏度高、专属性好的药效动力学研究方法, 加强马钱子碱在各种实验动物体内的药效动力学研究, 积累丰富的数据, 可以为改善处方、减毒增效等进一步研究及设计合理的给药方案奠定基础 and 提供实验依据。

4 马钱子碱的新型镇痛制剂

马钱子碱是马钱子镇痛作用的主要药效成分, 同时也是毒性成分, 治疗剂量接近致死剂量, 目前临床上尚未应用其单一制剂。马钱子复方制剂虽然在临床上已广泛用于疼痛治疗, 但也存在作用机制不清楚、反应慢、有毒副作用等问题, 使用受到限制。因此, 研制低毒高效、易被吸收、药物组织靶向性强和缓释效果好的新型镇痛剂成为马钱子镇痛应用研究的关键。关于马钱子碱新型镇痛剂的研究并不多。简江波等^[21]用薄膜-超声法制备了分散稳定性良好的纳米马钱子碱脂质体, 采用小鼠耳肿胀法和冰醋酸扭体法对比研究了马钱子碱和纳米马钱子碱脂质体的局部镇痛抗炎作用。实验结果表明, 纳米马钱子碱脂质体对炎症和疼痛均有明显的抑制作用, 优于马钱子碱 ($P < 0.01$)。说明马钱子碱经纳米脂质体化后可以显著提高皮肤外用马钱子碱的镇痛抗炎效果, 纳米脂质体可以作为马钱子碱皮肤外用制剂的良好载体。刘亮镜等^[22]则利用药用真菌朱红栓菌对马钱子进行固态发酵炮制得到马钱子菌质 (SSFS), 以马钱子生品 (SSRM) 为对照, 采用急性毒性实验法和醋酸扭体法、巴豆油致鼠耳肿胀法, 对比研究了 SSFS 和 SSRM 的镇痛、抗炎作用和减毒增效作用。实验结果表明, SSFS 的 LD_{50} 相比 SSRM 的 LD_{50} 提高 29.7%, 马钱子经朱红栓菌发酵后毒性明显降低; 与模型组相比, SSFS 组和 SSRM 组均有不同程度的镇痛和抗炎作用 ($P < 0.05$ 、 0.01), 但是 SSFS 与 SSRM 的镇痛、抗炎作用并无显著差异。说明 SSFS 保持了原有的镇痛抗炎作用。

该研究提示利用发酵手段可达到对马钱子“去毒”与“存效”并重的目的。而Yin等^[13]的研究发现,氧化氮马钱子碱对由福尔马林引起的第2相疼痛的镇痛作用比马钱子碱更强,提示氧化氮马钱子碱有较好的治疗炎性疼痛的作用。氧化氮马钱子碱和马钱子碱的化学结构虽然极相似,但在镇痛方面可能存在不同的作用机制。

5 展望

马钱子碱具有显著的外周和中枢神经镇痛作用,但同时因为存在较强的毒性,限制了马钱子碱的广泛应用。关于马钱子碱的镇痛作用机制仍然不是很清楚,缺乏深入研究。但目前的研究证据表明马钱子碱的外周和中枢镇痛作用的机制可能不同。因此,加大对马钱子碱的镇痛作用的细胞和分子机制研究、药效动力学研究可为马钱子碱镇痛药物的开发提供重要的指导和依据。马钱子碱显著的镇痛作用已经引起了许多学者和医生的兴趣,相信随着对马钱子碱的深入研究,马钱子碱的镇痛机制将被进一步阐明,马钱子碱镇痛药物的研究具有广阔前景。

参考文献

- [1] 徐金华,陈军,蔡宝昌. 马钱子碱的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(3): 213-216.
- [2] Pesce M E, Acevedo X, Bustamantel D, *et al.* Progesterone and testosterone modulate the convulsant actions of pentylenetetrazol and strychnine in mice [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2000, 87(3): 116-119.
- [3] 魏宁,张松伟. 马钱子的研究进展 [J]. 航空军医, 2004, 32(3): 131-133.
- [4] 杨秀伟,严仲铠,蔡宝昌. 马钱子生物碱成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(12): 739-740.
- [5] 蔡宝昌,吴皓,杨秀伟,等. 马钱子中16个生物碱类化合物¹³CNMR谱的数据分析 [J]. 药学学报, 1994, 29(1): 44-48.
- [6] 孙丽荣,袁春华,李晓文,等. 油炸马钱子的生物碱成分研究 [J]. 红河学院学报, 2011, 9(4): 5-8.
- [7] 潘扬,张弦,刘亮镜,等. 马钱子发酵品中生物碱化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 452-457.
- [8] 朱燕娜,鲍梦周,曹永舒,等. 马钱子碱和土的宁镇痛作用的初步探讨 [J]. 河南医科大学学报, 1989, 24(4): 288-292.
- [9] 朱燕娜,鲍梦周,贾磊,等. 马钱子碱和可乐定合用对小鼠镇痛作用及耐受性和身体依赖性探讨 [J]. 河南医学研究, 1993, 2(2): 108-110.
- [10] 李明华,赵德华,张贵卿. 马钱子碱对豚鼠心脏乳头肌动作电位的影响 [J]. 中国药理学通报, 1997, 13(2): 63-65.
- [11] 李明华,张艳,刘巨源. 马钱子碱对大鼠海马神经元钠通道的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2003, 20(6): 389-392.
- [12] Waxman S G, Dib-Hajj S, Cummins T R, *et al.* Sodium channels and pain [J]. *PNAS*, 1999, 96(14): 7635-7639.
- [13] Yin W, Wang T S, Yin F Z, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory properties of brucine and brucine N-oxide extracted from seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 88(2/3): 205-214.
- [14] Jaber S M, Rafatullah S, Ahmed M G, *et al.* Pharmacological studies of *Rhus retinorrhoea* [J]. *Int J Pharm*, 1995, 33(3): 242-246.
- [15] 张娟,肖鲁伟,戴体俊,等. 马钱子碱中枢镇痛作用的研究 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(1): 34-35.
- [16] 张娟,肖鲁伟,戴体俊,等. 马钱子碱的镇痛作用及其作用机制的探讨 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(5): 374-375.
- [17] Holthusen H, Arndt J O. Nitric oxide evokes pain in humans on intracutaneous injection [J]. *Neurosci Lett*, 1994, 165(1/2): 71-74.
- [18] 朱建伟,武继彪,李成韶,等. 马钱子碱镇痛作用及其药效动力学研究 [J]. 中国中医药科技, 2005, 12(3): 166-167.
- [19] 陈军,王立杰,蔡宝昌,等. 马钱子碱经皮给药后在小鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1350-1352.
- [20] 王绚,陈军,屈艳格,等. 马钱子生物碱类成分经皮给药后在小鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2484-2488.
- [21] 简江波,袁媛,杨柏灿,等. 皮肤外用纳米马钱子碱脂质体的镇痛抗炎作用 [J]. 中成药, 2006, 28(12): 1778-1781.
- [22] 刘亮镜,曹亮,蒋亚平,等. 马钱子经朱红栓菌发酵前后毒性及镇痛、抗炎作用的实验研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(3): 205-208.