

苦参碱和氧化苦参碱防治眼病药理作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 苦参碱和氧化苦参碱能浓度相关地抑制人视网膜母细胞瘤和翼状胬肉成纤维细胞的增殖并诱导细胞凋亡, 作用机制可能与激活内质网应激的PERK/ATF4/CHOP信号通路和抑制PI3K/Akt信号通路有关。苦参碱和氧化苦参碱也能浓度相关地抑制角膜成纤维细胞增殖并诱导细胞凋亡以及防治糖尿病视网膜病变和增殖性玻璃体视网膜病变。苦参碱能抑制角膜移植后机体的排斥反应以及防治感染性和非感染性眼炎、准分子激光屈光性角膜切削术后的雾状浑浊、后发性白内障和眼压升高。综述苦参碱和氧化苦参碱防治眼病药理作用的研究进展, 以期为开发眼科新药提供依据。

关键词: 苦参碱; 氧化苦参碱; 眼病; 视网膜母细胞瘤; 眼炎; 糖尿病视网膜病变; 后发性白内障

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 09-2041-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.035

Research progress on effects of matrine and oxymatrine to prevent and treat for ophthalmopathy

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Matrine and oxymatrine inhibit proliferation in association with dosage on retinoblastoma cells and pterygium fibroblasts, and induce apoptosis. Their mechanism may be related to excite endoplasmic reticulum stress PERK/ATF4/CHOP signaling pathway, and inhibit PI3K/Akt signaling pathway. Matrine and oxymatrine inhibit proliferation in association with dosage on corneal fibroblasts and induce apoptosis, and prevent and treat for diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Matrine inhibits bodily reject reaction after corneal allograft, and prevent and treat for infective and non-infective ophthalmitis, haze after PRK, posterior capsular opacification and increasing of intraocular pressure. The effects of matrine and oxymatrine to prevent and treat for ophthalmopathy were reviewed, in order to provide basis for the development of new ophthalmic drugs.

Key words: matrine; oxymatrine; ophthalmopathy; retinoblastoma; ophthalmitis; diabetic retinopathy; posterior capsular opacification

在苦参药材中氧化苦参碱(oxymatrine)的含量是苦参碱的7.26倍,但苦参药材单独或在中药复方中用水煎煮时,其中所含的氧化苦参碱都会不断地向苦参碱转化,转化速度在复方水煎过程中更快。氧化苦参碱在机体中也易被代谢成苦参碱,尤其在口服给药时更甚,因此也可以将氧化苦参碱看作是苦参碱的前药^[1]。

苦参碱和氧化苦参碱在30多年前就被我国批准用作保肝药和免疫调节剂。大量研究发现苦参碱和氧化苦参碱具有广泛的生物活性,如抗菌、抗病毒、抗氧化、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,抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1-2]。其中抗肿瘤、抗菌、抗病毒、免疫调节、细胞保护和抗纤维化作用的研究也被推广到眼科,这是绝大多数药物未能分享到的,因为在眼科领域很少见到类似苦参碱和氧化苦参碱具有广泛眼科药理作用的药物。笔者从苦参碱和氧化苦参碱的抗视网膜母细胞瘤和胬肉,防治角膜、结膜病变,青光眼,白内障和视网膜病变等方面进行综述,为生产企业开发眼科制剂以及为眼科医生增加治疗手段提供参考。

1 抗眼科肿瘤

苦参碱和氧化苦参碱具有广谱抗肿瘤作用^[3]。王文战^[4]报道氧化苦参碱50、100 μmol/L能时间相

收稿日期: 2021-06-08

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

关地诱导人视网膜母细胞瘤 SM-106 细胞凋亡,使细胞周期滞留在 G₁ 期,作用 72 h 细胞凋亡率由对照组的 (0.89±0.14)% 分别提高到 (5.76±0.88)% 和 (7.91±1.29)%。邱海江等^[5-6]报道氧化苦参碱 12.5、25、50、100 mg/L 可浓度和时间相关地诱导 SM-106 细胞凋亡,下调 Bcl-2 表达和上调 Bax 表达和 Bax/Bcl-2 的蛋白表达比值;浓度相关地抑制 SM-106 细胞在体外的侵袭和迁移能力,并认为是通过下调基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的蛋白表达,抑制癌细胞侵袭和迁移。

方丽^[7]报道苦参碱 0.4 mmol/L 分别作用于人视网膜母细胞瘤 12、24、48 h,能时间相关地诱导细胞凋亡,凋亡率由对照组的 (6.71±0.31)% 分别增加到 (14.88±0.99)%、(21.07±0.61)% 和 (35.67±0.98)%,其中早期凋亡细胞分别占总凋亡细胞的 89.20%、78.97% 和 76.12%。Zhao 等^[8]报道苦参碱 0.2~1.1 g/L 浓度相关地抑制视网膜母细胞瘤 SO-Rb50 细胞和耐长春新碱的 SO-Rb50/VCR 细胞的增殖并诱导凋亡,使细胞周期滞留在 G₀/G₁ 期,并认为是通过上调癌细胞 Bax、下调 Bcl-2 和细胞周期蛋白 D1 的表达,诱导这 2 种癌细胞凋亡。但苦参碱不能提高耐药的 SO-Rb50/VCR 细胞对长春新碱的敏感性。

喻巍等^[9-10]报道苦参碱 0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2 mmol/L 浓度和时间相关的抑制人视网膜母细胞瘤 HXO-Rb44 细胞增殖,并出现细胞凋亡的形态改变,作用 24 h 时的增殖抑制率分别为 7.83%、15.17%、32.60%、51.25%、56.63%、60.91%;0.4 mmol/L 苦参碱作用 12、24、48 h 时间相关地使 HXO-Rb44 细胞的增殖细胞核抗原阳性细胞平均数由对照组的 8.17 分别降至 6.01、3.35、2.29,细胞周期中的 S 期细胞平均百分比由 47.40% 分别降至 43.50%、31.65%、25.93%,并在 G₁/G₀ 期前出现凋亡峰;端粒酶活性分别降至对照组的 70.19%、53.50%、33.13%,说明苦参碱可抑制 DNA 复制,诱导凋亡。张璐焯^[11]也报道苦参碱 20、40、60、80、100 mg/L 浓度相关地抑制 HXO-Rb44 细胞增殖并诱导凋亡,降低端粒酶活性和生存素的基因表达;作用 48 h 的增殖抑制率分别为 25.1%、40.1%、47.5%、50.2%、80.7%。来小丹等^[12]报道苦参碱 1、2、4 g/L 作用 HXO-Rb44 细胞 24 h 的增殖抑制率分别为 17.21%、36.52%、49.52%,细胞凋亡率分别为 13.8%、21.9%、53.1%;诱导内质网应激相关蛋白 GRP78 和 GRP94 以及蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)及激活转录因子-4(ATF4)的下游磷酸

化 eIF2 α 及 CHOP 的过表达,认为苦参碱是通过激活 PERK-ATF4-CHOP 通路诱导细胞凋亡。

陈瑶等^[13]报道苦参碱 0.5、1.0、1.5 g/L 浓度相关地抑制人视网膜母细胞瘤 Y79 细胞增殖并诱导凋亡,并认为苦参碱是通过抑制磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,上调促凋亡蛋白 Bax 表达和下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,诱导 Y79 细胞凋亡。张铮^[14]报道苦参碱在更低浓度(15、30、60、120 mg/L)时能浓度和时间相关的抑制 Y79 细胞增殖并诱导凋亡,下调 PI3K 和 Akt 的基因和蛋白表达,使细胞周期滞留在 G₀/G₁ 期, S 期和 G₂/M 期细胞数减少。

眼睫上的翼状胬肉被认为是一种良性肿瘤。刘嘉立等^[15-16]报道苦参碱 0.4~12.8 g/L 能浓度和时间相关地抑制人翼状胬肉成纤维细胞增殖,作用 24、48 h 的增殖半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 7.92、1.81 g/L;0.2~3.2 g/L 能浓度相关地诱导细胞凋亡和抑制增殖细胞核抗原表达,使细胞周期滞留在 G₀/G₁ 期, S 期细胞数减少。说明苦参碱是通过抑制增殖细胞核抗原表达,抑制翼状胬肉增殖并诱导凋亡。

2 防治角膜、结膜病变

2.1 抑制角膜移植后机体的排斥反应

苦参碱和氧化苦参碱均有抗炎和免疫调节作用。汪飞^[17]报道给同种异体角膜移植大鼠连续 7 d 每天 ip 苦参碱 5、10、15 mg/kg,能抑制角膜移植后机体的免疫排斥反应,使角膜植片受排斥的浑浊程度、水肿程度和新生血管指数显著降低,总排斥反应指数由对照组的 6.1±0.25 分别降至 3.8±0.21、4.1±0.16、4.7±0.16;受体大鼠外周血白细胞介素-10(IL-10)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平高于对照组;只有 5 mg/L 苦参碱组能显著提高受体大鼠外周血和脾脏中的 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞含量,在整个实验中均是 5 mg/L 组的作用最佳,而 15 mg/L 组最差,因此临床上抑制移植后机体的免疫排斥反应时选择恰当的剂量很重要。

2.2 防治非感染性眼炎

于静等^[18]用 1 mol/L 浓度的氢氧化钠滴眼制作大鼠角膜碱烧伤模型,建模后在眼结膜下注射苦参碱 0.2、0.4、0.8 mg,能剂量相关地明显减少碱烧伤后 4、7、14、21 d 的大鼠角膜新生血管面积,14 d 时新生血管密度由模型对照组的 21.11±2.14 分别降至 17.83±2.32、11.00±2.37、10.87±2.41,并能下调角膜的血管内皮生长因子的基因和蛋白表达,即苦参碱能抑制角膜碱烧伤后的新生血管生长。

郑马庆等^[19]报道在给兔滴眼5%辣椒酊后,每隔30 min滴眼1次0.5%或1%苦参碱滴眼液,共6次,以后每小时滴眼1次,共5次,自第1天起每天滴眼3次,均能显著抑制辣椒酊引起的兔闭眼、流泪、结膜充血、水肿和大量分泌物等强烈刺激症状。滴眼0.5 h就显著有效,1%浓度的苦参碱的抑制作用强于0.5%苦参碱。

Chuang等^[20]报道预先1 h给兔眼点滴1%苦参碱50 μ L可显著抑制晶状体蛋白引起的眼炎症反应,与点滴皮质激素不同,苦参碱并不提高兔眼压,不影响跨虹膜-睫状体的电位差。也不影响房内注射晶状体蛋白致虹膜和睫状体前列腺素 E_2 和前列腺素 $F_{2\alpha}$ 水平升高,而1%浓度的吲哚美辛能显著降低前列腺素 E_2 和前列腺素 $F_{2\alpha}$ 水平^[21]。说明1%苦参碱滴眼不影响前列腺素的生物合成,但能防治眼炎。

2.3 防治病毒性和细菌性角膜炎和结膜炎

苦参碱和氧化苦参碱均有广谱的抗病毒和抗菌作用。郭琦等^[22]报道苦参碱抑制单纯疱疹病毒I型致人羊膜细胞病变的 IC_{50} 为183.6 mg/L,治疗指数为13.62,而阿昔洛韦的 IC_{50} 为200 mg/L,治疗指数为8。给单纯疱疹病毒I型角膜感染兔进行苦参碱和阿昔洛韦滴眼液治疗(1次/2 h滴眼,6次/d,连续治疗10 d),2.5、5、10 g/L浓度的苦参碱对单纯疱疹病毒性角膜炎的有效率均为100%,显效率均为88.3%,而阿昔洛韦滴眼液的有效率也为100%,但显效率为66.7%;给药6 d角膜病变均明显好转,病变范围明显缩小,浸润点明显减少,给药10 d全部治愈,角膜病毒滴度减少均超过1个对数值。

李学廷^[23]报道采用角膜环钻法制作兔金黄色葡萄球菌、大肠埃希杆菌或铜绿假单胞菌角膜炎和结膜炎模型,于造模成功即刻开始每眼每2小时点眼1次,6次/d,每次0.1 mL,治疗10 d。苦参碱滴眼液浓度2、4、10 g/L 3组对金黄色葡萄球菌角膜炎的显效率分别为66.7%、66.7%、88.3%,而阳性对照组氯霉素2.5 g/L为66.7%;对角膜炎症积分的降低率分别为74.0%、79.8%、85.5%,氯霉素组为72.7%。苦参碱3个剂量组对金黄色葡萄球菌结膜炎的显效率分别为88.3%、100%、100%,氯霉素组仅为66.7%;对结膜炎症状积分的降低率分别为78.8%、87.2%、93.8%,氯霉素组为79.3%;对大肠埃希杆菌角膜炎的显效率均为88.3%,而阳性对照组氯霉素2.5 g/L为66.7%,对角膜炎症积分的降低率分别为75.7%、81.0%、86.0%,氯霉素组为66.2%;苦参碱

3组对大肠埃希杆菌结膜炎的显效率均为100%,氯霉素组为88.3%,对结膜炎症状积分的降低率分别为87.2%、88.2%、91.0%,氯霉素组为73.8%;对铜绿假单胞菌角膜炎的显效率均为66.7%,而阳性对照组氯霉素2.5 g/L为50.0%;对角膜炎症积分的降低率分别为71.2%、73.2%、74.2%,氯霉素组为60.8%。苦参碱3个剂量组对铜绿假单胞菌结膜炎的显效率分别为88.3%、88.3%、100%,氯霉素组仅为50.0%,对结膜炎症状积分的降低率分别为73.8%、75.0%、85.3%,氯霉素组为64.5%。可见2 g/L浓度的苦参碱对金黄色葡萄球菌、大肠埃希杆菌或铜绿假单胞菌角膜炎和结膜炎的疗效优于2.5 g/L的氯霉素。

2.4 防治准分子激光屈光性角膜切削(PRK)术后的雾状浑浊

肖立萍^[24]和聂萌星^[25]采用1%苦参碱与0.1%地塞米松滴眼液进行防治PRK术后雾状浑浊的比较。2药预防组均在给兔手术前3 d、每天4次滴眼、术后4 h内每小时1次滴眼、上皮愈合后第1个月改为4次/d滴眼、第2个月3次/d滴眼、第3个月2次/d滴眼;1%苦参碱治疗组从手术后开始上述给药方案或上皮愈合后开始上述给药方案。结果手术后包括对照组在内各组兔角膜上皮愈合时间无明显差异;各给药组的雾状浑浊程度在各时间点均明显减轻,角膜上皮增厚、基质细胞形态不规则和新生胶原排列紊乱也均被减轻;苦参碱各组的角膜细胞凋亡数和炎性细胞浸润在术后4 h时均明显高于对照组和地塞米松组,到用药1个月时各组均不出现凋亡细胞;角膜基质核因子- κ B(NF- κ B)胞核阳性表达细胞数显著减少而胞浆表达显著增加,说明苦参碱抑制了NF- κ B的核转移,即抑制了NF- κ B的活化;角膜新生胶原、TGF- β 1和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达被显著抑制,说明苦参碱是通过抑制NF- κ B活化,下调TGF- β 1和 α -SMA表达,减轻炎症反应,抑制PRK手术后基质角膜成纤维细胞增殖和细胞外基质的合成,促进角膜正常生理功能和形态的恢复。其中在角膜上皮愈合后滴眼苦参碱更经济实用。

2.5 抑制角膜疤痕形成(纤维化)

苦参碱和氧化苦参碱都有抗组织器官(如心脏、肝脏、肺脏、肾脏和皮肤等)纤维化作用。唐敏等^[26]报道氧化苦参碱20、40、60、80、100 mg/L浓度相关地抑制兔角膜成纤维细胞增殖和TGF- β 1的基因表达。

周珍华等^[27-28]报道苦参碱10、20、40、80、160、

320 mg/L 作用于人角膜成纤维细胞能浓度和时间相关地抑制增殖, 24 h 时的增殖抑制率分别为 5.03%、10.19%、18.66%、31.89%、48.93%、75.49%; 48 h 时分别为 7.66%、15.58%、27.95%、43.45%、64.70%、89.70%; 72 h 时分别为 11.57%、22.66%、35.50%、52.75%、70.66%、94.62%, 即 IC_{50} 分别为 125、81、61 mg/L。而地塞米松 160 mg/L 分别作用 24、48、72 h 时增殖抑制率分别为 37.15%、50.81%、56.99%, 同样浓度的苦参碱增殖抑制作用强于地塞米松。苦参碱也浓度和时间相关地抑制人角膜成纤维细胞的 I 型和 III 型胶原的基因表达。邓珍等^[29]进一步报道苦参碱浓度在 160 mg/L 以上时作用于人角膜成纤维细胞 48 h 时引起明显的细胞凋亡, 浓度在 80 mg/L 以下时不引起细胞明显凋亡, 但能使其细胞周期滞留在 G_2/M 期, 提示采用 80 mg/L 以下浓度的苦参碱防治角膜瘢痕形成和 PRK 手术后的雾状浑浊, 可能作用更佳, 因为角膜成纤维细胞凋亡会启动角膜创面的愈合反应, 可导致更多的角膜成纤维细胞增殖, 反而会影响 PRK 手术的疗效。

3 降低眼压和防治后发性白内障

3.1 降低眼压

滤过性手术是临床上治疗青光眼的主要手术方式, 其术后 2 年内出现眼压升高的比例达到 15%~30%。眼压升高的主要原因是滤过区过多的成纤维细胞形成导致滤过区瘢痕化所致。饶婷等^[30]在给兔行眼小梁切除术后巩膜瓣下放置含 0.4 g/L 或 1 g/L 苦参碱棉片, 与手术对照组比较, 2 个苦参碱组术后 7 d 开始眼压显著降低, 滤过区增殖细胞核抗原阳性细胞数和成纤维细胞数显著减少; 自术后 14 d 起显著减少眼球组织, 包括巩膜滤过道区域炎性细胞浸润和成纤维细胞沉积以及胶原纤维数; 滤过泡均表现为功能性滤过泡, 而手术对照组表现为无功能滤过泡和瘢痕形成; 透射电镜观察可见苦参碱棉片不影响角膜内皮细胞的超微结构, 而 0.2 mg/L 丝裂霉素棉片治疗对照组破坏内皮细胞的超微结构, 细胞器部分结构变性、线粒体出现空泡样结构、细胞核染色质排列紊乱等毒副作用。苦参碱 1 g/L 组抗瘢痕作用强于 0.4 g/L 组。说明苦参碱能减轻眼小梁切除术后滤过泡炎症反应, 减少成纤维细胞增殖和滤过泡疤痕形成并降低眼压。

郑马庆等^[19]给兔结膜囊预先滴眼 0.5% 或 1% 苦参碱滴眼液, 均能有效对抗兔眼前房穿刺引起的房水蛋白浓度升高, 苦参碱 1% 浓度组的作用强于 0.5% 组, 即苦参碱能降低炎症引起的房水渗透压升

高, 因此苦参碱滴眼液有可能降低因渗透压升高造成的眼压升高。

3.2 防治后发性白内障

张璇^[31]报道在给兔行透明晶状体超声乳化吸出术制作兔眼后发性白内障, 即后囊膜浑浊后即刻前囊袋内分别注入 0.5、1、1.5 g/L 的苦参碱 0.1 mL, 观察 12 周, 能剂量相关地减轻各个时间段的后囊膜浑浊情况, 在术后 12 周时后囊膜浑浊发生率由手术对照组的 88.9% 分别降至 55.5%、33.3%、11.1%; 后囊膜 Ki-67 表达阳性细胞数由 93 ± 4 分别降至 58 ± 6 、 42 ± 6 、 21 ± 3 ; 3 个浓度的苦参碱不影响术后眼压、结膜和角膜的反应, 但能浓度相关地减少后囊膜中央区多层上皮细胞出现、排列紊乱和生长不一致。说明苦参碱可抑制晶状体上皮细胞增殖和纤维化, 预防后发性白内障发生, 且对眼前段无明显毒性作用。

王智等^[32-35]采用离体实验发现苦参碱 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6 g/L 作用于兔晶状体上皮细胞 24 h, 能浓度相关地抑制增殖, 抑制率分别为 5.72%、12.50%、19.43%、25.94%、34.37%、42.29%、54.56%、62.63%、70.37%; 0.5、1、1.5 g/L 能时间相关地抑制兔晶状体上皮细胞增殖, 0.5 g/L 苦参碱作用 12、24、36、48、72 h 的增殖抑制率分别为 11.64%、20.47%、35.42%、45.82%、52.04%; 1 g/L 作用上述时间的增殖抑制率分别为 27.37%、41.01%、49.99%、63.26%、70.80%; 1.5 g/L 作用上述时间的增殖抑制率分别为 46.98%、46.36%、73.09%、81.64%、89.32%, 并使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期, S 期细胞数明显减少, 增殖指数由对照组的 $(59.86 \pm 2.57)\%$ 分别降至 $(47.49 \pm 0.89)\%$ 、 $(32.97 \pm 1.37)\%$ 、 $(15.32 \pm 0.63)\%$; 也能浓度和时间相关地对抗重组人表皮生长因子诱导离体兔晶状体上皮细胞过表达增殖细胞核抗原以及 I 型和 III 型胶原的过表达。段朝野等^[36]报道 1.5 g/L 苦参碱能抑制碱性成纤维细胞诱导人晶状体上皮细胞 SRA01/04 细胞增殖和迁移, 迁移率由对照组的 $(100.00 \pm 1.90)\%$ 降至 $(31.56 \pm 0.90)\%$, 可见苦参碱是通过抑制晶状体上皮细胞增殖、迁移和胶原合成, 防治白内障术后晶状体后囊膜浑浊并发症(后发性白内障)。

4 防治视网膜病变

4.1 防治糖尿病视网膜病变

张静^[37]给链脲霉素性糖尿病视网膜病变大鼠连续 20 周 ig 苦参碱 30、60、90 mg/kg, 能剂量相关地减轻模型大鼠视网膜细胞水肿和微血管扩张, 增加

微血管内皮细胞凋亡数,凋亡数由模型对照组的 0.84 ± 0.15 分别提高到 1.62 ± 0.19 、 2.38 ± 0.21 、 3.12 ± 0.24 ,接近正常大鼠的 3.38 ± 0.26 ;也能剂量相关地下调模型大鼠视网膜血管内皮生长因子、血管生成素-1的蛋白过表达,下调血清中升高的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)- 1β 、C反应蛋白和丙二醛水平,上调血清中低下的超氧化物歧化酶水平。

蒋瑶祁^[38]采用体外培养的大鼠视网膜微血管内皮细胞进行实验,发现苦参碱5、10、20、40、80、160 mg/L,浓度和时间相关地抑制视网膜微血管内皮细胞增殖并诱导凋亡,作用24 h的增殖抑制率分别为1.42%、11.50%、24.98%、40.27%、53.53%、63.88%;作用48 h的增殖抑制率分别为4.16%、14.40%、33.28%、53.61%、63.53%、73.79%;作用72 h的增殖抑制率分别为9.83%、22.17%、42.65%、63.17%、74.35%、87.24%。苦参碱还能下调正常视网膜微血管内皮细胞的血管内皮生长因子表达,对抗高糖引起的血管内皮生长因子的过表达,提示苦参碱可能有防治包括糖尿病视网膜病变等因素引起的视网膜新生血管形成。

闫配^[39]给链脲霉素性糖尿病视网膜病变大鼠连续3个月每天ig氧化苦参碱100 mg/kg,能显著减轻糖尿病大鼠视网膜各层排列紊乱,使神经节细胞数由模型对照组的 43.9 ± 3.5 显著提高到 63.8 ± 3.9 ,阻止糖尿病造成的视网膜神经节细胞数减少;也能对抗糖尿病诱导视网膜神经节细胞层、内核层、外核层过表达NF- κ B的基因和蛋白以及视网膜血管内皮细胞过表达Toll样受体-4(TLR4)的基因和蛋白。张铮等^[40]给链脲霉素性糖尿病视网膜病变大鼠连续12周ig氧化苦参碱50、100、150 mg/kg,能剂量相关地下调模型大鼠视网膜组织中TLR4和NF- κ B的基因表达,减轻炎症反应,改善视网膜病变。

张苏明^[41]报道氧化苦参碱25、50、100 mg/L浓度相关地对抗高糖抑制离体大鼠视网膜色素上皮细胞活力,减轻高糖环境造成的细胞损伤,上调核因子2相关因子-2(Nrf2)、超氧化物歧化酶-1、 γ -谷氨酰胺合成酶、醌氧化还原酶-1的表达和下调TNF- α 、IL- 1α 和IL-6的表达。由于苦参碱和氧化苦参碱都有降血糖作用^[38-41],提示苦参碱和氧化苦参碱是通过他们的抗氧化、抗炎和降血糖的基本药理作用,防治糖尿病视网膜病变的。

4.2 防治增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)

PVR是以玻璃体和视网膜前后表面形成纤维

增殖膜,由于膜的收缩和牵拉引起视网膜脱离为特征的一类眼病,是视网膜病变中最为严重的表现。视网膜色素上皮细胞作为最关键细胞,贯穿于PVR发生和发展的全过程。王建民等^[42]报道氧化苦参碱62.5、125、250、500、1 000 mg/L,苦参碱31.25、62.5、125、250、500 mg/L均能浓度和时间相关地抑制视网膜色素上皮细胞增殖,作用72 h时的 IC_{50} 分别为142、75 mg/L。

刘丽娅^[43]报道苦参碱100、200、400 mg/L能浓度和时间相关地对抗IL- 1β 促进兔视网膜色素上皮细胞增殖,作用24、48、72 h时增殖抑制的 IC_{50} 分别为571、352、98 mg/L。给兔眼玻璃体内注射视网膜色素上皮细胞和IL- 1β 混合液0.1 mL制作兔PVR模型,在造模同时玻璃体内注射1 mg苦参碱,注射后1、3、7、14、21、28 d的各时间段玻璃体混浊分级均明显低于模型对照组;视网膜脱离出现时间由模型对照组的1 d推迟到7 d;28 d时视网膜脱离发生率为25%,明显低于模型对照组的93%。

由于屏障的作用,常规给药途径很难使药物分布到眼球内,为了预防PVR复发,一般采用玻璃体内注射的给药方法进行预防。前面提到的1 mg苦参碱注射到兔玻璃体内1 h,在玻璃体、虹膜、巩膜和视网膜脉络膜中药物浓度达到峰值,12 h后检测不到苦参碱,药物维持时间短。刘博华^[44]将苦参碱制成玻璃体内注射用苦参碱壳聚糖缓释微球,1 mg苦参碱壳聚糖缓释微球玻璃体内注射后,苦参碱需要1 d在上述眼组织中达到峰浓度,经过5 d仍能检测到苦参碱;壳聚糖缓释微球中的苦参碱在玻璃体、虹膜、巩膜和视网膜脉络膜中的药时曲线下面积(AUC)分别是玻璃体内注射苦参碱溶液的3.50、2.59、1.48、2.12倍,达到了长效作用。王建欣^[45]将苦参碱制成玻璃体内注射用苦参碱聚乳酸缓释微球,药物释放更缓慢,虽然也是1 d达到峰浓度,但持续到25 d仍能检测到苦参碱,在上述眼组织中的AUC分别是苦参碱溶液的16.23、12.91、7.30、10.87倍,药物滞留时间更长。

刘丹岩等^[46]对苦参碱聚乳酸微球进行了玻璃体内注射的安全性研究,发现玻璃体内注射游离苦参碱4 mg后1 d出现视网膜色素上皮细胞微绒毛稀疏、变短,与视细胞外节的包绕关系消失,外节排列及膜盘结构紊乱;7 d出现外核层胞浆水肿并持续到28 d,视网膜电图中的a和b波振幅在给药后1~28 d均下降。聚乳酸微球苦参碱含量为4 mg时玻璃体内注射是安全的,当含量达到6 mg时,才出

现轻微的视网膜毒性:仅在注射药物后7~28 d可见到视网膜内外节间隙增大,但膜盘结构清楚,在药后14~28 d视网膜电图的a波振幅下降,因此苦参碱缓释制剂更安全。

5 结语

苦参碱和氧化苦参碱能浓度相关地抑制人视网膜母细胞瘤和翼状胬肉成纤维细胞的增殖并诱导细胞凋亡,作用机制可能与激活内质网应激的PERK/ATF4/CHOP信号通路和抑制PI3K/Akt信号通路有关。苦参碱和氧化苦参碱也能浓度相关地抑制角膜成纤维细胞增殖并诱导细胞凋亡以及防治糖尿病视网膜病变和增殖性玻璃体视网膜病变。苦参碱能抑制角膜移植后机体的排斥反应以及防治感染性和非感染性眼炎、准分子激光屈光性角膜切削术术后的雾状浑浊、后发性白内障和眼压升高。氧化苦参碱对眼的药理作用研究少于苦参碱,但由于氧化苦参碱的毒性远低于苦参碱^[47],很有必要在眼科领域进行2药间的药理作用比较,为眼科药物制剂生产企业和眼科医生应用苦参碱和氧化苦参碱提供选择依据。动物实验已经证实苦参碱和氧化苦参碱对非感染性、病毒性和细菌性角膜炎、结膜炎有效,且能防治角膜瘢痕形成,又有降血糖作用,建议临床医生开展口服苦参碱和氧化苦参碱防治糖尿病眼病及苦参碱和氧化苦参碱滴眼液防治结膜炎、角膜炎和角膜瘢痕形成的临床疗效研究。

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] 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.
- [3] 张明发,沈雅琴.苦参碱和氧化苦参碱对神经细胞瘤抑制作用的研究进展[J].抗感染药学,2020,17(11):1555-1559.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on inhibitory effects of matrine and oxymatrine against neurocytoma [J]. Anti-Infect Pharm, 2020, 17(11): 1555-1559.
- [4] 王文战.氧化苦参碱诱导视网膜母细胞瘤细胞株 SM-106凋亡的研究[J].中国现代药物应用,2009,3(15):83-84.
Wang W Z. Effect of oxymatrine on the apoptosis in retinoblastoma cells SM-106 [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2009, 3(15): 83-84.
- [5] 邱海江,袁穗蓉,张柳.氧化苦参碱对视网膜母细胞瘤细胞凋亡的诱导作用及机制[J].广州医药,2015,46(1):52-54.
Qiu H J, Yuan S R, Zhang L. Oxymatrine induce apoptosis in retinoblastoma cells and its mechanism [J]. Guangzhou Med Pharm J, 2015, 46(1): 52-54.
- [6] 邱海江,李佳,张柳,等.氧化苦参碱对人视网膜母细胞瘤侵袭力影响及机制研究[J].中国实用眼科杂志,2016,34(9):1006-1009.
Qiu H J, Li J, Zhang L, et al. Effect of oxymatrine on invasiveness in retinoblastoma cells and its mechanism [J]. Chin J Prac Ophthalmol, 2016, 34(9): 1006-1009.
- [7] 方丽.苦参碱诱导人视网膜母细胞瘤细胞凋亡的体外研究[D].合肥:安徽医科大学,2010.
Fang L. Effects of matrine on the apoptosis in retinoblastoma cells [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2010.
- [8] Zhao B W, Li B, Liu Q, et al. Effects of matrine on the proliferation and apoptosis of vincristine-resistant retinoblastoma cells [J]. Exp Ther Med, 2020, 20: 2838-2844.
- [9] 喻巍,李彬,任若瑾,等.苦参碱对人视网膜母细胞瘤细胞生长与端粒酶活性的实验研究[J].中华眼科杂志,2006,42(7):594-599.
Yu W, Li B, Ren R J, et al. The effects of matrine on cell proliferation and telomerase activity in retinoblastoma cells *in vitro* [J]. Chin J Ophthalmol, 2006, 42(7): 594-599.
- [10] 喻巍,李彬,岳常丽,等.苦参碱抑制视网膜母细胞瘤细胞增殖的研究[J].眼科,2007,16(2):126-128.
Yu W, Li B, Yue C, et al. Study on the mechanism of inhibition of matrine on the proliferation of retinoblastoma cells [J]. Ophthalmol CHN, 2007, 16(2): 126-128.
- [11] 张璐烨.苦参碱对视网膜母细胞瘤细胞 survivin 和端粒酶活性表达的影响[J].医学研究杂志,2013,42(8):120-122.
Zhang L Y. Effect of matrine on telomerase activity and expression of survivin in retinoblastoma [J]. J Med Res, 2013, 42(8): 120-122.
- [12] 来小丹,欧阳净,石英.内质网应激 PERK-ATF4-CHOP 通路在苦参碱诱导视网膜母细胞瘤细胞凋亡中的作用[J].中国药业,2015,24(22):56-58.
Lai X D, Ouyang J, Shi Y. Role of endoplasmic reticulum stress PERK-ATF4-CHOP pathway in matrine induced retinoblastoma apoptosis [J]. China Pharm, 2015, 24(22): 56-58.
- [13] 陈瑶,艾明.苦参碱对视网膜母细胞瘤细胞增殖、凋亡及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J].临床肿瘤学杂志,

- 2015, 20(7): 598-601.
- Chen Y, Ai M. Effects of matrine on proliferation, apoptosis and PI3K/Akt pathway of cultured retinoblastoma cells [J]. Chin Clin Oncol, 2015, 20(7): 598-601.
- [14] 张 铮. 苦参碱对视网膜母细胞瘤细胞增殖与凋亡及PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(4): 57-60.
- Zhang Z. Effects of matrine on proliferation and apoptosis and PI3K/Akt signaling pathway in retinoblastoma cells [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2019, 37(4): 57-60.
- [15] 刘嘉立. 苦参碱对体外培养的翼状胬肉成纤维细胞增殖的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
- Liu J L. The influence of matrine on proliferation of pterygium fibroblasts *in vitro* [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2007.
- [16] 刘嘉立, 朱 莺, 李 洁, 等. 苦参碱对人翼状胬肉成纤维细胞凋亡的影响[J]. 河南中医, 2014, 34(8): 1482-1483.
- Liu J L, Zhu Y, Li J, et al. The influence of matrine on apoptosis of human pterygium fibroblasts [J]. Henan Tradit Chin Med, 2014, 34(8): 1482-1483.
- [17] 汪 飞. 苦参碱在大鼠同种异体角膜移植手术中对CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- Wang F. The effect of matrine on CD4⁺CD25⁺regulatory T cells in corneal allograft in rats [D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [18] 于 静, 张明昌. 苦参碱对大鼠角膜新生血管的抑制作用[J]. 眼科新进展, 2012, 32(6): 532-535.
- Yu J, Zhang M C. Inhibitive effect of Matrine on corneal neovascularization [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2012, 32(6): 532-535.
- [19] 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): 109-111.
- Zheng M Q, Pan W N, Zhu Y Q. Pharmacodynamic studies on matrine eye drops for experimental ocular inflammation in rabbits [J]. Trad Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2003, 14(2): 109-111.
- [20] Chuang C Y, Xiao J G, Chiou G C. Ocular anti-inflammatory actions of matrine [J]. J Ocul Pharmacol, 1987, 3(2): 129-134.
- [21] Zhang M X, Xiao J G, Qiu C Y. Prevention of ocular inflammation by matrine, prednisolone, and cyclooxygenase and lipoyxygenase inhibitors [J]. Acta Pharmacol Sin, 1991, 12(2): 121-125.
- [22] 郭 琦, 徐万国, 刘志屹, 等. 苦参碱治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的药效学研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(4): 531-534.
- Guo Q, Xu W G, Liu Z Y, et al. Pharmacodynamics of matrine on herpes simplex keratitis [J]. Chin Pharmacol Bull, 2007, 23(4): 531-534.
- [23] 李学廷. 苦参碱滴眼液治疗细菌性角膜炎及结膜炎的药效学研究[D]. 长春: 吉林大学, 2008.
- Li X T. The pharmacodynamics study of matrine gutta to cure bacterial keratitis and bacterial conjunctivitis [D]. Changchun: Jilin University, 2008.
- [24] 肖立萍. 苦参碱对兔PRK术后Haze的作用及NF- κ B表达的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- Xiao L P. Experimental investigation matrine affect on postoperative haze of rabbit and expression of NF- κ B after PRK [D]. Hengyang: University of South China, 2010.
- [25] 聂萌星. 苦参碱对兔眼PRK术后Haze形成及胶原、TGF- β 1、 α -SMA表达的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- Nie M X. Matrine inhibit the formation of haze after rabbit eye PRK and against collagen, TGF- β 1, α -SMA expression [D]. Hengyang: University of South China, 2010.
- [26] 唐 敏, 岳丽箐, 张 阳, 等. 氧化苦参碱抗角膜瘢痕作用机制的研究[J]. 按摩与康复医学, 2017, 8(11): 71-74.
- Tang M, Yue L Q, Zhang Y, et al. Study on the active mechanism of oxymatrine against scar of cornea [J]. Chin Manipul Rehabil Med, 2017, 8(11): 71-74.
- [27] 周珍华, 袁满红, 邓 珍. 苦参碱对体外培养的人角膜成纤维细胞增殖的影响[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2010, 12(2): 113-117.
- Zhou Z H, Yuan M H, Deng Z. Effect of matrine on the proliferation of human corneal fibroblasts *in vitro* [J]. Chin J Opt Ophthalmol Visual Sci, 2010, 12(2): 113-117.
- [28] 周珍华. 苦参碱对体外培养的人角膜成纤维细胞的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2008.
- Zhou Z H. Effect of matrine on the proliferation of human corneal fibroblasts *in vitro* [D]. Hengyang: University of South China, 2008.
- [29] 邓 珍, 袁满红, 周珍华, 等. 苦参碱对人角膜成纤维细胞周期和凋亡的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(8): 1549-1551.
- Deng Z, Yuan M H, Zhou Z H, et al. Effects of matrine on the apoptosis and cell cycle of human corneal fibroblasts [J]. J Emer Tradit Chin Med, 2016, 25(8): 1549-1551.
- [30] 饶 婷, 章余兰. 苦参碱对兔眼小梁切除术后滤过泡瘢痕的影响[J]. 眼科新进展, 2017, 37(5): 428-430, 434.
- Rao T, Zhang Y L. Effects of matrine on filtering bleb scarring after trabeculectomy in rabbit eyes [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2017, 37(5): 428-430, 434.
- [31] 张 璇. 苦参碱预防兔后发性白内障的实验研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2008.
- Zhang X. An empirical study of matrine on the prevention of posterior capsular opacification in rabbit eyes [D]. Nanchang: Nanchang university, 2008.
- [32] 王 智, 何湘珍. MTT比色法检测苦参碱对兔晶状体上皮细胞增生的影响[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2007, 29(12): 905-907.

- Wang Z, He X Z. The effects of matrine on proliferation of lens epithelial cells *in vitro* [J]. Chin J Ocular Trauma Occup Eye Dis, 2007, 29(12): 905-907.
- [33] 王 智, 何湘珍, 彭辉灿, 等. 苦参碱对体外培养的兔晶状体上皮细胞的影响 [J]. 眼科新进展, 2007, 27(5): 353-355.
Wang Z, He X Z, Peng H C, et al. Effect of matrine on rabbit lens epithelial cells cultured *in vitro* [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2007, 27(5): 353-355.
- [34] 王 智, 何湘珍, 彭辉灿, 等. 苦参碱体外对兔晶状体上皮细胞周期的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(2): 233-234.
Wang Z, He X Z, Peng H C, et al. Effect of matrine on cell cycle of rabbit lens epithelial cells *in vitro* [J]. Int J Ophthalmol, 2010, 10(2): 233-234.
- [35] 王 智, 何湘珍, 肖启国. 苦参碱对兔晶状体上皮细胞内胶原合成的影响 [J]. 中南医学科学杂志, 2011, 39(2): 165-167.
Wang Z, He X Z, Xiao Q G. Effects of matrine on collagen synthesis of cultured rabbit lens epithelial cells *in vitro* [J]. J Med Sci Central South China, 2011, 39(2): 165-167.
- [36] 段朝野, 赵心悦, 卞晨阳, 等. 6种天然药物对人眼晶状体上皮细胞增殖及迁移抑制作用的比较 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2015, 44(5): 536-539.
Duan C Y, Zhao X Y, Bian C Y, et al. Comparison of inhibitory effect of six natural medicine on proliferation and migration of human lens epithelial cells [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2015, 44(5): 536-539.
- [37] 张 铮. 苦参碱对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜微血管内皮细胞增生及血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(4): 422-426.
Zhang Z. Effect of matrine on proliferation of retinal microvascular endothelial cell and expression of vascular endothelial growth factor in rats with diabetic retinopathy [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp Chin, 2019, 19(4): 422-426.
- [38] 蒋瑶祁. 苦参碱对体外培养的大鼠视网膜微血管内皮细胞的增殖及VEGF表达的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2007.
Jiang Y Q. The effects of matrine on cell proliferation and expression of intercellular VEGF in microvascular endothelial cells from rat retina by cultured *in vitro* [D]. Hengyang: University of South China, 2007.
- [39] 闫 配. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠视网膜TOLL受体4和核因子- κ B表达水平的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
Yan P. The impact of oxymatrine on TLR4 and NF- κ B in retina of diabetic rat [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2010.
- [40] 张 铮, 张 建, 胡久丽, 等. 氧化苦参碱对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜 Toll样受体-4 mRNA 和核转录因子- κ B mRNA 表达的影响 [J]. 河北中医, 2019, 41(5): 735-738.
Zhang Z, Zhang J, Hu J L, et al. Effect of oxymatrine on the expression of Toll like receptor 4 mRNA and nuclear factor κ B mRNA in retina of diabetic retinopathy rats [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2019, 41(5): 735-738.
- [41] 张苏明. 氧化苦参碱对高糖致大鼠视网膜色素上皮细胞损伤的干预作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
Zhang S M. Effect of oxymatrine on high glucose-induced injury of RPE cells [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [42] 王建民, 马景学, 高彦军, 等. 苦参碱和氧化苦参碱对体外培养兔视网膜色素上皮细胞增殖的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2011, 32(2): 166-169.
Wang J M, Ma J X, Gao Y J, et al. Effect of matrine and oxymatrine on the proliferation of rabbit retinal pigment epithelial cells cultured *in vitro* [J]. J Hebei Med Univ, 2011, 32(2): 166-169.
- [43] 刘丽娅. 姜黄素、丹参、苦参碱对增殖性玻璃体视网膜病变的防治效果比较及相关机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
Liu L Y. Comparison and mechanism study of curcumin, Salvia Miltiorrhiza and matrine in the prevention and treatment of proliferative vitreoretinopathy [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2010.
- [44] 刘博华. 玻璃体内注射用苦参碱壳聚糖缓释微球的研制 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.
Liu B H. Preparation and study of intravitreally injectable chitosan microspheres containing matrine for sustained release [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2009.
- [45] 王建欣. 玻璃体内注射用苦参碱聚乳酸缓释亚微球的研制 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
Wang J X. Preparation and study of intravitreally injectable poly-L-lactide submicrospheres containing matrine for sustained release [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2008.
- [46] 刘丹岩, 马景学, 曹德英, 等. 苦参碱聚乳酸微球体外释放及眼内注射的视网膜毒性研究 [J]. 河北医科大学学报, 2009, 30(12): 1285-1289.
Liu D Y, Ma J X, Cao D Y, et al. *In vitro* release and retinal toxicity of matrine polylactic acid microsphere [J]. J Hebei Med Univ, 2009, 30(12): 1285-1289.
- [47] 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.

[责任编辑 李红珠]