

## 氧化苦参碱的血管药理作用研究进展

王 承<sup>1</sup>, 张明发<sup>2\*</sup>, 沈雅琴<sup>2</sup>

1. 大庆油田总医院 药剂科, 黑龙江 大庆 163001

2. 上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘要:** 氧化苦参碱能对抗缺氧、高糖和细菌毒素对血管内皮细胞的损伤, 抑制血管内皮-间质转化, 也能对抗低氧、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、高血脂诱导血管平滑肌细胞增殖以及 $\beta$ -甘油磷酸盐对血管平滑肌细胞的损伤, 从而产生血管保护作用 and 改善血管功能。氧化苦参碱能扩张血管和对抗高糖高脂、苯肾上腺素对血管的挛缩作用; 可通过神经节阻断和促进一氧化氮合成和释放, 产生降压作用, 也能通过改善心功能调节血压; 能抑制大鼠因缺氧或野百合碱引起的肺动脉高压和肺血管重构以及高脂饮食引起的动脉粥样硬化。

**关键词:** 氧化苦参碱; 血管; 药理作用; 调节血压; 动脉粥样硬化

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 07-1555-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.029

## Research progress on vascular pharmacologic effect of oxymatrine

WANG Cheng<sup>1</sup>, ZHANG Mingfa<sup>2</sup>, SHEN Yaqin<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Daqing Oilfield General Hospital, Daqing 163001, China

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

**Abstract:** Oxymatrine antagonizes hypoxia, hyper-glucose, and bacteriotoxin-induced vascular endothelial cells injuries, and inhibits vascular endothelial-mesenchymal transition, and antagonizes the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by hypoxia, TGF- $\beta$  and hyperlipemia, and  $\beta$ -glycerophosphate-induced vascular smooth muscle cells injuries, thus produces vascular protection and improves vascular function. Oxymatrine dilates blood vessel and antagonizes vascular contraction induced by hyperglycemia and hyperlipemia, or phenylephrine. Oxymatrine produces hypotension by blocking neuroganglion, and promoting the synthesis and secretion of NO, and regulates blood pressure by improving cardiac function too. Oxymatrine relieves pulmonary hypertension and pulmonary arterial modeling induced by hypoxia or monocrotaline, and hyperliposis diet-induced atherosclerosis in rats.

**Key words:** oxymatrine; blood vessel; pharmacologic effect; blood pressure regulation; atherosclerosis

氧化苦参碱(oxymatrine)是一种天然生物碱, 主要存在于豆科槐属植物苦参 *Sophor flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 和白刺花 *S. viciifolia* Hance 中, 30 多年前被我国批准用作保肝药和免疫调节剂。氧化苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表之一, 且毒副作用小, 而备受关注。大量研究发现氧化苦参碱具有广泛的生物活性, 包括抗菌、抗病毒、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护内脏及血管, 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<sup>[1]</sup>。由于氧化苦参碱已具

备开发治疗心血管疾病新适应症的可能性, 笔者综述了氧化苦参碱的心脏保护<sup>[2]</sup>和抗心律失常<sup>[3]</sup>药理作用研究进展, 本文综述氧化苦参碱的血管药理作用研究进展, 为深入开发其在心血管领域中的应用以及新药研发提供依据。

### 1 保护血管内皮细胞

血管内皮细胞具有多种重要的生理功能, 如调节血管张力、维持凝血和纤溶系统之间的平衡、调节炎性细胞的聚集、抑制血小板的聚集和活性等。内皮细胞损伤及功能异常是动脉粥样硬化病变形成的始动环节, 与冠心病心肌缺血之间存在密切关系, 因此保护血管内皮细胞是防治心血管疾病的重

收稿日期: 2021-05-08

第一作者: 王 承, 副主任药师, 研究方向为中药药理。E-mail: 2831344056@qq.com

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

要策略。氧化苦参碱有保护各种血管内皮细胞的作用。

### 1.1 保护脐静脉内皮细胞

有人在研究氧化苦参碱抗肿瘤血管生成的离体实验中,采用人脐静脉内皮细胞作为对照,结果显示氧化苦参碱抑制人脐静脉内皮细胞增殖的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为1 555 mg/L<sup>[4]</sup>和1 299 mg/L<sup>[5]</sup>,使细胞核深染、细胞体积变小、不规则、细胞外绒毛减少、多数处于早期凋亡状态,显著抑制有氧化中的琥珀酸脱氢酶活力<sup>[4-6]</sup>。可是姚志华等<sup>[7]</sup>报道氧化苦参碱100、200、300、400、500 mg/L可浓度相关地抑制人脐静脉内皮细胞增殖和迁移,增殖抑制率分别为23.2%、32.2%、46.7%、49.4%、50.6%,细胞迁移率分别降为99.3%、82.3%、78.4%、65.3%、58.6%。

但在病理情况下,氧化苦参碱有保护人脐静脉内皮细胞作用。颜治云等<sup>[8]</sup>报道氧化苦参碱0.5、1、2 mg/L可浓度相关地提高缺氧复氧所致人脐静脉内皮细胞低下的存活率,培养液中乳酸脱氢酶含量由对照组的34.36 U/L分别降为27.95、23.73、18.59 U/L;细胞凋亡指数由22.22%分别降为17.75%、14.11%、6.14%;也浓度相关地上调Bcl-2/Bax比值,下调半胱天冬酶-3蛋白表达。易云等<sup>[9-10]</sup>报道氧化苦参碱浓度在1、3 μmol/L时不影响人脐静脉内皮细胞增殖,在10、30 μmol/L时抑制增殖;3 μmol/L能对抗高糖对人脐静脉内皮细胞的损伤和活性下降;对抗高糖上调腺苷的A<sub>2B</sub>受体和独立的趋化因子CCL5受体的表达,以及p38和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)的磷酸化,提示氧化苦参碱是通过下调A<sub>2B</sub>受体表达,对抗高糖对内皮细胞损伤的。

### 1.2 保护动脉和微血管内皮细胞

氧化苦参碱在低浓度时有促进内皮细胞增殖的作用,1.25 g/L起能浓度相关地对抗肝癌SMMC-7721细胞、胃癌MKN-45和肺癌SPC-A-1细胞促进小牛主动脉内皮细胞增殖的作用,并认为氧化苦参碱是通过抑制肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子等生长因子以及能下调与血管有关的生长因子受体表达的机制,对抗肿瘤细胞诱导血管再生。吴琴<sup>[11]</sup>报道给2型糖尿病大鼠连续4周ig氧化苦参碱100 mg/kg,可显著降低糖尿病大鼠主动脉内皮细胞A<sub>2B</sub>受体的表达及磷酸化ERK1/2、磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷酸化c-Jun氨基末端激酶(JNK)的蛋白表达。这些整体动物实验证明氧化苦参碱能对抗高血糖对血管内皮细胞的损伤。

闻贤强等<sup>[12]</sup>报道连续10 d每天ip氧化苦参碱

120 mg/kg能降低蛛网膜下腔出血大鼠脑基底动脉内皮细胞核因子-κB(NF-κB)、ERK1/2、p38MAPK和JNK的蛋白表达、白细胞介素(LT)-1β、IL-6和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的基因表达。氧化苦参碱是通过下调A<sub>2B</sub>受体表达,阻滞MAPK/ERK/JNK信号通路,抑制炎症反应,产生保护内皮细胞作用的。

牛雯<sup>[13]</sup>报道氧化苦参碱200 mg/L能使低氧培养的大鼠肺微血管长梭型样内皮细胞转变成鹅卵石样内皮细胞,逆转胶质细胞标志物α-平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白的基因和蛋白表达上调,并认为氧化苦参碱是通过下调缺氧诱导因子-1α表达,抑制内皮-间质转化,保护血管内皮细胞,抑制血管重塑的。

李禹涛等<sup>[14]</sup>报道氧化苦参碱200 mg/L能抑制志贺毒素II型变体上调大鼠肠黏膜微血管内皮细胞分泌IL-8,从而降低肠黏膜微血管的通透性,减轻水肿和炎症反应。

## 2 抑制血管平滑肌细胞增殖作用

郭宏林等<sup>[5]</sup>报道氧化苦参碱1、10、100、1 000 μmol/L可浓度相关地抑制<sup>3</sup>H胸腺嘧啶核苷掺入正常的和取自高脂诱导的兔动脉粥样硬化模型的主动脉平滑肌细胞,即抑制平滑肌细胞的DNA合成;也抑制模型兔主动脉平滑肌细胞增殖以及c-fos和c-myc的基因表达,使细胞周期滞留在G<sub>1</sub>期和G<sub>2</sub>+M期,S期细胞减少。

牛雯<sup>[13]</sup>还报道氧化苦参碱50、100、200 mg/kg能显著抑制转化生长因子-β(TGF-β)或低氧培养的原代大鼠肺动脉平滑肌的细胞增殖增加;对抗低氧致肺动脉平滑肌细胞的活性氧和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>生成的上调、还原型谷胱甘肽水平的下调,并认为氧化苦参碱是通过上调核因子红细胞系相关因子-2(Nrf2)的蛋白表达,从而上调抗氧化蛋白超氧化物歧化酶-1(SOD-1)和血红素氧合酶(HO-1)的表达,发挥抗低氧诱发的氧化应激性损伤。王恬等<sup>[16]</sup>报道β-甘油磷酸盐诱导大鼠主动脉平滑肌细胞钙化,氧化苦参碱0.01、0.1、1 mmol/L能浓度相关地对抗β-甘油磷酸盐的致钙化作用:使动脉平滑肌细胞钙含量分别减少21.8%、29.9%、36.0%;而丙二醛含量分别减少39.3%、50.7%、59.3%;碱性磷酸酶活性分别降低24.4%、31.4%、40.6%;动脉平滑肌细胞冯科萨(Von Kossa)染色可见氧化苦参碱明显减少钙化血管平滑肌细胞的钙沉积。

王秀梅等<sup>[17-18]</sup>报道氧化苦参碱0.001、0.1、10 mmol/L能对抗β-甘油磷酸盐诱导人脐静脉平滑肌细胞钙

化:使钙化细胞百分比分别下降49.66%、49.72%、66.60%;细胞钙离子含量分别下降13.29%、48.13%、42.03%;碱性磷酸酶活性分别下降13.29%、27.58%、33.99%;TGF- $\beta$ 1水平分别下降32.53%、34.15%、42.03%;骨钙素含量分别下降35.57%、43.76%、47.93%,认为氧化苦参碱是通过阻滞TGF- $\beta$ /Smads/核结合因子- $\alpha$ 1(Cbfa1)的信号通路以及上调骨保护素和下调NF- $\kappa$ B受体活化因子配体(即骨保护素的假受体)的表达机制,从而抑制静脉平滑肌细胞钙化。

### 3 保护血管及其收缩舒张功能和调控血压

#### 3.1 保护血管和抑制血管生成

以上资料显示氧化苦参碱抑制血管平滑肌细胞增殖,也能对抗伤害因子促进增殖和诱导细胞钙化。氧化苦参碱对血管内皮细胞表现为低浓度时促进、高浓度时抑制增殖,也能抑制肿瘤细胞促进血管内皮细胞增殖和对抗高糖或低氧对内皮细胞的伤害,并抑制内皮细胞向间质细胞转化,提示氧化苦参碱有保护血管和抑制血管生成的作用。

姚志华等<sup>[7]</sup>报道氧化苦参碱0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 g/L可浓度相关地减少鸡胚绒毛尿囊膜上大小血管的条数,大血管平均条数由对照组的4.75分别降至4.42、4.17、3.28、2.95和2.26,小血管平均条数由对照组的95.43分别降至78.31、54.85、51.25、46.33、42.78。徐佳波等<sup>[19-20]</sup>报道在给气管注入博莱霉素制作大鼠肺纤维化模型的第2天,连续27 d每天ip氧化苦参碱100 mg/kg,能明显减轻模型大鼠肺组织肺泡炎和肺间质的纤维胶原组织增生;对抗博莱霉素升高肺组织中羟脯氨酸和TNF- $\alpha$ 的含量以及降低干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )含量,但不影响IL-4含量;在肺纤维化早期能明显对抗博莱霉素提高肺微血管密度,因此氧化苦参碱是通过抑制肺纤维化早期新生血管形成和纠正Th1/Th2的失衡,抑制胶原合成,产生抗肺纤维化作用。氧化苦参碱也能抑制肿瘤内血管生成<sup>[21]</sup>。

#### 3.2 改善血管收缩舒张功能而调控血压

闻贤强等<sup>[12]</sup>报道ip氧化苦参碱120 mg/kg通过其抗炎作用,保护血管内皮细胞,缓解蛛网膜下腔出血大鼠脑血管痉挛。有人报道麻醉小鼠iv氧化苦参碱4 mg/kg显著提高小鼠脑膜微血管口径、流速和流量,与生理盐水对照组比较,分别提高6.67、19、14.67倍,并使高频运动红细胞明显增多。表明氧化苦参碱不仅扩张微血管,而且加强微动脉自律运动的增幅和频率,激活处于抑制状态的微动脉自

律运动调节微血管功能,防止血细胞聚集,从而使局部血流重新分布,改善血流灌注和血氧交换。

郑婕等<sup>[22]</sup>报道氧化苦参碱0.33、1、3.3 mmol/L能对抗抗原牛血清白蛋白攻击致敏豚鼠离体主动脉环的收缩效应,瞬时受体电位香草酸亚型(TRPV1)受体阻断剂capsazepine能消除氧化苦参碱对血管收缩的抑制效应,提示氧化苦参碱抗变态反应性血管收缩的作用与激活TRPV1受体有关。吴琴<sup>[11]</sup>报道给喂饲高糖高脂联合注射小剂量链脲霉素建立的2型糖尿病大鼠连续4周ig氧化苦参碱100 mg/kg,能明显升高模型大鼠胸主动脉舒张百分数,降低主动脉中升高的A<sub>2B</sub>受体的基因表达,使模型大鼠的平均血压、收缩压和舒张压明显降低,但此剂量不影响模型大鼠的空腹和餐后血糖。

李亚娟等<sup>[23]</sup>报道氧化苦参碱0.9~34.2 mmol/L浓度相关地舒张苯肾上腺素预收缩的内皮完整或去除内皮的大鼠胸主动脉环,舒张的半数有效浓度:完整内皮的为9.98 mmol/L,去除内皮的为12.79 mmol/L明显提高,但内皮去除前后的最大舒张效应分别为(95.00 $\pm$ 1.22)%、(95.90 $\pm$ 1.17)%;亚硝基左旋精氨酸甲酯、鸟苷酸环化酶抑制剂1H-[1,2,4]恶二唑[4,3-a]喹啉-1-酮(ODQ)、钾通道阻滞剂四乙铵和氯化钡预处理均能、而吡啶美辛和格列本脲预处理不能对抗氧化苦参碱对内皮完好血管的舒张效应;氧化苦参碱又不能抑制无钙高钾培养液中钙离子的收缩曲线,提示氧化苦参碱的血管舒张作用不仅与血管平滑肌大电导钙激活钾通道和内向整流钾通道有关,也与一氧化氮(NO)-环磷酸鸟苷(cGMP)途径有关。

徐清斌等<sup>[24]</sup>报道异丙肾肾上腺素诱导的心衰大鼠ig氧化苦参碱50、100 mg/kg,在改善心衰的同时能上调心肌的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的蛋白表达和NO水平。裴莹子<sup>[25]</sup>报道ig氧化苦参碱能上调肺动脉高压大鼠肺组织中eNOS及磷酸化eNOS的表达和促进eNOS的竞争性抑制剂非对称二甲基精氨酸(ADMA)的分解代谢,恢复和加速NO的合成。也提示氧化苦参碱可通过促进NO合成来舒张血管。

张虎生等<sup>[26]</sup>报道氧化苦参碱0.1~100 mmol/L可浓度相关地收缩兔离体胸主动脉环,酚妥拉明不能对抗其收缩血管作用;氧化苦参碱可显著增强去甲肾上腺素的收缩血管作用;氧化苦参碱能使氯化钙的量效曲线或氯化钾累积量效曲线向左上方移动,即氧化苦参碱能增强氯化钙和氯化钾的收缩血

管作用;在无钙培养液条件下,氧化苦参碱无收缩血管作用,提示氧化苦参碱是通过激活电压依赖性钙离子通道促进钙内流的机制来收缩兔胸主动脉环的。

在动物整体实验的研究中,刘芬等<sup>[27]</sup>报道给麻醉大鼠 iv 氧化苦参碱 30、60、90 mg/kg,能剂量相关地降低大鼠血压和心率,作用持续 10 min 左右,并能增强  $\alpha_1$  受体阻滞剂多沙唑嗪的降压作用,但不增强  $\beta$  阻滞剂普萘洛尔的降压作用。黄小燕等<sup>[28]</sup>报道给正常血压大鼠连续 21 周 ig 氧化苦参碱 30 mg/kg 不影响其血压和心功能,但给自发性高血压大鼠连续 21 周 ig 氧化苦参碱 30、60 mg/kg 均能降低收缩压和舒张压并提高心功能,改善心室重构,减轻心衰。有报道氧化苦参碱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<sup>[29]</sup>,可以提高机体的乙酰胆碱水平,成为氧化苦参碱扩张血管降低血压的又一个作用机制。

但氧化苦参碱也可以通过改善心功能和血管收缩舒张功能,升高血压。王秀玉等<sup>[30]</sup>报道给盲肠结扎穿孔法制作的脓毒症休克大鼠,在造模的同时 iv 氧化苦参碱 13、26、52 mg/kg 能剂量相关地提高模型大鼠的心肺功能和平均动脉压。

#### 4 抗肺动脉高压和抗动脉粥样硬化

##### 4.1 抗肺动脉高压作用

裴莹子<sup>[25]</sup>报道采用野百合碱致大鼠肺动脉高压模型进行实验,在 sc 野百合碱 60 mg/kg 后 1 h,连续 28 d 给模型大鼠 ig 氧化苦参碱 25、50、100 mg/kg,均能显著降低模型大鼠肺指数和右心肥厚,提高右心室收缩功能(降低右心室收缩压、右室内压最大变化速率),不影响心率,逆转右心室肥厚;降低肺动脉高压大鼠血清心肌钙蛋白-I 水平,改善肺中小动脉构型,使管壁厚度减小、管腔面积扩大、炎性细胞浸润减轻,改善肺小动脉重构,降低肺动脉血管阻力,使整个肺循环的外周阻力下降,降低肺动脉压力,减轻右心室后负荷,逆转右心室衰竭。作用机制研究发现氧化苦参碱 3 个剂量均能降低模型大鼠血清 ADMA 水平,上调肺组织蛋白激酶 B(Akt)和磷酸化 Akt 的蛋白表达,达到正常大鼠肺组织的水平;上调肺组织中 eNOS 和磷酸化 eNOS 以及二甲基精氨酸二甲胺水解酶-2(DDAH2)的表达,由于不影响蛋白精氨酸甲基转移酶-1 的表达,认为氧化苦参碱是通过促进 Akt/eNOS 信号通路以及上调肺组织 DDAH2 的表达,从而促进 eNOS 的竞争性抑制剂 ADMA 分解代谢,恢复和加速 NO 的合成,

产生抗肺动脉高压的作用。

牛雯<sup>[13]</sup>将大鼠连续 28 d 每天 8 h 置于低氧舱内制作低氧性肺动脉高压模型,在每天低氧暴露前 ip 氧化苦参碱 50 mg/kg,能显著降低右心室收缩压、右心室与左心室加室间隔比值和右心室肥厚;明显减轻肺小血管壁厚度及炎性细胞浸润等病理改变,即减轻肺小血管重塑;能降低低氧性肺动脉高压大鼠肺动脉环对苯肾上腺素收缩的反应性;对抗模型大鼠肺组织中炎性相关因子单核细胞趋化因子-1、IL-6、细胞衍生因子-1、血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1 的基因过表达和 NF- $\kappa$ B 的过蛋白表达及与细胞生长分化相关因子 TGF- $\beta$ 、血管内皮生长因子和内皮素-1 的基因过表达;对抗模型大鼠肺组织单核细胞/巨噬细胞表面抗原 ED-1 及 T 淋巴细胞表面抗原 CD3 的蛋白表达,抑制低氧引起的肺血管周围单核细胞/巨噬细胞和 T 淋巴细胞聚集,使肺泡组织趋于正常,炎性细胞浸润及小血管壁肥厚明显减轻。机制研究认为氧化苦参碱是通过激活 Nrf2/HO-1 和 Nrf2/SOD-1 通路,启动抑制内皮细胞的内皮-间质转化,从而减轻缺氧引起的肺血管重塑。

##### 4.2 抗动脉粥样硬化

王斯琪<sup>[31]</sup>报道给载脂蛋白 E 基因敲除 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠每天喂饲高脂饲料共 10 周,其中氧化苦参碱预防组在这 10 周内隔天 ip 氧化苦参碱 60 mg/kg,而治疗组则在喂饲高脂饲料 4 周后的 6 周隔天 ip 氧化苦参碱 60 mg/kg,结果氧化苦参碱均能抑制动脉脂质斑块形成,其中预防组模型小鼠心脏主动脉瓣的脂质斑块面积较治疗组减小,抑制动脉粥样硬化作用更强。2 组氧化苦参碱均能降低模型小鼠血清中的总胆固醇水平、升高高密度脂蛋白胆固醇水平、不影响三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平;也能下调主动脉 Yes 相关蛋白(YAP)的基因和蛋白表达,上调核因子视黄酸受体- $\alpha$ (RAR $\alpha$ )、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白(ABC)A1 和 ABCG1 的基因和蛋白表达。采用 THP-1 源性泡沫细胞即人巨噬细胞进行体外实验,发现氧化苦参碱在不影响泡沫细胞即巨噬细胞活性的 10、20、40、80  $\mu$ mol/L 时,浓度相关地降低泡沫细胞中总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯水平,促进细胞内胆固醇流出到载脂蛋白 A-1(ApoA-1)和高密度脂蛋白中,氧化苦参碱也下调 YAP 的基因和蛋白表达,上调维甲酸受体家族中的 RAR $\alpha$  和 RAR $\gamma$  的基因和蛋白表达,由于 RAR $\alpha$  抑制剂 Ro41-5253 能阻滞而 RAR $\gamma$  抑制剂 MM1253 不影响氧化苦参碱上调 ABCA1 和 ABCG1 的表达,认为氧化苦

参碱是通过抑制巨噬细胞(泡沫细胞)中的YAP基因和蛋白表达,上调RAR $\alpha$ 和ABCA1及ABCG1的基因和蛋白表达,促进细胞内胆固醇流出,降低细胞内胆固醇浓度,最终抑制动脉粥样硬化发生发展。

氧化苦参碱还可通过上调磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/Akt通路<sup>[32]</sup>、抑制p38丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化<sup>[33]</sup>和JNK通路<sup>[34]</sup>、调控肝脏胆固醇相关基因的表达<sup>[35]</sup>和调节肝脂质转运酶<sup>[36]</sup>,改善高脂喂饲ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的胰岛素抵抗,降低高血糖和高血脂,因此也可以抑制动脉粥样硬化发生发展。

## 5 结语

氧化苦参碱能对抗缺氧、高糖和细菌毒素对血管内皮细胞的损伤,也能抑制血管内皮-间质转化,也能对抗低氧、TGF- $\beta$ 、高血脂诱导血管平滑肌细胞增殖以及 $\beta$ -甘油磷酸盐对血管平滑肌细胞的损伤,从而产生血管保护和改善血管功能。氧化苦参碱有扩张血管和对抗高糖高脂、苯肾上腺素对血管的挛缩作用。氧化苦参碱可通过神经节阻断和促进NO合成与释放,产生降压作用,也能通过改善心功能调节血压。氧化苦参碱能抑制大鼠因缺氧或野百合碱引起的肺动脉高压和肺血管重构以及高脂饮食引起的动脉粥样硬化。另外氧化苦参碱的降高血糖和高血脂作用也可从源头上减弱高糖、高脂对血管的损伤。

氧化苦参碱能抑制肿瘤组织内的血管新生,本身还具有广谱的、直接的抗肿瘤和免疫调节作用<sup>[21,37-39]</sup>,以及心脏保护和抗心律失常作用<sup>[2-3]</sup>,适用于慢性心血管疾病的治疗,尤其是伴心血管病的肿瘤患者的治疗,建议药品生产企业和研发机构开发氧化苦参碱的这些新适应症。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱的药动力学研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1903-1911.  
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacokinetics of oxymatrine [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(9): 1903-1911.
- [2] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱的心脏保护作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1122-1132.  
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on cardioprotective effect of oxymatrine [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(5): 1122-1132.
- [3] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱抗心律失常作用及机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(4): 900-908.  
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on antiarrhythmic action and mechanism of oxymatrine [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(4): 900-908.
- [4] 马琳,王淑静,孙微微,等. 氧化苦参碱对SGC7901与ECV304的体外活性比较研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 773-776, 855.  
Ma L, Wang S J, Sun W W, et al. Comparative study on the activity of oxymatrine to SGC7901 and ECV304 [J]. Nat Prod Res Dev, 2018, 30(5): 773-776, 855.
- [5] 王怡楠. 苦参碱、氧化苦参碱联合对肝癌细胞HepG2的体外活性研究及能量代谢影响[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2015.  
Wang Y N. The anti-tumor activity of combination of matrine and oxymatrine to human hepatoma HepG2 cells and the impact to energy metabolism [D]. Haerbin: Haerbin Commerce University, 2015.
- [6] 王淑静,孙微微,张家宁,等. 苦参碱、氧化苦参碱联合应用ECV304活性及能量代谢影响[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(5): 741-746.  
Wang S J, Sun W W, Zhang J N, et al. Effect of matrine and oxymatrine on proliferation and energy metabolism of ECV304 [J]. Nat Prod Res Dev, 2017, 29(5): 741-746.
- [7] 姚志华,郭宏强,赵燕,等. 氧化苦参碱体内外抗血管生成作用的研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(5): 469-472.  
Yao Z H, Guo H Q, Zhao Y, et al. Study on the antiangiogenic effect of oxymatrine *in vivo* and *in vitro* [J]. J Med Postgrad, 2014, 27(5): 469-472.
- [8] 颜治云,张青,张梅. 氧化苦参碱对人脐静脉内皮细胞体外缺血再灌注损伤的保护作用及其分子机制[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(4): 22-26.  
Yan Z Y, Zhang Q, Zhang M. Protective effect of oxymatrine on human umbilical vein endothelial cells ischemia-reperfusion injury *in vitro* and its molecular mechanism [J]. Med Pharm J Chin PLA, 2019, 31(4): 22-26.
- [9] 易云,吴琴,黄莉萍,等. 氧化苦参碱对高糖毒性下血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4): 499-503.  
Yi Y, Wu Q, Huang L P, et al. Protective effect of oxymatrine on vein endothelial cell from glucose toxicity [J]. Chin Pharmacol Bull, 2015, 31(4): 499-503.
- [10] 易云. 氧化苦参碱对高糖毒性下血管内皮细胞保护作用研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2014.  
Yi Y. Study on protection of vascular endothelial cells from high glucose-induced cytotoxicity by oxymatrine [D]. Nanchang: Nanchang University, 2014.
- [11] 吴琴. 氧化苦参碱对2型糖尿病大鼠血管损伤的调控

- 作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- Wu Q. Effect of oxymatrine on controlling the damage of vascular tissue in type 2 diabetic rats [D]. Nanchang: Nanchang University, 2016.
- [12] 闻贤强, 戴伟民, 黄 强, 等. 氧化苦参碱对蛛网膜下腔出血脑血管痉挛的作用及机制研究 [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2016, 9(5): 321-327.
- Wen X Q, Dai W M, Huang Q, et al. Effect of oxymatrine on cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage rats and its related mechanism [J]. Chin J Crit Care Med: Elec Ed, 2016, 9(5): 321-327.
- [13] 牛 雯. 氧化苦参碱对低氧性肺动脉高压的防治作用及其机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- Niu W. Oxymatrine plays an important role on the prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension and the mechanism research [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2014.
- [14] 李禹涛, 索占伟, 刘钟杰, 等. 氧化苦参碱对SLT-2e作用下肠黏膜微血管内皮细胞分泌IL-8的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2009, 45(6): 51-53.
- Li Y T, Suo, Z W, Liu Z J, et al. Effects of oxymatrine on SLT-2e-induced microvascular endothelial cell secreting IL-8 in intestinal mucosa [J]. Chin J Veterin Med, 2009, 45(6): 51-53.
- [15] 郭宏林, 洪燕英. 氧化苦参碱对兔血管平滑肌细胞增殖及c-fos和c-myc基因表达的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(15): 3054-3056.
- Guo H L, Hong Y Y. Effect of oxymatrine on cell proliferation and c-fos, c-myc gene expression in vascular smooth cells of rabbit [J]. Chin J Health Lab Technol, 2013, 23(15): 3054-3056.
- [16] 王 恬, 吴 海, 徐 华, 等. 氧化苦参碱对大鼠血管平滑肌细胞钙化抑制作用的研究 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(3): 277-279, 2.
- Wang T, Wu H, Xu H, et al. The inhibitory effect of oxymatrine on vascular smooth muscular cells calcification in rats [J]. J Ningxia Med College, 2008, 30(3): 277-279, 2.
- [17] 王秀梅, 张 娟, 曹 军, 等. 氧化苦参碱对人脐静脉平滑肌细胞钙化的影响及其可能机制 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 1002-1006.
- Wang X M, Zhang J, Cao J, et al. Effect of oxymatrine on vascular calcification of humans umbilical vein smooth cells and its underlying mechanism [J]. China J Chin Mater Med, 2012, 37(7): 1002-1006.
- [18] 王秀梅. 氧化苦参碱对人脐静脉平滑肌细胞钙化的影响及其可能机制 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2012.
- Wang X M. The effects and underlying mechanism of oxymatrine on human umbilical vein smooth cell calcification [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2012.
- [19] 徐佳波, 李燕芹, 刘 斌, 等. 氧化苦参碱对肺纤维化大鼠肺内Th1/Th2平衡的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(2): 53-57.
- Xu J B, Li Y Q, Liu B, et al. Effects of oxymatrine on balance of Th1/TH2 in rats with pulmonary fibrosis [J]. Academic J Shanghai Univ Trad Chin Med, 2010, 24(2): 53-57.
- [20] 徐佳波, 李燕芹, 刘 斌, 等. 氧化苦参碱对肺纤维化大鼠肺微血管的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(29): 3658-3662.
- Xu J B, Li Y Q, Liu B, et al. Effect of oxymatrine on lung micro-blood vessels in rats with pulmonary fibrosis [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Medi, 2011, 20(29): 3658-3662.
- [21] 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.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances of anti-sarcoma effects of matrine-type alkaloids [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(11): 2117-2122.
- [22] 郑 婕, 闫 琳, 郑 萍, 等. 苦参碱和氧化苦参碱抗血管过敏性损伤的作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(9): 876-880.
- Zheng J, Yan L, Zheng P, et al. Study on vasorelaxations of matrine and oxymatrine in thoracic aorta of guinea-pigs [J]. J Ningxia Med Univ, 2012, 34(9): 876-880.
- [23] 李亚娟, 唐 宁, 卞 卡. 氧化苦参碱的血管舒张作用及其机制研究 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(4): 62-66.
- Li Y J, Tang N, Bian K. Vasodilatory effect of oxymatrine and its mechanisms [J]. Shanghai J Tradt Chin Med, 2009, 43(4): 62-66.
- [24] 徐清斌, 王洋, 熊爱琴, 等. 氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导心衰大鼠心肌肥厚及对血清ET-1及NO的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(11): 2390-2393.
- Xu Q B, Wang Y, Xiong A Q, et al. Effects of oxymatrine on myocardial hypertrophy, serum ET-1 and NO in rats with isoproterenol-induced heart failure [J]. Chin Tradt Patent Med, 2014, 36(11): 2390-2393.
- [25] 裴莹子. 氧化苦参碱调控Akt/eNOS信号转导和ADMA代谢通路逆转大鼠肺动脉高压的研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2011.
- Pei Y Z. Oxymatrine attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension via regulation Akt/eNOS signaling and asymmetric dimethylarginine metabolism [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2011.
- [26] 张虎生, 李 青, 王世久, 等. 氧化苦参碱对离体兔主动

- 脉环的收缩作用 [J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(10): 994-997.
- Zhang H S, Li Q, Wang S J, et al. contraction of oxymatrine on isolated rabbit aorta ring [J]. J Shanxi Med Univ, 2006, 37(10): 994-997.
- [27] 刘 芬, 刘 洁, 王秋静, 等. 氧化苦参碱对大鼠血压的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2005, 31(3): 417-419.
- Liu F, Liu J, Wang Q J, et al. Effects of oxymatrine on blood pressure in rats [J]. J Jilin Univ: Med Ed, 2005, 31(3): 417-419.
- [28] 黄小燕, 姜法铭, 王 坤, 等. 氧化苦参碱对自发性高血压大鼠血流动力学的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(12): 67-69.
- Huang X Y, Jiang F M, Wang K, et al. Effects of oxymatrine on hemodynamic parameters in spontaneously hypertensive rats [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2012, 46(12): 67-69.
- [29] 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.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on toxicity of matrine-type alkaloids [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(4): 682-691.
- [30] 王秀玉, 张鸣号, 杨美玲, 等. 氧化苦参碱对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(4): 294-296, 288.
- Wang X Y, Zhang M H, Yang M L, et al. Effect of oxymatrine on myocardial apoptosis in rat with sepsis [J]. Ningxia Med J, 2014, 36(4): 294-296, 288.
- [31] 王斯琦. 氧化苦参碱通过 YAP/RAR 途径促进巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 表达抗动脉粥样硬化 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- Wang S Q. Oxymatrine promotes the expression of ABCA1 and ABCG1 against atherosclerosis through YAP/RAR pathway [D]. Hengyang: University of South China, 2019.
- [32] 王 超, 张会欣, 张 哲, 等. 氧化苦参碱改善高脂诱导 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的胰岛素抵抗 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(11): 2010-2014.
- Wang C, Zhang H X, Zhang Z, et al. Oxymatrine ameliorates high fat-induced insulin resistance ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. Chin J Pathophysiol, 2016, 32(11): 2010-2014.
- [33] 王 超, 张会欣, 张 哲, 等. 氧化苦参碱抑制 p38MAPK 通路减轻高脂喂养胰岛素抵抗小鼠氧化应激 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2872-2876.
- Wang C, Zhang H X, Zhang Z, et al. Oxymatrine alleviates oxidative stress in fat-induced insulin resistance mice by suppressing p38MAPK pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(15): 2872-2876.
- [34] 王 超, 张会欣, 张 哲, 等. 氧化苦参碱抑制炎症因子改善高脂喂养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠胰岛素抵抗 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(6): 670-674.
- Wang C, Zhang H X, Zhang Z, et al. Oxymatrine improves fat-induced insulin resistance of ApoE<sup>-/-</sup> mice by inhibiting inflammatory cytokines [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(6): 670-674.
- [35] 王 杏, 王 超, 宋光耀, 等. 氧化苦参碱对高脂饮食诱导胰岛素抵抗载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏胆固醇代谢调控基因的影响 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(33): 4067-4072.
- Wang X, Wang C, Song G Y, et al. Effect of oxymatrine on hepatic cholesterol metabolism regulated genes in insulin resistance ApoE<sup>-/-</sup> mice induced by high fat diet [J]. Chin Gen Pract, 2016, 19(33): 4067-4072.
- [36] 王 超, 张会欣, 王 杏, 等. 氧化苦参碱对胰岛素抵抗小鼠肝脂质转运酶的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 996-999.
- Wang C, Zhang H X, Wang X, et al. Effect of oxymatrine on hepatic lipid transport in insulin-resistant of mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(11): 996-999.
- [37] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱和氧化苦参碱对泌尿系统肿瘤的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(10): 1399-1404.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacological action of matrine and oxymatrine in patients with urinary tumors [J]. Anti Infect Pharm, 2020, 17(10): 1399-1404.
- [38] 曹 建, 魏润杰, 邓茹芸, 等. 苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 753-760.
- Cao J, Wei R J, Deng R Y, et al. Research progress and prospect on antitumor mechanism of matrine and oxymatrine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(3): 753-760.
- [39] 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.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on immunostimulation of matrine-type alkaloids [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(3): 579-585.

[责任编辑 李红珠]