

## 氧化苦参碱对皮肤疾病的药理作用与临床应用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘要:** 氧化苦参碱能抑制疤痕成纤维细胞增殖和胶原合成, 并诱导凋亡和基质金属蛋白酶表达。氧化苦参碱能抑制皮肤癌细胞增殖并诱导凋亡, 也能抑制表皮角质形成细胞增殖和黑素形成。氧化苦参碱对各种免疫性和非免疫性皮肤炎症均有抗炎作用, 临床上已被试用于多种皮肤病的治疗。

**关键词:** 氧化苦参碱; 皮炎; 瘢痕; 成纤维细胞; 角质形成细胞; 黑素生成

中图分类号: R285.5, R287.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 04-0790-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.038

## Research progress on dermatopharmacology and clinic application of oxymatrine

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

**Abstract:** Oxymatrine inhibits proliferation and collagen synthesis of scar fibroblasts, and induces apoptosis and expression of MMP. Oxymatrine inhibits proliferation and induces apoptosis of skin carcinoma cells, and too inhibits proliferation of epidermic keratinocyte and melanogenesis. Oxymatrine has anti-inflammatory effects against various immune and non-immune dermatitis. In clinic Oxymatrine has been tried on the treatment of various dermatitis.

**Key words:** oxymatrine; dermatitis; scar; fibroblast; keratinocyte; melanogenesis

氧化苦参碱(oxymatrine)具有广泛的生物活性,如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤和保护心、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,抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用。其中抗菌和抗病毒作用<sup>[1-2]</sup>、抗炎和免疫调节作用<sup>[3-4]</sup>、抗肿瘤作用<sup>[5-6]</sup>、抗纤维化作用<sup>[6-8]</sup>构成了氧化苦参碱防治各种皮肤病的药理学基础。本文综述氧化苦参碱抗皮肤炎症和变态反应、抑制皮肤成纤维细胞和抗皮肤疤痕形成、抑制人表皮角质形成细胞、抑制黑素生成、抗皮肤癌的皮肤科理作用及其临床应用,为进一步临床研究和开发氧化苦参碱治疗皮肤病新适应症提供参考。

### 1 抗皮肤炎症和变态反应

#### 1.1 抗非免疫性皮肤炎症

韩运洋等<sup>[9]</sup>报道给小鼠连续5 d ig 氧化苦参碱25、50、100 mg/kg,均可降低二甲苯致小鼠耳廓肿

胀,质量法的耳廓肿胀抑制率分别为32.0%、34.2%、39.9%。钱利武等<sup>[10]</sup>报道给小鼠第1天上、下午各1次ig,第2天iv 氧化苦参碱10、20、40 mg/kg,能对抗二甲苯引起耳廓肿胀,质量法的肿胀抑制率分别为66.2%、68.7%、70.8%。孙妍等<sup>[11]</sup>报道给小鼠1次iv 氧化苦参碱40 mg/kg对二甲苯致小鼠耳廓肿胀无抗炎作用,与无效剂量20 mg/kg阿魏酸钠联用对小鼠上述炎症可产生协同抗炎作用。廖杰等<sup>[12]</sup>报道给小鼠im 氧化苦参碱32、51、85 mg/kg分别相当于相当于半数致死量(LD<sub>50</sub>)的1/8、1/5、1/3,能对抗巴豆油诱导小鼠耳廓肿胀,摘除肾上腺并不影响氧化苦参碱上述抗炎作用。李燕子等<sup>[13]</sup>和刘芬等<sup>[14]</sup>报道给小鼠ip 70、140、210 mg/kg可剂量相关地抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀。

#### 1.2 抗免疫性皮肤炎症

马俊江等<sup>[15]</sup>报道氧化苦参碱对I~IV变态反应均有抑制作用。给大鼠ip 氧化苦参碱60 mg/kg能

收稿日期: 2020-01-14

第一作者: 张明发(1946—),男,研究员,研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

明显抑制被动皮肤过敏反应(I型变态反应),对皮肤依文思蓝渗出的抑制率为54.5%;连续4 d给大鼠ip氧化苦参碱30、60 mg/kg,显著抑制反相皮肤过敏反应时的皮肤肿胀(II型变态反应),抑制率分别为26.4%和36.9%;在皮内注射卵白蛋白攻击前连续6 d给大鼠ip氧化苦参碱30、60 mg/kg,对大鼠局部皮肤炎性水肿(III型变态反应)都有显著抑制作用。蒋湖灵等<sup>[16]</sup>报道给小鼠ip氧化苦参碱75 mg/kg,对二硝基氯苯所致的迟发型超敏反应(耳肿胀)有显著抑制作用。张光远<sup>[17]</sup>报道给二硝基氯苯诱导的过敏性皮炎小鼠ig氧化苦参碱11.7、23.4 mg/kg,治疗6 d,不显著降低耳肿胀厚度,但可显著降低搔痒频次。

变应性接触性皮炎也属迟发型超敏反应。韩春雷等<sup>[18]</sup>给二硝基氯苯诱发的变应性接触性皮炎大鼠im氧化苦参碱100 mg/kg,给药4 d可显著减轻皮肤肿胀、抑制皮肤毛细血管通透性增加并可以显著抑制皮肤过敏大鼠血浆和皮损组织白三烯C4水平升高。陈学荣等<sup>[19]</sup>报道给二硝基氯苯诱发的变应性接触性皮炎豚鼠im氧化苦参碱37 mg/kg(相当于LD<sub>50</sub>的1/7)连续7 d,豚鼠皮肤红斑、充血及脱屑的发生率为12.5%,明显低于对照组的87.5%,显著减少皮肤表层细胞内水肿细胞数,但不影响炎性细胞浸润程度,说明氧化苦参碱对变应性接触性皮炎有治疗作用。陈明亮等<sup>[20]</sup>和伍斌等<sup>[21]</sup>报道在开始用二硝基氯苯致敏时连续28 d给小鼠ip氧化苦参碱12.5、25、50、100 mg/kg,结果可剂量相关地抑制变应性接触性皮炎小鼠的耳廓肿胀,其中氧化苦参碱25 mg/kg组的抑制肿胀作用与同剂量的氢化可的松相当。

表皮朗格罕细胞属抗原提呈细胞。牛云彤等<sup>[22]</sup>报道给脱毛小鼠背部皮肤连续40 d每天1次涂抹0.2%、0.4%、0.8%氧化苦参碱能浓度相关地降低小鼠表皮朗格罕细胞密度和Ia<sup>k</sup>抗原阳性细胞密度,提示氧化苦参碱可使接触性皮炎免疫反应过程中表皮朗格罕细胞数减少,并同时抑制朗格罕细胞表达Ia<sup>k</sup>抗原。张丽华等<sup>[23]</sup>报道给用二硝基氯苯在小鼠背部皮肤制作成慢性湿疹小鼠,每日1次涂抹含4 mg/g氧化苦参碱软膏,治疗14 d,可有效改善湿疹的炎症症状,减轻皮肤水肿,减少炎性细胞浸润数,但对血清白介素(IL)-4, IL-1 $\beta$ 水平无明显影响。

施惠娟等<sup>[23-26]</sup>报道给雌激素刺激小鼠阴道上皮组织增生制作的类银屑病小鼠ip氧化苦参碱20、40、80 mg/kg,治疗6 d,可剂量相关地减少小鼠阴道

上皮基底细胞层和棘细胞层、上皮细胞增殖细胞核抗原(PCNA)表达,增加其凋亡指数,使有丝分裂指数由对照组的26.1%分别降为18.08%、14.75%、11.55%,即抑制表皮细胞增殖,并降低模型小鼠血清中IL-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、丙二醛、一氧化氮、谷胱甘肽水平和升高血清总抗氧化能力、超氧化物歧化酶、IL-10水平。王东英等<sup>[27]</sup>给上述模型小鼠阴道连续7 d每天灌注氧化苦参碱软膏50 mg也能抑制阴道上皮的有丝分裂,有丝分裂指数由对照组的10.0 $\pm$ 4.0降为6.5 $\pm$ 2.1,PCNA的阳性表达率也显著下降。给尾鳞片形成模型小鼠尾部连续7 d外涂氧化苦参碱软膏50 mg/d,使每100个鳞片中有颗粒层鳞片数由对照组的14 $\pm$ 4显著升高到34 $\pm$ 8,提示氧化苦参碱外涂对银屑病也有防治作用。

## 2 抑制皮肤成纤维细胞和抗皮肤疤痕形成

朱樑等<sup>[28]</sup>报道氧化苦参碱浓度(62.5~1 000 mg/L)相关地抑制小鼠皮肤成纤维细胞NIH3T3增殖,使NIH3T3细胞形态呈梭型或圆型、胞体变小、胞突变少、核分裂期细胞减少,并抑制成纤维细胞表达转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)和III型前胶原。宋健等<sup>[29]</sup>和熊伍军等<sup>[30]</sup>报道氧化苦参碱浓度在50~1 600 mg/L时对NIH3T3细胞无细胞毒作用;在50~400 mg/L时浓度相关地抑制NIH3T3细胞增殖,使细胞周期滞留在G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub>期、S期细胞减少、细胞增殖指数降低,并抑制NIH3T3细胞合成细胞外基质透明质酸和IV型胶原。说明氧化苦参碱通过阻止皮肤成纤维细胞活化和增殖,抑制细胞外基质合成,产生抗纤维化作用。

伍严安等<sup>[31]</sup>采用人皮肤成纤维细胞(幼儿皮肤瘢痕组织)进行实验,发现氧化苦参碱在浓度为1.77、3.54、8.85、17.70 mmol/L时,剂量相关地抑制瘢痕组织成纤维细胞增殖,MMT法测得的增殖抑制率分别为27.7%、48.1%、76.9%、89.8%,当浓度低于8.85 mmol/L时,抑制作用是可逆的。氧化苦参碱对抗血小板源性生长因子刺激人成纤维细胞增殖的作用更强,在0.89、1.77、3.54 mmol/L的低浓度,MMT法测得的增殖抑制率分别为40.3%、90.3%、100%。回蕾等<sup>[32]</sup>报道氧化苦参碱剂量和时间相关的抑制人增生性瘢痕成纤维细胞增殖,10  $\mu$ mol/L作用24 h增殖抑制率为18.92%、成纤维细胞早期和晚期凋亡率分别为3.28%和2.98%;20  $\mu$ mol/L作用24 h时分别为32.93%、6.89%和1.47%。氧化苦参碱是通过抑制细胞周期蛋白依赖激酶-4(CDK4)、CDK6、Bcl-2表达,诱导Bax表达,使细胞

周期停滞在G<sub>1</sub>期、S期细胞数减少,促进凋亡。

吴江群等<sup>[33]</sup>报道氧化苦参碱2 μmol/L能显著抑制人原代瘢痕疙瘩、增生性瘢痕和正常皮肤的成纤维细胞增殖,增殖抑制率分别为12%、14%、10%,促进细胞凋亡的增加率分别为72%、11%、61%;而氢化可的松5.5 nmol/L增殖抑制率分别为21%、21%、15%和184%、121%、148%,2药对这3种成纤维细胞的细胞周期及细胞外信号调节激酶-1(ERK1)的表达均无显著影响。但氧化苦参碱对这3种成纤维细胞的I型前胶原基因表达的抑制率分别为13.9%、23.6%、8.5%;对III型前胶原基因表达均无明显影响;对纤维黏连蛋白基因表达:其中对瘢痕疙瘩成纤维细胞不起抑制作用,对增生性瘢痕成纤维细胞的表达抑制率为18.8%,对正常皮肤成纤维细胞的表达抑制率为12.9%;使瘢痕疙瘩成纤维细胞的基质金属蛋白酶-1(MMP-1)表达量增加21.8%,但不影响增生性瘢痕成纤维细胞和正常皮肤成纤维细胞的MMP-1表达<sup>[34]</sup>。

郑萍等<sup>[35]</sup>报道给背部切除部分全层皮肤模型小鼠连续14 d每天ig氧化苦参碱20、40、80 mg/kg,皮肤创面平均愈合时间分别为13.0 d、12.3 d、13.6 d,只有中剂量组愈合时间明显短于对照组的13.7 d。氧化苦参碱明显抑制创面组中的炎症反应,促进新生肉芽组织、毛细血管及新生纤维胶原和III型胶原蛋白表达,也是中剂量组作用最强。

### 3 抑制人表皮角质形成细胞

张峻岭等<sup>[36-37]</sup>报道氧化苦参碱0.04、0.4、1、2 mmol/L(相当于500 mg/L)作用72 h能浓度相关地提高人角质形成细胞Colo-16细胞的亚二倍体细胞数、DNA片段化及磷脂酰丝氨酸膜外化细胞含量和Fas蛋白表达,即氧化苦参碱浓度相关地诱导角质形成细胞凋亡。提示氧化苦参碱能抑制表皮细胞过度增殖伴角质化,可能是氧化苦参碱治疗银屑病的主要机制之一。

张彩晴等<sup>[38]</sup>报道氧化苦参碱10、50、100 mg/L作用24 h,可剂量相关地对抗P物质诱导人角质形成细胞HaCaT细胞表达转录因子-κB的基因和蛋白表达以及一氧化氮的分泌,表明氧化苦参碱能对抗P物质对HaCaT细胞的刺激作用。刘江敏等<sup>[39]</sup>报道氧化苦参碱50、100、200、400 mg/L作用24、48 h时并不影响HaCaT细胞增殖。50、100 mg/L氧化苦参碱作用48 h可显著抑制HaCaT细胞的促炎性细胞因子干扰素-γ、IL-17、和IL-23的基因表达以及IL-17A和IL-23的分泌,上调抑炎性细胞因子IL-4、IL-

6、IL-10的基因表达,氧化苦参碱可通过抑制IL-23/IL-17轴,抑制HaCaT细胞炎性细胞因子的表达从而抑制银屑病的发病和进展。丁薇等<sup>[40]</sup>报道氧化苦参碱5、10、20、40 g/L,可剂量相关地对抗人表皮生长因子刺激HaCaT细胞增殖,但诱导凋亡的作用呈浓度负相关,凋亡率分别为48.30%、28.00%、23.80%、20.00%,并能对抗人表皮生长因子上调核因子(NF)-κB和Bcl-2的基因表达、下调Bax的基因表达。

### 4 抑制黑素生成

解士海<sup>[41]</sup>报道氧化苦参碱0.1、0.5、1 mmol/L可剂量相关地抑制鼠黑素瘤B16F10细胞、人表皮黑素细胞、人表皮黑素细胞-HaCaT细胞共培养体系中的黑素生成和酪氨酸酶活性,氧化苦参碱在共培养体系中的这些作用与在单独培养的黑素细胞中的作用无明显差异,也不抑制黑素小体通过树突由黑素细胞转运到角质形成细胞。可是罗宏等<sup>[42]</sup>报道氧化苦参碱10、50、100 μmol/L浓度相关地促进黑素细胞增殖,浓度为50 μmol/L时增值率升高达到平台期,氧化苦参碱也显著下调人黑素细胞的把关受体-3、NF-κB的基因表达,减少IL-6、IL-8、IL-17生成,即氧化苦参碱还能抑制炎症因子的自分泌。

### 5 抗皮肤癌

#### 5.1 抗黑素瘤

杨丽等<sup>[43]</sup>报道给皮下接种黑素瘤B16细胞第2天的鼠连续10 d每天ig氧化苦参碱30、60、120 mg/(kg·d),瘤质量抑制率分别为42.2%、51.9%、56.5%,并升高荷瘤小鼠的脾脏指数和胸腺指数。体外实验显示0.5、1、2、4、8 g/L浓度时对B16细胞的增殖抑制率分别为11.3%、23.8%、36.4%、62.7%、73.5%。朱际平等<sup>[44]</sup>报道氧化苦参碱对黑素瘤B16-BL6细胞增殖的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为38.6 μmol/L。给静脉注射B16-BL6细胞的转移瘤模型鼠连续23 d ig氧化苦参碱20、40 mg/(kg·d)均能显著减少肺部癌转移结节数和肺组织的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9的表达,其中高剂量组的作用更显著。刘喻<sup>[45]</sup>报道氧化苦参碱2.4 g/L作用24 h对人恶性黑素瘤A735细胞增殖的抑制率为57.8%。

#### 5.2 抗皮肤鳞状细胞癌

人角质形成细胞Colo-16细胞也叫人皮肤鳞状细胞癌Colo-16细胞。张青松等<sup>[46-47]</sup>报道氧化苦参碱0.025、0.05、0.1、0.5、1、2 g/L作用于Colo-16细胞24、48、72 h均能显著抑制细胞增殖,但不存在量效关系和时效关系。氧化苦参碱1、2、4 g/L作用24 h



的 Colo-16 细胞凋亡率分别为 20.41%、29.70%、46.75%，显著高于对照组的 8.83%。氧化苦参碱在上述 6 个浓度时不明显影响细胞表达表皮生长因子受体、磷酸化表皮生长因子受体及其比值，也不明显影响哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)及其调节相关蛋白(Raptor)及其磷酸化产物的表达，也不明显影响细胞自噬相关蛋白轻链 3-I(LC3-I)、轻链 3-II(LC3-II)的表达和 LC3-I 向 LC3-II 的转化率，提示氧化苦参碱诱导 Colo-16 细胞凋亡与细胞自噬无关。

## 6 在皮肤科的临床试用

氧化苦参碱在皮肤科临床已经试用于湿疹、银屑病、感染性皮肤病、变态反应性皮肤病等。

### 6.1 湿疹

陈学荣等<sup>[48]</sup>报道 30 例湿疹患者 im 氧化苦参碱 40 mg/次，2 次/d，痊愈率为 36.6%、显效率为 26.6%。沈志鸿等<sup>[49]</sup>报道 62 例各型湿疹患者连续 10 d im 氧化苦参碱 200 mg/次，2 次/d，总有效率和显效率分别为 87%、66%；其中 33 例急性、亚急性湿疹患者的总有效率和显效率分别为 94% 和 85%，29 例慢性湿疹患者的总有效率和显效率分别为 79% 和 45%，各项显效率均明显高于 iv 葡萄糖酸钙联用维生素 C 的对照组，氧化苦参碱对急性、亚急性湿疹的总有效率和显效率也均明显高于对慢性湿疹的疗效。

滕瑞芝等<sup>[50]</sup>报道 48 例慢性湿疹患者连续 10 d 静滴氧化苦参碱 150 mg/d，总有效率 89.58%，明显高于西咪替丁+葡萄糖酸钙+维生素 C 组的 63.04% (46 例)。孙丽梅等<sup>[51]</sup>给 120 例湿疹患者静滴复方甘草酸苷注射液 100 mg/d，其中 60 例在此基础上再静滴氧化苦参碱注射液 100 mL/d，2 组均 10 d 为 1 个疗程，连用 2 个疗程，结果加用氧化苦参碱组的总有效率和痊愈率分别为 95.0% 和 40.0%，明显高于不加用氧化苦参碱组的 83.3% 和 25.0%；体征和症状的湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分和瘙痒评分明显下降，也较不加用氧化苦参碱组更明显；明显降低血辅助性 T 细胞(Th1 和 Th2)、IL-5、IL-10、IgE、嗜酸性粒细胞水平和明显升高血 Th1/Th2 比值、IL-2 水平，也较不加用氧化苦参碱组更明显，说明氧化苦参碱联合甘草酸苷能明显改善湿疹患者的 Th 细胞免疫功能，提高临床疗效。

### 6.2 银屑病

薄开平等<sup>[52]</sup>给 10 例重度斑块状银屑病患者静滴氧化苦参碱 600 mg/d，连用 8 周，结果皮损面积和严重度评分(PASI)较治疗前显著下降，皮损评分改

善 75% 的患者比例达到 50%；皮损组织病理学检查可见角质层内角化不全明显减少，Munro 微脓肿消失，棘层较治疗前明显变薄、厚度接近正常，表皮突未见明显延长，真皮内毛细血管扩张充血、水肿程度减轻；炎性细胞数由 80% 降至 42%，有丝分裂指数由 26.17% 降至 14.42%，说明氧化苦参碱能抑制银屑病患者表皮细胞的有丝分裂及角质形成细胞异常增殖，减轻炎症反应和改善微循环，使银屑病患者表皮过度增殖的病理状态趋于恢复正常。

牟宽厚等<sup>[53]</sup>给 35 例寻常型银屑病患者口服氧化苦参碱胶囊 2 粒/次，3 次/d；给另外 35 例患者口服阿维 A 胶囊 1 粒/次，2 次/d；另外 36 例联合口服氧化苦参碱和阿维 A，3 组均外用他扎罗汀软膏和硫软膏，疗程均为 8 周。结果氧化苦参碱组总有效率、临床治愈率和平均显效时间分别为 65.71%、42.86%、(15±1.9) d；阿维 A 组分别为 60.00%、45.71%、(14±1.8) d；联合用药组分别为 94.44%、77.78%、(10±2.1) d 均明显优于单用氧化苦参碱组和单用阿维 A 组，对 PASI 评分也明显低于 2 个单用组。2 个单用组之间疗效无明显差异，但氧化苦参碱组的不良反应积分仅为 22 分，明显低于单用阿维 A 组的 80 分和联合用药组的 78 分，也就是说氧化苦参碱不能对抗阿维 A 的毒副作用。

侯国升等<sup>[54]</sup>给 86 例寻常型银屑病患者口服阿维 A 胶囊 25~50 mg/d，同时外用恩林软膏，其中 43 例再加服氧化苦参碱胶囊 2 粒/次，3 次/d，均用药 8 周，结果加用氧化苦参碱组的总有效率和临床治愈率分别为 88.4% 和 51.2% 均明显高于不加用氧化苦参碱组的 72.1% 和 39.5%；加用氧化苦参碱组患者皮损组织上皮基底细胞中有丝分裂细胞数和血清血管内皮生长因子水平均较治疗前明显下降，且降低程度也明显优于不加用氧化苦参碱组。但不良反应发生率为 14.0% (6/43)，而不加用氧化苦参碱组为 11.6% (5/43)。

### 6.3 其他变态反应性皮肤病

郭秀颖<sup>[55]</sup>给 84 例慢性荨麻疹患者口服皿治林 10 mg/d 和静滴维生素 C 和葡萄糖酸钙，其中 42 例再静滴氧化苦参碱 600 mg/d，2 组疗程均为 6 周，结果加用氧化苦参碱组 6 周内、3 个月内、6 个月内的总有效率分别为 95%、81%、78%，明显高于不加用氧化苦参碱组的 81%、71%、62%，说明氧化苦参碱治疗慢性荨麻疹起效快、作用持久、复发率低。

吴友良等<sup>[56]</sup>给 170 例全身性瘙痒患者静滴 1% 普鲁卡因 50 mL/d，其中 97 例再 im 氧化苦参碱 200

mg/次, 2次/d, 2组疗程均为10 d, 结果加用氧化苦参碱组的总有效率和治愈率分别为91.8%和74.2%, 明显高于不加用氧化苦参碱组的67.1%和47.9%; 其中对慢性荨麻疹、神经性皮炎、泛发性湿疹的治愈率分别为92.9%(26/28)、71.4%(15/21)、50.0%(11/22), 而不加用氧化苦参碱组分别为68.0%、40.9%、41.7%; 平均起效时间: 加用氧化苦参碱组为2.1 d, 明显快于不加用氧化苦参碱组的4.5 d。

#### 6.4 感染性皮肤病

氧化苦参碱具有抗病毒、细菌、真菌和寄生虫药理作用<sup>[1-2]</sup>, 因此有可能治疗感染性皮肤病。邓新华等<sup>[57]</sup>给74例扁平疣患者静滴阿昔洛韦500 mg/d, 其中37例再静滴氧化苦参碱600 mg/d, 疗程均为2周。结果加用氧化苦参碱组的总有效率和痊愈率分别为97.3%和89.2%, 均明显高于不加用氧化苦参碱组的81.1%和67.6%, 6个月随访复发率为0, 而不加用氧化苦参碱组复发率为12%。

徐慧珍等报道<sup>[58]</sup>40例带状疱疹患者每天1次穴位注射氧化苦参碱注射液与利多卡因注射液混合液, 疗程10 d, 与35例连续10 d静脉滴注病毒唑500 mg/d进行比较, 氧化苦参碱组痊愈率和显效以上率分别为90.0%和97.5%, 均明显高于病毒唑组的48.6%和65.7%; 新疹停发时间、皮损干涸时间、止痛时间、痊愈时间都显著短于(几乎都提前约1半小时)病毒唑对照组。氧化苦参碱还能增强阿昔洛韦治疗带状疱疹的临床疗效<sup>[59]</sup>。陈文升<sup>[60]</sup>的临床研究发现, 52例老年带状疱疹后遗神经痛患者应用地塞米松、利多卡因混合液穴位注射治疗2周的痊愈率为40.38%, 有效率为80%; 但如在穴位注射液中加入氧化苦参碱, 64例患者的痊愈率和有效率分别提高到78.12%和89.06%, 明显高于对照组。

#### 7 结语

氧化苦参碱能抑制疤痕成纤维细胞增殖和胶原合成, 并诱导凋亡和基质金属蛋白酶表达。氧化苦参碱能抑制皮肤癌细胞增殖并诱导凋亡, 也能抑制表皮角质形成细胞增殖和黑素形成。氧化苦参碱对各种免疫性和非免疫性皮肤炎症均有抗炎作用, 但对氧化苦参碱治疗各种皮肤病的药理作用机制的研究不够深入, 以后需要加强这方面工作。临床上虽然已被试用于各种皮肤病的治疗, 但实验设计不规范、且样本数量少, 很少有严格意义上的双盲对照研究, 以后应该在提高临床观察的质量上下功夫。

氧化苦参碱的上述皮肤药理作用, 苦参碱<sup>[61]</sup>均具有, 在临床上苦参碱已被试用于增生性瘢痕的防治, 增生性瘢痕在烧伤科和皮肤科中甚为常见。氧化苦参碱的毒性远低于苦参碱<sup>[62]</sup>, 建议临床医生将氧化苦参碱试用于增生性瘢痕的防治, 并与苦参碱进行比较。氧化苦参碱易被代谢成苦参碱, 尤其在肠道菌作用下更容易转化成苦参碱被吸收<sup>[63-66]</sup>, 因此在口服时可以将氧化苦参碱做为苦参碱前药。临床上氧化苦参碱的口服剂量一般为200或300 mg, 3次/d<sup>[8]</sup>, 与苦参碱口服一般200 mg, 3次/d<sup>[67-69]</sup>接近。临床医生(包括皮肤科医生)需要采用苦参碱类的口服制剂时, 最好选择氧化苦参碱可能更为合理。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗菌药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(3): 369-374.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱抗炎及其作用机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(8): 1289-1295.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 579-585.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗肉瘤药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 2117-2122.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱的呼吸系统药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(9): 1473-1477, 1491.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱抗慢性肝损伤的药理作用及其机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1466-1473.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床评价研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2484-2491.
- [9] 韩运洋, 李雪, 张艳丽. 氧化苦参碱体内抗炎作用的实验研究 [J]. 轻工科技, 2016(9): 33-34, 38.
- [10] 钱利武, 戴五好, 周国勤, 等. 苦参及山豆根主要生物碱镇痛抗炎作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1593-1596.
- [11] 孙妍, 刘汉清, 陈方芳. 阿魏酸钠与苦参素的协同抗炎作用研究 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 538-541.
- [12] 廖杰, 张宝恒. 氧化苦参碱的抗炎作用 [J]. 北京医科大学学报, 1988, 20(4): 313-315.
- [13] 李燕子, 颜学槐. 浅谈用氧化苦参碱进行抗炎治疗的临床价值及此课题的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(14): 7-8.
- [14] 刘芬, 刘洁, 陈霞, 等. 氧化苦参碱的抗炎作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2005, 31(5): 728-730.
- [15] 马俊江, 林志彬, 陈学荣, 等. 氧化苦参碱对I~IV型过敏反应的抑制作用 [J]. 北京医科大学学报, 1991, 23(6):

- 335-447.
- [16] 蒋湖灵, 黄兴国. 氧化苦参碱对小鼠免疫功能的影响 [J]. 医学信息: 下旬刊, 2010, 23(10): 3779-3781.
- [17] 张光远. 傣药雅解沙把和中药苦参的抗过敏作用研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [18] 韩春雷, 陈学荣, 马俊江, 等. 氧化苦参碱对大鼠变应性接触性皮炎药效学作用 [J]. 北京医科大学学报, 1996, 28(1): 59-61.
- [19] 陈学荣, 彭庆双, 徐敏丽, 等. 苦参素对实验性接触性皮炎的作用 [J]. 北京医科大学学报, 1990, 22(5): 372.
- [20] 陈明亮, 伍 斌, 谢红付, 等. 氧化苦参碱抑制二硝基氟苯所致小鼠接触性皮炎及淋巴细胞增殖 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(24): 3685-3689, 3693.
- [21] 伍 斌, 任学群, 谢红付, 等. 氧化苦参碱对小鼠接触性皮炎的抑制作用 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(4): 643-645.
- [22] 牛云彤, 周茂华, 李少平, 等. 氧化苦参碱对小鼠表皮朗格罕细胞作用的临床意义 [J]. 中医药学报, 1997, 25(5): 50-51.
- [23] 张丽华, 陈 燕, 方雪梅, 等. 氧化苦参碱软膏对小鼠慢性湿疹的影响 [J]. 中国药师, 2017, 20(1): 46-49.
- [24] 施惠娟, 周 茹, 金少举, 等. 氧化苦参碱对银屑病小鼠模型血清中IL-2、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(4): 418-420.
- [25] 施惠娟, 周 茹, 金少举, 等. 氧化苦参碱对银屑病模型雌激素周期阴道上皮细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 临床皮肤科杂志, 2011, 40(11): 669-672.
- [26] 周 茹, 施惠娟, 金少举. 氧化苦参碱对银屑病样小鼠模型氧化应激的拮抗作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(4): 481-483, 557.
- [27] 王东英, 彭 巍, 刘 剑, 等. 丹参酮联合氧化苦参碱干预银屑病模型的实验研究 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(4): 204-208.
- [28] 朱 樑, 宋 健, 张兴荣, 等. 苦参素对成纤维细胞增殖、形态学及转化生长因子 $\beta$ 1的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(6): 461-463.
- [29] 宋 健, 张兴荣, 朱 樑, 等. 苦参素对成纤维细胞增殖及III型胶原mRNA表达的影响 [J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(6): 356-358.
- [30] 熊伍军, 邱德凯. 苦参素对NIH/3T3成纤维细胞增殖及细胞外基质合成的影响 [J]. 上海医学, 2005, 28(1): 46-48.
- [31] 伍严安, 高春芳, 王伟东, 等. 氧化苦参碱抑制血小板源性生长因子诱导的人成纤维细胞增殖 [J]. 中国免疫学杂志, 2001, 17(4): 207.
- [32] 回 蕾, 郭冰玉, 张倩, 等. 氧化苦参碱对人增生性瘢痕成纤维细胞增殖及凋亡的作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(5): 415-420.
- [33] 吴江群, 聂兴举, 秦泽莲. 氧化苦参碱对病理性疤痕成纤维细胞增殖凋亡的影响 [J]. 中国微外科杂志, 2011, 11(3): 259-263.
- [34] 边 曦, 吴江群, 聂兴举, 等. 氧化苦参碱对人疤痕成纤维细胞前胶原及纤维黏连蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(10): 1390-1393.
- [35] 郑 萍, 刘彦红, 李 娟, 等. 氧化苦参碱对小鼠皮肤创面愈合过程中III型胶原蛋白表达的影响 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(10): 803-808.
- [36] 张峻岭, 陈学荣, 殷金珠. 氧化苦参碱诱导角质形成细胞凋亡研究 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2000, 14(6): 367-368.
- [37] 张峻岭, 毛舒和, 陈学荣, 等. 氧化苦参碱上调角质形成细胞Fas抗原介导细胞凋亡 [J]. 天津医药, 2002, 30(4): 228-229.
- [38] 张彩晴, 郭宏林, 冯 捷, 等. 氧化苦参碱对HaCaT细胞核转录因子 $\kappa$ B表达及一氧化氮分泌的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(20): 3849-3852.
- [39] 刘江敏, 金琳博, 于 然, 等. 双氢青蒿素和氧化苦参碱对HaCaT细胞增殖及细胞因子表达的影响 [J]. 延边大学医学学报, 2019, 42(2): 95-98.
- [40] 丁 薇, 曹 毅. 苦参碱和氧化苦参碱对HaCaT细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4338-4341.
- [41] 解士海. 人表皮黑素细胞-角质形成细胞共培养及11种化合物对黑素沉着的影响研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2006.
- [42] 罗 宏, 范英姬, 王海波, 等. 氧化苦参碱对人黑素细胞增殖与炎症因子自分泌的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(6): 327-330.
- [43] 杨 丽, 吕品田, 王 超. 氧化苦参碱抗B16黑色素瘤的实验研究 [J]. 河北中医, 2011, 33(8): 1230-1231.
- [44] 朱际平, 袁东平. 氧化苦参碱对B16-BL6细胞转移作用的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19): 23-26.
- [45] 刘 喻. 三种苦参类生物碱不同混合比例对肿瘤细胞生长抑制作用的比较及其诱导癌细胞凋亡作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2007.
- [46] 张青松, 陈 旭, 黄 丹, 等. 氧化苦参碱对皮肤鳞状细胞癌Colo-16细胞株凋亡及自噬影响的研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2017, 46(12): 830-834.
- [47] 张青松, 陈 旭, 黄 丹, 等. 氧化苦参碱对皮肤鳞状细胞癌Colo-16细胞株增殖及对EGFR表达的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(8): 477-480.
- [48] 陈学荣, 张 倩, 韩春雷, 等. 苦参及其生物碱对过敏性皮肤病的临床及实验研究 [J]. 医学研究通讯, 1999, 28(11): 15-16.
- [49] 沈志鸿, 吴伊旋, 毛维翰. 苦参素注射液治疗各型湿疹 [J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(6): 473-474.
- [50] 滕瑞芝, 解信章, 张丰森. 氧化苦参碱注射液治疗慢性湿疹48例疗效观察 [J]. 山东医药, 2007, 47(11): 79.



- [51] 孙丽梅, 刘 静, 刘会彬. 苦参素联合甘草酸苷对湿疹患者辅助性T细胞免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(2): 99-101.
- [52] 薄开平, 王 乐, 马爱玲, 等. 氧化苦参碱对银屑病有丝分裂指数及炎症细胞计数的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(9): 805-807, 768.
- [53] 牟宽厚, 马慧群. 阿维A联合苦参素治疗寻常型银屑病的临床疗效观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(3): 292-294.
- [54] 侯国升, 於建鹏. 氧化苦参碱对寻常型银屑病患者临床治疗作用以及VEGF水平和有丝分裂指数的影响 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(5): 545-547.
- [55] 郭秀颖. 苦参素治疗慢性荨麻疹临床疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(24): 135-136.
- [56] 吴友良, 朱 川, 方 璇. 苦参素联合普鲁卡因治疗全身性皮肤瘙痒疗效观察 [J]. 西南国防医药, 2005, 15(1): 53-54.
- [57] 邓新华, 李春红, 熊清华, 等. 苦参素联合阿昔洛韦治疗扁平疣疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(3): 65-66.
- [58] 徐慧珍, 张春兰. 苦参素穴位注射治疗带状疱疹 [J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(6): 461.
- [59] 俞新民, 吴莉菲. 阿昔洛韦联合苦参素治疗带状疱疹临床观察 [J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(2): 128-129.
- [60] 陈文升. 苦参素、地塞米松穴位注射治疗老年带状疱疹后遗症神经痛疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(5): 1043-1044.
- [61] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对皮肤疾病的药理作用及其临床应用近况 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(12): 2030-2035.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 蔡丽云, 吴莉莉, 于小明, 等. 氧化苦参碱在大鼠肠道的吸收与代谢机制 [J]. 药科学报, 2015, 50(10): 1336-1341.
- [65] 董玲娜. (氧化)苦参碱与去甲乌药碱药代动力学特征与代谢机理 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [66] 李晓红. 氧化苦参碱生物药剂学与药物动力学基础研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [67] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对病毒性肝炎临床疗效评价的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(1): 5-9.
- [68] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对病毒性肝炎治疗药物协同作用疗效的评价进展 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(2): 185-189.
- [69] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱对肝纤维化患者临床疗效的再评价 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(3): 371-375.