

还原型苦参碱类生物碱的中枢抑制和神经保护作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 还原型苦参碱类生物碱(包括苦参碱、槐定碱、槐果碱、拉马宁碱、槐胺碱、13 α -羟基苦参碱等)具有中枢抑制和神经保护作用。其作用机制可能与以下作用密切相关: 苦参碱类生物碱激活大麻素 2 型受体和上调电压门控钙离子 N 型通道表达, 促进抑制性神经递质(γ -氨基丁酸、甘氨酸)合成和释放, 下调 γ -氨基丁酸转运体-1 表达, 使突触间隙 γ -氨基丁酸浓度升高以及上调 γ -氨基丁酸-A 受体表达, 从而增强 γ -氨基丁酸能神经功能, 产生中枢抑制作用; 还可能通过抗氧化以及抑制把关受体-4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 通路和激活蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白 (PKA/CREB) 通路, 抑制炎症因子表达, 改善神经组织的微炎症状态, 进而产生神经保护作用。

关键词: 苦参碱类生物碱; 苦参碱; 槐定碱; 槐果碱; 中枢抑制; 神经保护

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 08-1541-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.031

Research advance on central suppression and neuroprotection of reduced matrine-type alkaloids

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Reduced matrine-type alkaloids including matrine, sophoridine, sophocarpine, lehmannine, sophoramine, and 13 α -hydroxymatrine, which have central suppression and neuroprotective effect. Their active mechanisms may be closely related to the following actions: activating cannabinoid receptor-2 and up-regulating the expression of N-type voltage-gated calcium channels, improving synthesis and release of inhibitory neurotransmitters, γ -aminobutyric acid (GABA), and glycine, down-regulating the expression of GABA transporter 1 (GAT-1), increasing the concentration of GABA in synaptic cleft, and up-regulating the expression of GABAA receptor, thus strengthening GABAergic nerve function to exert central suppression effect. Reduced matrine-type alkaloids product neuroprotection by anti-oxygenating, inhibiting TLR4/NF- κ B pathway, and activating PKA/CREB pathway to down-regulate the expressions of inflammatory cytokines, improve micro-inflammatory state on neuronal tissue, and then have the neuroprotective effect.

Key words: matrine-type alkaloids; matrine; sophoridine; sophocarpine; central suppression; neuroprotection

苦参碱类生物碱(matrine-type alkaloids)具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗炎, 免疫调节, 抗肿瘤, 保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛、神经保护等药理作用^[1-3]。苦参碱类生物碱在中毒剂量时常伤害肝、肾、肺和脑, 其中神经毒作用尤为突出, 可使动物表现出不安、躁动、痉挛性抽搐等兴奋症状, 最后因呼吸困难而死^[4]。可是苦参碱类生物碱在治疗剂量时, 通常对

中枢神经系统表现出抑制作用, 该类成分的镇痛作用研究进展已经被综述^[5]。苦参碱类生物碱还可以细分为还原型和氧化型 2 类, 结构中的 N-1 位未被氧化的称为还原型苦参碱类生物碱, 包括苦参碱、槐定碱、槐果碱、拉马宁碱、槐胺碱、13 α -羟基苦参碱等。综述还原型苦参碱类生物碱除镇痛以外的中枢抑制和神经保护作用及其机制, 以期临床应用更好地趋利避害, 并供新药研发做参考。

1 苦参碱

苦参碱(matrine)也称 α -苦参碱, 具有中枢抑

收稿日期: 2018-04-09

第一作者: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

制、神经保护等药理作用。

1.1 中枢抑制作用

袁惠南等^[6]报道小鼠腹腔注射(ip)苦参碱 12.5、25 mg/kg, 仅 25 mg/kg 组与阈下催眠剂量的戊巴比妥钠合用有协同催眠作用; ip 苦参碱 10、20 mg/kg, 仅 20 mg/kg 组与水合氯醛合用有协同催眠作用; ip 苦参碱 12.5、25 mg/kg 明显抑制小鼠自主活动, 抑制率分别为 58.2%、70.8%; 然而即使剂量增大到 40 mg/kg, 对转棒法试验小鼠的肌力和运动协调性无明显影响; ip 苦参碱 20、30 mg/kg 都能对抗苯丙胺、苯甲酸咖啡因诱发小鼠精神运动性兴奋作用, 但不影响戊四氮引起小鼠惊厥, 反而易化土的宁致小鼠惊厥。

耿群美等^[7]报道小鼠 ip 苦参碱 20 mg/kg 开始时自主活动增加, 约 20 min 后减少, 探究反射 20 min 后消失, 约 40 min 后恢复, 有翻正反射, 也能延长戊巴比妥钠的睡眠时间, 以及对电刺激或苯甲酸咖啡因引起小鼠强直性惊厥。山崎幹夫^[8]报道小鼠 ip 或灌胃(ig)苦参碱 25 mg/kg 都能延长戊巴比妥的睡眠时间; 静脉注射(iv)25 mg/kg 或 ig 50 mg/kg 都能抑制甲基苯丙胺引起小鼠运动亢进。由于苦参碱反复给药可诱导小鼠肝药酶表达, 如连续 7 d 给小鼠 ig 苦参碱 20、40、80 mg/kg, 可促进戊巴比妥钠代谢, 使原来的协同催眠作用变成拮抗戊巴比妥钠的催眠作用^[9]。

临床上曾经报道 101 例失眠患者一次口服(po)苦参糖浆(成人 10 g/次, 小儿 2.5~7.5 g/次), 其中 15 min 内入睡者达 50.5%; 30 min 内入睡者占 30.7%; 60 min 内入睡者占 13.8%, 催眠有效率高达 95%。一半以上患者睡眠维持时间超过 6 h, 1/3 以上患者超过 8 h, 认为苦参催眠既速效又长效^[10]。

袁惠南等^[6]报道大鼠皮下注射(sc)苦参碱 20、30 mg/kg, 能降低大鼠正常体温, 作用持续 3 h。山崎幹夫^[8]报道小鼠 ig 苦参碱 50 mg/kg 后的 30~60 min 时段, 降低小鼠直肠体温 1.5~2.5 °C, iv 25 mg/kg, 仅在给药后 30 min 时体温下降约 2 °C, 此后迅速恢复。Chuang 等^[11]和 Cho 等^[12]报道大鼠无论 ip 还是 ig 苦参碱 20、30 mg/kg, 在室温 8 °C 和 22 °C 都有降低大鼠直肠体温作用, 可是室温 30 °C 时无降低体温作用, 并认为苦参碱是通过降低机体代谢率和(或)提高皮肤温度产生降低体温作用。用 5,6-二羟基色胺或 6-羟基多巴胺预处理大鼠不能对抗苦参碱的降低体温作用。苦参碱也能对抗酵母

引起大鼠体温升高, 解热作用都在给药 1 h 内产生并持续 4 h 以上, 用阿托品或甲基麦角酰胺预处理都不能影响苦参碱的解热作用。由于多巴胺 D₂ 受体阻滞剂氟哌啶醇完全取消苦参碱的解热作用, 认为苦参碱是通过多巴胺样作用产生解热效应。

1.2 神经保护作用

胡振林等^[13]报道在脑缺血前 30 min, 给动物 ip 苦参碱 25、50 mg/kg 能减轻大鼠大脑中动脉阻塞再灌注脑组织水肿, 也能显著减轻结扎沙土鼠右侧颈总动脉 7 h 后的脑水肿, 右侧脑组织水肿程度由模型对照组的 1.97±0.57 分别降为 0.47±0.50 和 0.24±0.29。赵晓媛等^[14]和洪荔枝等^[15]报道在永久性大脑中动脉阻塞模型大鼠脑缺血后 10 min, iv 苦参碱 12.5~50 mg/kg, 可剂量相关地改善局灶性脑缺血大鼠的行为障碍, 减少脑梗死体积和脑水肿, 增加大脑皮层缺血区胶质纤维酸性蛋白(GFAP)阳性细胞数, 上调缺血区 κ B 抑制剂(I κ B α)表达和下调核因子- κ B(NF- κ B) p65 表达, 不增加模型大鼠的相对脑血流。在新生大鼠皮层星形胶质细胞和皮层神经元的缺糖缺氧离体模型中, 苦参碱 50~200 μ mol/L 可浓度相关地降低这 2 种细胞的乳酸脱氢酶的漏出率, 对抗缺糖缺氧引起的星形胶质细胞数和皮层神经元微管相关蛋白-2(MAP2)阳性细胞数减少, 抑制神经细胞凋亡, 并认为苦参碱是通过上调 I κ B α 表达, 抑制 NF- κ B p65 表达和转位, 从而下调促凋亡靶基因 p53 和 c-Myc mRNA 表达, 产生神经保护作用。

程丽艳等^[16]报道苦参碱 25~100 μ mol/L 浓度相关地降低小鼠大脑皮层神经元和星形胶质细胞在缺糖缺氧时的乳酸脱氢酶漏出率, 并提高 2 种细胞存活率。采用小鼠永久性大脑中动脉阻塞模型, 观察到在手术后 10 min 和 1 h 两个给药时间点 iv 苦参碱 37.5 mg/kg, 能显著减少脑梗死面积和神经症状评分, 上调缺血区 I κ B α 和 NF- κ B 激酶抑制蛋白(IKK)的蛋白表达, 抑制 NF- κ B 蛋白表达。由于在手术后 3、6 h 的 2 个时间点给药, 苦参碱无作用, 苦参碱的作用时间窗可能在发病的 1 h 以内, 且越早给药, 神经保护作用越好。

孟凡瑞等^[17]给结扎小鼠双侧颈总动脉制作的不完全脑缺血再灌注损伤模型小鼠 iv 苦参碱 25、50 mg/kg 进行治疗, 发现苦参碱不仅减轻脑水肿, 还能对抗模型小鼠脑组织一氧化氮和丙二醛水平上升。唐蜜等^[18]认为苦参碱是特异性大麻素 2 型受体

激动剂,给脑缺血再灌注大鼠 iv 苦参碱 20、50 mg/kg,能显著改善模型大鼠的神经功能,缩小脑梗死体积,减轻脑组织病理形态学改变,减少神经细胞凋亡数和裂解半胱天冬酶-3 阳性细胞数,增加 Bcl-2 阳性细胞数。苦参碱的上述作用均可被选择性大麻素 2 型受体拮抗剂 AM630 阻断,认为苦参碱是通过激动大麻素 2 型受体,对脑缺血再灌注损伤大鼠产生神经保护作用。预先 2 天 ip 苦参碱 4、8、16 mg/kg 能剂量相关地降低脑缺血再灌注损伤大鼠的神经行为评分,减小脑梗死面积和降低脑组织含水量、谷氨酸、门冬氨酸、钙离子、丙二醛含量,提高超氧化物歧化酶活性,说明预防给药也具有神经保护作用^[19]。陈利平等^[20]给大鼠 ig 苦参碱 50 mg/kg 连续 7 d 能防止脑缺血再灌注损伤模型血浆内皮素、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的含量升高,一氧化氮含量下降,提示苦参碱可通过抗炎产生神经保护的效应。孟凡瑞等^[21]用离体实验发现苦参碱在 0.1、1、10 μ mol/L,浓度相关地减轻缺糖缺氧再复糖复氧对大鼠脑微血管内皮细胞的损伤,提高内皮细胞生存率,同时增加损伤细胞线粒体的 ATP 生成,提示苦参碱还可以通过保护血管内皮细胞对抗缺血再灌注对脑的损伤。

李运华等^[22]报道在小鼠侧脑室注射 β -淀粉样肽_{25~45} 制作认知功能障碍手术后 1 周开始连续 4 周给模型小鼠 ig 苦参碱 30、60、120 mg/kg 进行治疗,可剂量相关地缩短 Morris 水迷宫法测得的模型小鼠登台潜伏期,提高站台所在象限停留比例,由模型组的 19.46% 分别提高到 23.24%、27.21%、32.09%,并可提高模型小鼠海马中溴脱氧尿嘧啶核苷阳性细胞数(即促进细胞增殖)、生长相关因子-43 含量(即可增强神经元生长、发育和神经可塑性)、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性,降低海马中 Hoechst 染色阳性细胞数(即抑制细胞凋亡)和丙二醛含量。认为苦参碱是通过其抗氧化应激和促进海马神经再生,改善认知功能障碍小鼠的空间学习记忆功能。

姚遥等^[23]采用脂多糖(即内毒素)致小鼠学习记忆障碍模型进行实验,发现小鼠侧脑室单次注射脂多糖的次日开始,连续 3 周 ig 苦参碱 10、20、40 mg/kg,剂量相关地缩短 Morris 水迷宫法模型小鼠的逃避潜伏期,剂量相关地减少跳台法学习测试和记忆测试时的错误出现次数,并延长离开高台的潜伏期,同时对抗模型小鼠降低脑组织超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性、升高丙二醛含量,

也证实苦参碱通过抗氧化应激产生改善学习记忆功能的功效。

吕路等^[24]报道在脑海马区注射 β -淀粉样肽_{1~42} 制作大鼠认知功能障碍后,连续 30 d, ip 苦参碱 40 mg/kg,可缩短被延长的逃避潜伏期,增加穿过平台的次数,即能提高空间探索能力。下调离子钙结合蛋白-1 (Iba-1) 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的表达(即抑制胶质细胞活化)、血清和海马组织中的炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,虽然不影响蛋白激酶 A、cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 表达,但促进它们的磷酸化,提示苦参碱通过激活 PKA/CREB 信号通路,抑制神经炎症和胶质细胞活化,改善阿尔茨海默病大鼠的认知功能障碍。

苦参碱对外周神经损伤也有保护作用。陶熔等^[25]报道给腰 5 脊神经切断大鼠 ip 苦参碱 25、50、100 mg/kg,可剂量相关地提高模型大鼠机械刺激缩足反应阈值、延长热刺激缩足反应潜伏期,并认为苦参碱是通过抑制背根神经节内的 TNF- α 表达,减轻神经病理性疼痛。给坐骨神经缩窄性损伤小鼠 ip 苦参碱 7.5、15、30、50 mg/kg,剂量相关地提高小鼠损伤侧后足的机械刺激缩足反应阈值,延长热缩足反应潜伏期,减少冷缩足反应次数,减轻坐骨神经损伤的疼痛^[26-27]。

1.3 对神经活动的影响

侯延辉^[28]报道 ip 苦参碱 7.8、15.6、31.2 mg/kg,能显著抑制麻醉大鼠海马齿状回基础诱发电位中的群峰电位 (PS) 幅度和群体兴奋性突触后电位 (pEPSP) 上升斜率以及高频刺激引发的长时程增强 (LTP) 诱导的 PS 幅度,但不影响 pEPSP 上升斜率;纳洛酮能翻转苦参碱在 LTP 诱导中的抑制作用;苦参碱对双脉冲刺激反应没有影响,提示苦参碱能抑制突触信息传递,中枢阿片能神经可能参与其中。Ishida 等^[29]采用小龙虾神经肌肉接头标本进行实验,发现苦参碱浓度大于 0.1 mmol/L 时抑制刺激神经或使君子酸(能激活谷氨酸的非 NMDA 受体)或谷氨酸引起的兴奋性接头电位,降低去极化幅度,但不影响去极化的达峰时间和复极化速率,也不影响 γ -氨基丁酸引起的抑制性接头电位幅度,显示出苦参碱对谷氨酸引起的兴奋性反应有抑制作用。王绪平等^[30]给小鼠 iv 苦参碱 19.5、39、58.5 mg/kg 不影响脑海马组织谷氨酸水平,但升高 γ -氨基丁酸水平。耿群美等^[31]报道给小鼠 ip 苦参碱 12.5、19、38 mg/kg 连续 4 d,可剂量相关地升高脑组织 γ -氨基丁

酸和甘氨酸水平。但与 γ -氨基丁酸-A/苯二氮草受体无亲和力^[32]。提示苦参碱增强 γ -氨基丁酸能神经活动是其中枢抑制和神经保护作用的机制之一。

刘国卿等^[33]也采用受体结合试验法发现苦参碱对多巴胺 D_2 受体、5-羟色胺-1 受体、5-羟色胺-2 受体无亲和力。但大鼠 ip 苦参碱 40 mg/kg 能升高大鼠纹状体及前脑边缘区的多巴胺代谢产物二羟基苯乙酸和高香草酸的含量。苦参碱还能促进副交感神经释放乙酰胆碱^[9]，抑制昆虫的乙酰胆碱酯酶和肝炎患者的血清胆碱酯酶活性^[4]。

2 槐定碱

槐定碱 (sophoridine) 也称 5 β -苦参碱，是苦参碱的差向异构体，具有中枢抑制、神经保护等药理作用。

2.1 中枢抑制作用

与大多数苦参碱类生物碱不同，槐定碱用于抗肿瘤，在治疗剂量时中枢抑制作用很弱，几乎表现不出来，往往表现为中枢兴奋作用。余建强等^[34]报道小鼠 ip 槐定碱 5、10、20 mg/kg 依次表现安静、出汗、对峙、竖胡须、震颤等兴奋症状。除 5 mg/kg 组不影响自主活动和戊巴比妥钠的催眠作用外，10、20 mg/kg 组对小鼠的自主活动的抑制率分别为 66.9% 和 76.6%，延长戊巴比妥钠的入睡潜伏期，缩短睡眠时间，但对转棒法试验的小鼠被动运动没有影响。小鼠侧脑室注射 25 μ g，致小鼠惊厥率达 98%，侧脑室注射阈下剂量 (2.5 μ g) 槐定碱能协同土的宁、印防己毒素、异烟肼的致小鼠惊厥作用，对戊四氮、烟碱致惊厥无协同作用。有关槐定碱致惊厥的神经毒作用及其机制已有报道^[4]。

张琳娜等^[35]预先给大鼠 ip 槐定碱 2.94、5.88、11.76 mg/kg，只有 2.94 mg/kg 组能对抗青霉素致大鼠癫痫样发作，使青霉素的惊厥发生率由 100% 降为 30%，惊厥潜伏期由 32.43 min 延长到 79.25 min，使青霉素致病大鼠大脑皮层的痫波波幅下降，棘波明显减少，使海马神经元细胞肿胀明显减轻，细胞器等损伤得到不同程度的改善，降低海马组织中的丙二醛含量，提高超氧化物歧化酶活性，呈现出一定的抗癫痫作用。但 5.88、11.76 mg/kg 的较大剂量组不影响青霉素致大鼠癫痫样发作。

2.2 神经保护作用

刘宗杰^[36]给大鼠行永久性大脑中动脉闭塞手术后立即每天 ip 槐定碱 2.5、5、10 mg/kg，均可轻度改善神经功能评分，减少病变侧脑组织含水量和

脑梗死体积，但只有 2.5 mg/kg 的小剂量组明显减少脑梗死体积，10 mg/kg 的大剂量组明显降低脑组织含水量。3 个剂量组均能下调模型大鼠脑组织中的炎性因子肿瘤坏死因子受体相关因子-6 (TRAF6) 蛋白表达及阳性细胞数，其中小剂量组还能上调磷酸化细胞外信号调节激酶表达。苗江永等^[37]给线栓法制作的大脑中动脉缺血再灌注模型大鼠 ip 槐定碱 2.5、10 mg/kg 可通过下调把关受体-4 (TLR4) 和 NF- κ B 的基因和蛋白表达，即抑制 TLR4/NF- κ B 通路，明显改善神经功能缺失，减少脑水肿和脑梗死体积，产生神经保护作用。

严继贵等^[38-39]给脊髓腔注射 W256 癌细胞诱导的骨癌痛模型大鼠 ip 槐定碱 25 mg/kg，给药 10 d 后可明显提高癌痛大鼠机械刺激反应痛阈和热刺激反应痛阈，其抑制神经的作用机制可能与槐定碱下调骨癌痛大鼠脊髓组织兴奋性递质受体 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体 NR2B 亚基和神经元型一氧化氮合酶的基因表达，从而减少一氧化氮生成，最终抑制肿瘤引起的中枢痛觉过敏的形成，还可通过其抗癌作用，下调肿瘤组织的环氧化酶-2、血管内皮生长因子的表达，抑制肿瘤发展，改善癌性骨损伤而缓解疼痛。

2.3 对神经活动的影响

候延辉等^[40]采用刺激麻醉大鼠内侧穿行通路 (MMP) 记录海马齿状回颗粒细胞 (DG) 诱发电位的方法观察槐定碱对大鼠海马基础突触传递活动以及高频刺激诱导 LTP 的影响。结果发现 ip 槐定碱 3、6、12 mg/kg，从 ip 后约 10 min 开始，显著增大诱发电位 PS 幅度，但无量效关系；对诱发电位的 pEPSP 上升斜率没有影响；槐定碱还能增强高频刺激引发的 LTP 中的 pEPSP 上升斜率，这种增强作用也无量效关系，而对 PS 幅度反而没有影响，说明槐定碱对基础突触传递时突触后细胞兴奋性有明显的促进作用，对 MMP-DG 通路形成的突触联系过程的突触信息传递效能没有影响；对高频刺激的 LTP 诱导的突触信息的传递效能有促进作用，对突触后细胞兴奋性变化没有影响。提示槐定碱在神经接受高频刺激和低频刺激时对突触传递活动的影响是不同的。双脉冲刺激实验发现 ip 槐定碱 6 mg/kg 明显降低 PS 幅度的双脉冲刺激比，不影响 pEPSP 上升斜率的双脉冲刺激比^[41]，提示槐定碱提高 MMP-DG 通路的长时程突触可塑性和抑制短时程突触可塑性。

刘国卿等^[33]采用受体结合试验法发现槐定碱对多巴胺 D₂ 受体、5-羟色胺-1 受体、5-羟色胺-2 受体无亲和力。但大鼠 ip 槐定碱 10 mg/kg 能升高大鼠纹状体及前脑边缘区的多巴胺代谢产物二羟基苯乙酸和高香草酸的含量。与 γ -氨基丁酸-A/苯二氮草受体无亲和力^[32]。对昆虫的乙酰胆碱酯酶有抑制作用^[4]。

3 槐果碱和拉马宁碱、槐胺碱

3.1 槐果碱

槐果碱(sophacarpine)也称 13,14-脱二氢苦参碱,袁惠南等^[42]给小鼠 sc 槐果碱 12.5、25 mg/kg 显著抑制小鼠自主活动,抑制率分别为 59.4%和 66.5%;仅在 50 mg/kg 大剂量时才能显著增加小鼠从转棒掉落数,呈现出明显的共济失调;给小鼠 sc 槐果碱 12.5、25 mg/kg 可增强阈下剂量戊巴比妥钠或水合氯醛的睡眠小鼠数;增强氯丙嗪抑制小鼠自主活动作用,即槐果碱能增强中枢抑制药的中枢抑制作用。也能降低正常大鼠的体温,且在给药 1 h 时降低正常体温作用达到最大;也能拮抗中枢兴奋药苯丙胺诱发的小鼠精神运动性兴奋作用,不能对抗戊四氮的致小鼠惊厥作用,反而易化土的宁的致小鼠惊厥作用。

金少举等^[43-44]采用坐骨神经慢性缩窄性损伤神经病理性疼痛小鼠模型进行实验,然后 ip 槐果碱 10、20、40 mg/kg 连续 7 d,结果呈剂量和时间相关地提高模型小鼠机械刺激缩足反应阈值,延长热刺激缩足反应潜伏期,减少冷刺激缩足反应次数;上调模型小鼠脊髓组织 γ -氨基丁酸、谷氨酸脱羧酶(γ -氨基丁酸合成酶)基因表达水平,下调 γ -氨基丁酸转运体-1 基因表达,也下调模型小鼠脊髓组织的 p38MAPK、把关受体-4、TNF- α 、IL-1 β 的基因和蛋白表达,提示槐果碱可通过促进 γ -氨基丁酸的合成和抑制突触前膜摄取 γ -氨基丁酸,增强 γ -氨基丁酸能神经功能,也可通过减轻神经炎症产生镇痛效应。槐果碱与 γ -氨基丁酸-A/苯二氮草受体无亲和力^[32]。

姚丹帆等^[45]给大鼠连续 30 d, ig 氢溴酸槐果碱(又名氢溴酸苦甘草碱)10、25 mg/kg 均不影响肾上腺嗜铬细胞内儿茶酚胺含量。刘国卿等^[33]报道大鼠 ip 槐果碱 10~80 mg/kg,剂量相关地提高大鼠纹状体和前脑边缘区多巴胺代谢产物二羟基苯乙酸和高香草酸的含量,于给药后 0.5 和 1 h 升高分别达到峰值,并分别于 2 和 4 h 恢复正常,同时也能降低边缘区多巴胺含量,仅在 80 mg/kg 的大剂量时显著

降低纹状体的多巴胺含量。采用受体结合试验法发现槐果碱对多巴胺 D₂ 受体、5-羟色胺-1 受体、5-羟色胺-2 受体无亲和力。对 γ -氨基丁酸-A/苯二氮草受体无亲和力^[32]。对昆虫的乙酰胆碱酯酶活性有抑制作用^[4]。

3.2 拉马宁碱

拉马宁碱(lehmannine)也称 12,13-脱二氢苦参碱。张青等^[46]报道给小鼠 ig 拉马宁碱 5、10、20 mg/kg 明显抑制小鼠自主活动,抑制率分别为 38.6%、54.3%、57.4%;ig 拉马宁碱 10、20 mg/kg 与阈下剂量戊巴比妥钠联用有协同作用,增加小鼠睡眠数,也能延长催眠剂量戊巴比妥钠的小鼠睡眠时间;ig 给药 10 mg/kg 也能增加水合氯醛致小鼠睡眠数和对抗苯丙胺增加小鼠自主活动次数,显示出拉马宁碱的中枢神经抑制作用。刘国卿等^[33]报道大鼠 ip 拉马宁碱 40 mg/kg 能升高大鼠纹状体及前脑边缘区的多巴胺代谢产物二羟基苯乙酸和高香草酸的含量,并降低多巴胺和去甲肾上腺素含量,还能增加 5-羟色胺代谢物 5-羟吲哚乙酸含量。采用受体结合试验法发现拉马宁碱对多巴胺 D₂ 受体、5-羟色胺-1 受体、5-羟色胺-2 受体无亲和力。

3.3 槐胺碱

槐胺碱(sophoramine)也称 11,12,13,14-脱四氢苦参碱。袁惠南等^[47]报道小鼠 sc 槐胺碱 15、30 mg/kg 可抑制小鼠自主活动,抑制率分别为 15.8%和 49.8%;也能协同增强阈下剂量戊巴比妥钠或水合氯醛的催眠作用;协同增强氯丙嗪对小鼠自主活动的抑制;拮抗苯丙胺促进小鼠自主活动;对戊四氮和土的宁致小鼠惊厥无明显影响。sc 槐胺碱 15、30、60 mg/kg,转棒法试验测得小鼠从转棒掉落数分别为 3/10、2/10、7/10(正常对照组为 0/10),表明槐胺碱在低剂量时对小鼠肌力和运动协调能力无明显影响,只有在大剂量时呈现明显的抑制作用;sc 槐胺碱 10、20 mg/kg 可显著降低正常大鼠体温,降低体温作用可持续 3 h。王秀坤等^[32]报道槐胺碱与 γ -氨基丁酸-A/苯二氮草受体无亲和力。刘国卿等^[33]也采用受体结合试验法发现槐胺碱对多巴胺 D₂ 受体、5-羟色胺-1 受体、5-羟色胺-2 受体无亲和力。大鼠 ip 槐胺碱 40 mg/kg 只能升高大鼠纹状体及前脑边缘区的多巴胺代谢产物高香草酸的含量,对其他单胺的代谢没有影响。但能抑制昆虫的乙酰胆碱酯酶活性^[4]。

4 结语

还原型苦参碱类生物碱具有中枢抑制和神经保

护作用,其中槐定碱的作用较弱,这是因为槐定碱在治疗剂量时具有相当明显的中枢兴奋作用,仅在特殊情况下表现出中枢抑制和神经保护作用,而苦参碱和槐果碱较其作用显著,具有进一步的研究的必要。目前对于还原型苦参碱类生物碱的中枢抑制和神经保护作用机制研究以动物研究、单一靶点设计的实验较多,仍不够全面和深入。笔者结合苦参碱类生物碱镇痛作用研究进展^[5]一文,认为其作用机制可能如下:苦参碱类生物碱激活大麻素2型受体和上调电压门控钙离子N型通道表达,促进抑制性神经递质(γ -氨基丁酸、甘氨酸)合成和释放,下调 γ -氨基丁酸转运体-1表达,抑制突触前膜摄取 γ -氨基丁酸,使突触间隙 γ -氨基丁酸浓度升高以及上调 γ -氨基丁酸-A受体表达,从而增强 γ -氨基丁酸能神经功能,产生中枢抑制作用。还原型苦参碱类生物碱还可能通过抗氧化以及抑制把关受体-4/核因子- κ B(TLR4/NF- κ B)通路和激活蛋白激酶A/cAMP反应元件结合蛋白(PKA/CREB)通路,抑制炎症因子表达,改善神经组织的微炎症状态,产生神经保护作用。这些内容需要以后用具体的实验来证实。近年来代谢组学用于药理作用的研究已经有报道^[48],方法成熟时可以进行药理机制的研究。

整体动物缺氧时首先受到伤害的是心、脑组织。沈雅琴等^[49]报道给小鼠ig 13 α -羟基苦参碱 180、360 mg/kg 能减慢常压密闭缺氧小鼠的耗氧速度并延长存活时间,生命延长率分别为9.0%和34.0%,能对抗异丙肾上腺素或酚妥拉明缩短常压密闭缺氧小鼠的存活时间,尤其能对抗异丙肾上腺素加速小鼠耗氧速度,使小鼠存活时间分别延长30.4%和155.4%;对氰化钾中毒小鼠的存活时间分别延长64.6%和83.3%、对亚硝酸钠中毒小鼠的存活时间分别延长18.0%和40.3%、对利多卡因中毒小鼠的存活时间分别延长29.7%和67.6%;小鼠sc 13 α -羟基苦参碱 180 mg/kg 能使小鼠断头后的张口动作持续时间明显延长23.9%,提示13 α -羟基苦参碱可能也有脑神经保护作用,值得进一步深入研究。

随着生活水平不断提高以及老龄化持续加剧,缺血性疾病如脑梗等、老年痴呆等老年性疾病已经成为社会十分关注的疾患。苦参碱类生物碱在各项领域的药理作用已被广泛研究,有的已具备上临床试验的条件,例如苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱都是已有批准文号的注册药物,但它们被批准的临床适应症很单一,仅为保肝、抗病毒性肝炎,

或抗病毒性心肌炎,或抗肿瘤或升高白细胞。这些苦参碱类生物碱的镇痛抗炎、抗氧化和神经保护作用的动物研究资料,完全可以作为开发治疗缺血性脑病、老年痴呆等新适应症的依据而深入开展毒性与药效学研究,希望有关企业与临床研究机构联手进行深度开发。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱的抗菌药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(3):369-375.
- [2] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗乙型肝炎病毒的临床药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(1):1-6.
- [3] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗病毒的临床药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(2):185-191.
- [4] 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.
- [5] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱的镇痛作用研究进展[J].药物评价研究,2018,41(5):904-911.
- [6] 袁惠南,何汉增,尹玉琴,等.苦豆子的药理研究(第3报)苦参碱的中枢药理作用[J].浙江药学,1986,3(6):5-9.
- [7] 耿群美,李兰城,贾晓英.苦参碱、氧化苦参碱对小白鼠中枢神经系统的作用[J].中药药理与临床,1992,8(特辑):164-165.
- [8] 山崎幹夫.創薬をえる薬用天然資源の役割--Matrine及びOxymatrineの薬理活性を例題として[J].Yakugaku Zasshi,2000,120(10):1025-1033.
- [9] 卢宁清,王锐,杨彩艳,等.苦参碱和氧化苦参碱影响戊巴比妥钠催眠作用的实验研究[J].宁夏医科大学学报,2011,33(2):130-131,135.
- [10] 重庆市红十字会医院儿科.苦参催眠作用101例观察报告[J].中草药通讯,1979,4(2):38-39.
- [11] Chuang C Y, Chen C F, Lin M T, et al. Pharmacological studies on the hypothermic constituents of the root of *Sophora subprostrata* (Leguminosae) [J]. Proc Natl Sci Coum Repub China Part B, 1983, 7(3): 356-361.
- [12] Cho C H, Chuang C Y, Chen C F. Study of the antipyretic activity of matrine, A lupine alkaloid isolated from *Sophora subprostrata* [J]. Planta Med, 1986, (5): 343-345.
- [13] 胡振林,谈治雄,张俊平,等.蛋白激酶C抑制剂对沙土鼠和大鼠实验性脑缺血所致脑水肿的影响[J].药理学学报,1996,31(12):886-890.
- [14] 赵晓媛.苦参碱抗大鼠局灶性缺血性脑损伤的作用及其保护星形胶质细胞的机制[D].苏州:苏州大学,2009.
- [15] 洪荔枝.苦参碱对缺血性神经元损伤的保护作用及其抑制NF- κ B信号的机制[D].苏州:苏州大学,2010.
- [16] 程丽艳,沈佳,沈陶冶,等.苦参碱对缺血性脑中风小鼠神经元及星形胶质细胞的保护作用[J].中国临床

- 药理学与治疗学杂志, 2012, 17(12): 1343-1348.
- [17] 孟凡瑞, 王月娇, 孔玉梅, 等. 苦参碱对不完全脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用研究 [J]. 辽宁大学学报: 自然科学版, 2011, 38(4): 350-352.
- [18] 唐蜜, 董志, 蔡江晖, 等. 苦参碱通过激动大麻素2型受体对脑缺血-再灌注大鼠的神经保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(4): 311-316.
- [19] 赵艳武, 黄伟, 丁建伶, 等. 苦参碱对大鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 华西药学杂志, 2015, 30(5): 561-563.
- [20] 陈利平, 王发渭, 韩志涛, 等. 苦参碱对脑缺血再灌注损伤炎症因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(12): 2098-2099.
- [21] 孟凡瑞, 王月娇, 孔玉梅, 等. 苦参碱减轻糖氧剥夺复糖复氧对大鼠脑微血管内皮细胞损伤 [J]. 辽宁大学学报: 自然科学版, 2011, 38(3): 229-231.
- [22] 李运华, 郭远林, 黄红芬, 等. 苦参碱对 $A\beta_{25-35}$ 诱导认知功能障碍小鼠空间记忆和海马神经再生能力的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(24): 7030-7033.
- [23] 姚遥, 孙娜, 余建强, 等. 苦参碱对阿尔茨海默症小鼠学习记忆功能和脑内氧化应激的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(9): 985-988.
- [24] 吕路, 梅蕊, 王昉, 等. 苦参碱通过 PKA/CREB 信号通路对阿尔茨海默病大鼠认知障碍及神经炎症的调节作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(16): 3931-3934.
- [25] 陶熔, 王静, 夏令杰, 等. 苦参碱抑制 SNL 大鼠背根神经节 TNF- α 的表达 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(7): 414-419.
- [26] 周茹, 郝银菊, 姚婉霞, 等. 苦参碱对神经病理性疼痛小鼠疼痛行为学的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 68-70.
- [27] 杨丽, 邓扬鸥, 吴世星, 等. 苦参碱镇痛作用及其阿片受体非相关性的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 998-1001.
- [28] 侯延辉. 苦参碱和槐定碱对神经可塑性的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2009.
- [29] Ishida M, Shinozaki H. Glutamate inhibitory action of matrine at the crayfish neuromuscular junction [J]. Br J Pharmacol, 1984, 82(2): 523-531.
- [30] 王绪平, 陈继平, 章建民, 等. 苦参碱注射液对小鼠脑海马氨基酸神经递质的作用研究 [J]. 中成药, 2008, 30(8): 1218-1219.
- [31] 耿群美, 李兰城, 贾晓英. 苦参碱氧化苦参碱对小白鼠脑中递质 γ -氨基丁酸和甘氨酸含量的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 1993, 13(1): 3-4.
- [32] 王秀坤, 李家实. 苦参碱等槐属六种生物碱对 GABAA 受体的作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(增刊): 42-43.
- [33] 刘国卿, 袁惠南, 谢林, 等. 槐果碱等苦豆子生物碱对大鼠单胺代谢及多巴胺和 5-羟色胺受体的作用 [J]. 药科学, 1987, 22(9): 645-649.
- [34] 余建强, 蒋袁絮. 槐定碱对小鼠中枢神经系统的影响 [J]. 中草药, 2006, 37(11): 1688-1691.
- [35] 张琳娜, 陈晓霞, 李香玉, 等. 槐定碱对青霉素致痫大鼠中枢活动的影响 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(6): 703-705.
- [36] 刘宗杰. TRAF6、ERK、p-ERK 在脑梗死大鼠脑组织的表达及槐定碱对实验性脑缺血大鼠神经保护作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [37] 苗江永, 祝春华, 王力娜, 等. 槐定碱抑制 TLR4、NF- κ B 通路的激活和机制研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(2): 127-130.
- [38] 严继贵, 杨宇清, 王雅洁, 等. 槐定碱抗骨癌痛作用及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 38(23): 4134-4137.
- [39] 严继贵, 杨宇清, 王雅洁, 等. 槐定碱抗骨癌痛大鼠脊髓 NR2B mRNA 和 NOS mRNA 表达的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1142-1146.
- [40] 侯延辉, 彭晓东, 陆钊罡, 等. 槐定碱对大鼠海马齿状回突触传递的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(8): 718-721.
- [41] 侯延辉, 彭晓东, 王锐. 槐定碱对大鼠短时程突触可塑性的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(9): 811-814.
- [42] 袁惠南, 何汉增, 赵雅灵. 槐果碱对中枢神经系统的抑制作用 [J]. 中药通报, 1987, 12(4): 237-239.
- [43] 金少举, 任丽平, 马奔晖, 等. 槐果碱对神经病理性疼痛小鼠 GABA 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 24-28.
- [44] 金少举, 王蓉, 李海龙, 等. 槐果碱对 SNI 致神经病理性疼痛小鼠脊髓组织 TLR4/p38MAPK 的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9): 1266-1271.
- [45] 姚丹帆, 李英隽, 程瑜, 等. 氢溴酸苦甘草碱对肾上腺髓质释放儿茶酚胺的影响 [J]. 第三军医大学学报, 1979(2): 5-10.
- [46] 张青, 袁惠南, 王忠效. 苦豆子的药理研究(第六报) Lehmannine 的镇静作用 [J]. 药物分析杂志, 1987, 7(2): 110-111.
- [47] 袁惠南, 何汉增, 赵雅灵. 苦豆子的药理研究(第5报)--槐胺碱对中枢神经系统的影响 [J]. 西北药学杂志, 1986, 1(4): 12-14.
- [48] 王珂欣, 高丽, 周玉枝, 等. 苦参碱抗肝癌细胞增殖的 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4275-4283.
- [49] 沈雅琴, 张明发. 13α -羟基苦参碱的抗整体小鼠缺氧作用 [J]. 天然产物研究与开发, 1995, 7(2): 34-36.