

粉防己碱的药理研究进展

武警医学院 (天津300162) 蔡德海*

摘要 粉防己碱自1953年至今的研究中,相继发现其具有解热、镇痛、抗炎作用、降低血压作用,抗心律失常作用、抗血小板、抗凝血作用和钙拮抗作用,被认为是一中草药成分的钙拮抗剂,临床用于高血压病的治疗,取系较好的疗效。其研究前景广阔,应用价值较高。

中药汉防己 *Stephania tetrandran* S.Moore,《本草拾遗》称之为金线钩葫芦,属防己科植物。《本草纲目》中记载:“防己主治风寒温症、热气诸病、除邪、利大小便、疗水肿,去膀胱热、伤寒热邪气,中风手脚挛急”。1953年从防己中提出许多生物碱,其中最有效成分为粉防己碱,又名汉防己甲素(tetrandrine, Tet)。此后近半个世纪的研究过程中,相继发现了Tet的许多药理作用,运用于临床,取得了较好的疗效

1 解热、镇痛、抗炎作用

在小鼠热板法和电刺激法的镇痛实验中,Tet有明显的镇痛作用,其最小镇痛剂量为30 mg/kg,比硫酸吗啡的用量大10倍。其镇痛效力远较吗啡差,但又能拮抗吗啡的成瘾性^[1]。Tet还能增强吲哚美辛的镇痛作用^[2]。Tet对人工致热的家兔稍有退热作用,但比氨基比林差。Tet(20、40、100mg/kg)可使大鼠背部气囊角叉菜胶炎症血管通透性降低、嗜中性白细胞游出和 β -葡萄糖醛酶释放显著减少,并可提高中性白细胞内超氧化物歧化酶(SOD)的活性和cAMP水平^[3]。Tet可能通过抑制前列腺素代谢、减少PGE₂和白三烯生成而发挥其解热、镇痛、抗炎作用^[4]。

2 降血压作用

Tet用于控制性降压,效果优于硝普钠^[5]。临床用Tet治疗高血压病,效果良好,安全可靠。在幼猪门脉高模型中,Tet能迅速降低门脉压,与垂体后叶素合用,可增强降压效果;Tet用于门脉高压患者的治疗,可明显减少消化道出血的发生^[6]。

3 抗心律失常作用

Tet能抑制窦房结的自律性、减慢室上传导速度,减慢大鼠窦性心律、延长P-P间期^[7],但对心室动作电位和室内传导无明显影响。Tet(7.5~15mg/kg)对哇巴因、氯仿-肾上腺素、乌头碱、CaCl₂和冠脉阻断后再灌注所致的心律失常均有保护作用。电生理研究表明,Tet能降低心脏自律组织的自律性和功能不应期,这可能是其抗心律失常作用的基础^[8]。

4 抗血小板作用和抗凝血作用

Tet能抑制血小板和多形核白细胞合成血栓素A₂(TXA₂),也减少兔全血TXB₂的产生量^[9],但不影响血小板利用外源性花生四烯酸(AA)合成TXA₂,Tet可能通过抑制内源性AA的释放而减少TXA₂的生成。Tet在体外具有促进家兔纤维蛋白溶解和抑制凝血酶引起的血液凝固过程^[10],抑制血栓形成,但对大鼠凝血酶凝血时间及血浆凝固时间却无显著影响^[11]。

5 钙拮抗作用

Tet可拮抗钙离子对兔主动脉条的收缩作用。Tet能对抗由血小板激活因子(PAF)、

*Address: Cai Dehai, Armed Policeman Medical School, Tianjin

白三烯 (LTB₄) 和 A-23187 所引起的大鼠嗜中性粒细胞浆游离钙的升高^[12]。Tet 可抑制离体大鼠胸主动脉环的 I 相收缩 (胞内钙释放) 和 II 相收缩 (胞外钙内流)^[13], 抑制肥大细胞动员和利用内源性钙。Tet 对电位依赖性^[14]和受体操纵的钙通道均有阻断作用。因此, Tet 与维拉帕米 (verapamil) 一样, 是一个作用广泛的钙拮抗剂。有研究表明, Tet 对钙激活钾通道也有阻断作用^[15]。Tet 并不对抗异丙肾上腺素所致的冠脉条的松弛作用和兔心房张力提高、cAMP 增加, 表明它对 β 受体无阻断作用。

6 其它

在动物实验中, Tet 还有抗过敏作用, 是过敏介质的拮抗剂和阻释剂。Tet 对志贺氏杆菌和阿米巴原虫均有杀灭作用。Tet 亦可破坏某些肿瘤细胞的 DNA, 抑制 RNA 和蛋白质的合成^[16]。对辐射后 DNA 的合成和非预定合成均有明显的抑制作用, 具有放射增敏作用。减少细胞内羟自由基和氧自由基的生成^[17], 增加 SOD 的活性, 具有一定的抗衰老作用。Tet 对脑内 M-胆碱受体的亲和力很高, 也能增加 Na⁺-K⁺ATP 的活性^[18]。Tet 5~10mg/kg 可使家兔血糖升高, 而对大鼠血脂调理有不良影响, 它能刺激垂体-肾上腺系统, 使其功能亢进。Tet 作为抗原物质可激活淋巴结, 促进浆母细胞和浆细胞形成, 抑制免疫溶血现象。

7 不良反应和毒性作用

在常用量时, Tet 无毒性作用, 其它不良反应少而轻, 偶可引起色素沉着性药疹^[19]。Tet 的最小致死量: 蟾蜍前淋巴囊注射时为 1000~1200mg/kg, 小鼠腹腔注射为 700~800mg/kg, 家兔静注时为 40~42mg/kg, 猫为 40~45mg/kg。小鼠静注给药, LD₅₀ = 41.3 ± 6.8mg/kg。最近有报道, 家兔静注 Tet 15mg/kg, 10 分钟内死亡率为 88.9%, 小鼠静注给药, LD₅₀ 为 37.5 ± 3.6mg/kg^[20]。大剂量时出现中毒症状, 主要为震颤、共济失调、四肢瘫痪、肌紧张、呼吸抑制、便秘、呕吐及惊厥等, 主要致死原因是呼吸停止, 心脏受损。

综上所述, 粉防己碱具有钙通道阻断作用, 是一个钙离子拮抗剂。具有良好的降血压、抗心律失常作用; 它可能影响前列腺素的代谢、减少 TXA₂ 的形成, 这对心脑血管疾病的治疗具有重要意义。Tet 作为中药有效成分, 其研究前景广阔, 应用价值较高。

参 考 文 献

- 1 黄国平, 等. 安徽医科大学学报, 1991, 26(1): 65
- 2 黄国平, 等. 中国药理学通报, 1993, 9(1): 36
- 3 何凤慈, 等. 中国药理学报, 1989, 10(3): 249
- 4 高贤龙, 等. 中国药学通报, 1991, 7(4): 249
- 5 苗宁, 等. 中华麻醉学杂志, 1991, 11(1): 23
- 6 李定国, 等. 中华医学杂志, 1990, 70(7): 370
- 7 李国彰, 等. 北京中医学院学报, 1989, 12(4): 35
- 8 成建华, 等. 中国药理学通报, 1989, 5(3): 151
- 9 杜泽英, 等. 中国药理学报, 1993, 14(4): 325
- 10 袁秉祥, 等. 西北医药杂志, 1990, 12(4): 291
- 11 吴树勋, 等. 中国中药杂志, 1990, 15(4): 41
- 12 洪巨伦, 等. 中国药理学报, 1989, 10(6): 533
- 13 姚炜, 等. 中国药理学通报, 1991, 7(5): 357
- 14 鲁友明, 等. 中国药理学通报, 1991, 7(2): 141
- 15 王钢, 等. 中国药理学报, 1993, 14(2): 106
- 16 刘力生, 等. 中华肿瘤杂志, 1992, 2(2): 88
- 17 鲁纯素, 等. 北京医科大学学报, 1988, 20(6): 451
- 18 陈念航, 等. 中国药理学通报, 1993, 14(4): 321
- 19 杨国亮, 等. 中华皮肤科杂志, 1989, 21(1): 56
- 20 刘月盈, 等. 中国药学杂志, 1990, 25(1): 39

(1994-03-11 收稿)