

苦参碱类生物碱的研究进展及临床应用

上海第二医科大学附属仁济医院药剂科(200001) 李丹* 王平全 张楠森

摘要 苦参碱类生物碱广泛存在于苦参、苦豆子、广豆根等豆科植物中,是一组化学结构近似的生物碱,包括苦参碱、氧苦参碱、槐果碱、槐定碱等多种单体。本文综述这一类生物碱的成分分析、药理活性、临床应用及其药代动力学的研究。

关键词 苦参碱类生物碱 成分分析 药理活性 临床应用 药代动力学

苦参碱类生物碱是以苦参碱为代表的,化学结构相似的一类生物碱。它们广泛存在于豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait., 苦豆子 *S. alopecuroides* L. 及广豆根 *S. subprostrata* Chun et T. Chen 中,是这几种常用中草药的主要有效成分^[1]。随着分离提取技术的不断进步,近年来国内外在研究和使用的苦参碱类生物碱的过程中,进一步发现了其多方面的药理活性与临床功能,引起了人们广泛的重视和兴趣。本文就近年来苦参碱类生物碱的成分分析,药理活性及临床应用、药代动力学研究的进展作一综述。

1 成分分析

苦参碱类生物碱均具有以苦参碱为代表的骨架结构,即属于四环的喹啉啉类(quinolizidine),分子骨架可看作二个喹啉啉环的稠合体(如图)。

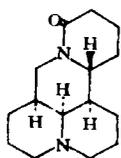


图 苦参碱的
化学结构式

这一类生物碱包括苦参碱(matrine)、氧苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、槐定碱(sophoridine)、槐醇碱(sophoranol)、槐胺碱(sophoramine)、氧槐果碱(oxysophocarpine)等^[1]。此外,国外学者还

报道尚存在 Δ^{13} -去氢槐定碱(Δ^{13} -dehydrosophoridine)、 Δ^7 -去氢槐胺碱(Δ^7 -dehy-

drosophoramine)、异槐胺碱(isosophoramine)及新槐胺碱(neosophoramine)等^[2]。上述的前4种生物碱在苦参、苦豆子、广豆根等植物中均有存在。

2 药理作用与临床应用

近年来已发现苦参碱类生物碱在中枢神经系统、心血管系统、抗病毒、抗炎、免疫及抗肿瘤等方面有重要的药理活性和应用前途。

2.1 对中枢神经系统的作用:研究较多的为氧苦参碱、苦参碱及槐果碱,发现它们具有镇静镇痛、解热降温等中枢抑制性作用^[3,4]。氧苦参碱与槐果碱均能明显抑制小鼠的自主活动,与水合氯醛等中枢抑制剂有协同作用,而对苯丙胺等中枢兴奋剂则具有拮抗作用,但是它们可易化土的宁惊厥效应。苦参碱、氧苦参碱和槐果碱对化学性刺激和热刺激所致小鼠痛反应均有明显抑制作用。实验证明,氧苦参碱与槐果碱能明显降低正常大鼠的体温。Cho 对于苦参碱的解热作用机制作了进一步研究^[5]。苦参碱 ip 或 po 均能抑制酵母菌致小鼠直肠升温作用,此作用不能被阿托品和羟甲丙基麦角酰胺所拮抗,但是可被多巴胺受体拮抗剂氟哌啶醇完全拮抗。观察到苦参碱和多巴胺均具有显著降温作用。因而推测苦参碱的解热功能除了对产热过程的直接作用外,还具有多巴胺能样活性。

2.2 对心血管系统的作用:大量实验研究表

* Address: Li Dan, The Affiliated Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai

明,苦参碱类多种生物碱在强心和抗心律失常功能方面具有显著而肯定的作用。苦参碱、氧苦参碱、槐果碱、槐定碱以及槐胺碱均能对抗乌头碱、哇巴因、氯仿-肾上腺素、氯化钡及冠脉结扎等诱发的动物实验性心律失常,且多为室性心律失常^[6~10];并且它们均呈剂量依赖性的正性肌力作用。实验证明,这几种生物碱都可显著增强离体豚鼠右心室乳头状肌的收缩力^[11]。

苦参碱可减慢正常大鼠的心率,延长P-R和Q-Tc间期。它可显著减慢离体大鼠右心房的自发频率,拮抗异丙肾上腺素的心律加快;也能对抗去甲肾上腺素诱发的离体大鼠左心室的收缩频率加快。说明苦参碱抗心律失常机理的多样性。它能明显减低异位节律性;存在某种机能性对抗 β -受体的作用,但与 β -受体阻断剂吲哚洛尔等不同^[6]。负性自律性、负性传导、负性频率可能是苦参碱抗心律失常的药理基础。氧苦参碱对离体家兔心房也有正性肌力作用,并减慢右心房自动节律^[7]。槐果碱主要对抗室性心律失常,其作用与心脏 β -受体无关,可能是通过对心脏的直接作用以及通过神经系统(特别是交感肾上腺素系统)对心脏的间接作用^[8]。槐定碱能显著延长豚鼠左心室肌的有效不应期(ERP),增大ERP/APD值。作用特点近似Ⅲ类抗心律失常药胺碘酮。对于犬冠脉结扎所致急性心肌梗死模型,槐定碱可显著缩小和减轻心肌坏死的范围与程度,还能改善缺血心肌的能量代谢;抑制冠脉结扎后血乳酸、丙酮酸、磷酸肌酸激酶(CPK)的升高,增加血浆中 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 比值^[9]。槐胺碱可显著提高犬正常和急性缺血心脏的心室纤颤阈值(VET),同时可使右心室ERP和Q-Tc间期明显延长,作用特点亦与Ⅲ类抗心律失常药类似^[10]。

苦参碱类生物碱作为潜在的强心药,它们一般同时都具有增强心肌收缩力,减慢心率和抗心律失常的有益作用。目前临床试用苦参碱和氧苦参碱,发现对室性早搏,频发性

早搏及阵发性心动过速效果较佳^[11]。说明苦参碱类生物碱在强心和抗心律失常方面有着广阔的前景。

2.3 抗病毒,抗炎作用:陈曙霞等发现苦参总碱(特别是其中的苦参碱)具有独特的抗柯萨基B组病毒(CVB)的显著作用。体内外实验均证实病毒性心肌炎模型小鼠经苦参碱治疗后存活期明显延长,有的完全治愈,心、肝组织无病变发生。其脾脏T淋巴细胞亚群及NK细胞活性亦改变。提示苦参总碱(特别是苦参碱成分)能抑制CVB繁殖,而且尚有免疫调节功能^[12]。目前,我院临床已试用苦参碱静脉滴注治疗病毒性心肌炎。此外,苦参碱还试用于治疗病毒性肝炎,其机制有待进一步研究。

苦参碱、氧苦参碱及槐果碱对巴豆油、角叉菜胶等多种致炎剂诱发的动物急性渗出性炎症均有明显的抗炎作用。其抗炎作用与垂体-肾上腺系统无关,可能是通过直接作用的方式^[13]。此外,氧苦参碱对豚鼠接触性皮炎实验模型具有明显的治疗作用,可显著降低细胞内水肿程度^[14]。国外学者的系列报道说明,苦参碱是一种新的有希望的抗眼炎药物,能够对抗晶状体蛋白诱发的家兔虹膜炎、睫状体炎。但是它不通过影响花生四烯酸链,而可能是一种全新的抗炎机制^[15]。临床上采用苦参碱制成阴道栓剂治疗慢性宫颈炎,有效率达95.96%,治愈率为49.78%,另外它对滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎等亦有一定的治疗作用^[16]。氧苦参碱iv或im治疗各型湿疹、皮炎,取得明显效果,有效率为84.4%^[14]。

2.4 抗肿瘤作用:苦参碱类生物碱对于多种实验性肿瘤均有抑制作用,且多为移植性实体瘤^[17,18]。它们对癌细胞有直接杀伤作用,电镜观察可见瘤细胞分裂相呈中等抑制,瘤细胞膜和细胞质有明显改变。并且它们具有毒性低、无抑制骨髓和机体免疫功能的优点。另有发现:苦参碱对P815肿瘤细胞亦有直接毒性作用,能降低P815细胞的³H-TdR掺

入值。这从机制上可能说明苦参碱是一种直接细胞代谢抑制剂^[17]。临床应用槐果碱治疗恶性葡萄胎,治愈率达87%,且副反应较少。另外试用槐定碱治疗恶性葡萄胎和绒毛膜上皮癌,亦取得良好效果^[18]。

2.5 对机体免疫功能的影响:苦参类生物碱对小鼠免疫功能皆有不同程度的抑制作用^[19]。它们都能显著抑制巨噬细胞(M ϕ)的吞噬功能;苦参碱还能降低M ϕ 抑制P815肿瘤细胞增殖效应,对M ϕ 有直接细胞毒性作用^[20]。这5种生物碱均能显著抑制抗体形成细胞的产生。苦参碱、槐定碱和槐胺碱能显著抑制抗体的生成。苦参碱、氧苦参碱和槐胺碱能显著抑制T细胞依赖的血清SRBC抗体反应。这些生物碱对T细胞介导的肿瘤免疫和血清溶菌酶活性也大多有抑制作用。

探讨它们的免疫机制发现,苦参碱对T细胞增殖及T_H细胞产生IL-2的能力均有明显的抑制作用,而0.1mg/ml苦参碱并不抑制细胞增殖。说明苦参碱为细胞毒性免疫抑制剂,适当剂量可暂时抑制T细胞而不明显杀伤细胞^[21]。以人扁桃体和小鼠脾脏淋巴

胞为材料,发现氧苦参碱可升高胞浆游离Ca²⁺水平;对PHA活化48h的扁桃体淋巴细胞的第二信使cAMP水平有降低作用。推测氧苦参碱可能作用于细胞膜,从而改变细胞内Ca²⁺和cAMP的水平,进而影响细胞功能,起到免疫抑制作用^[22]。

2.6 其它作用:苦参碱等镇咳平喘作用也有较多报道,临床应用治疗支气管哮喘及喘息型支气管炎等。苦参碱与氧苦参碱对放射线引起的家兔白细胞低下有防治作用。临床报道用其治疗白细胞减少症,总有效率为72.5%^[23]。苦参碱还能明显降低实验性高脂血症大鼠的血清甘油三酯,减轻肝脂肪变等。氧苦参碱对多种实验性肝损伤模型均有保护作用^[24]。

3 药代动力学研究

目前研究较多的是苦参碱与氧苦参碱,它们广泛的药理活性与临床应用促使药代动力学的进一步深入,其中作者对苦参碱已作到人体药代动力学水平,以期对此类生物碱更为有效合理的应用。各家报道数据见表。

表 苦参碱和氧苦参碱的药代动力学数据

药物	实验对象	给药途径及剂量 mg/kg	药动学参数					参考文献
			T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)	Vd (L/kg)	CL (ml/min·kg)	尿排泄(%)	
苦参碱	兔	iv 10	4.4	79.2	3.15	29.9		25
	兔	iv 10~30	2.53	73.89	0.53*	12.10		26
	兔	iv 60	4.69	131.3	0.63*	10.07		26
	兔	iv 40	1.37	76.58	2.61	23.59	12h 为 9.39	27
	大鼠	ig 40					48h 为 53.7	27
	健康人	iv 6	19.21	184.22	123.06	2.75	32h 为 52.75	28
氧苦参碱	兔	iv 25,50,100	5.8	29.6	1.94			29
	大鼠	iv 100	5.0	27.0	1.71	8.2		30

*中央室 Vc

4 展望

为了更好地开发和利用传统中草药苦参、苦豆子等,对其主要活性成分苦参碱类生物碱进行全面系统的研究将是十分必要的。近年来有关这一类生物碱的药理研究已取得很大进展,而临床应用基本上还处于试验

阶段,特别是它对心血管系统的作用、解热、抗病毒作用等更应作深入的研究和利用,这有待于医药两家的进一步密切合作。

参考文献

- 1 国家医药管理局中草药情报中心站编.植物药有效成分手册.北京:人民卫生出版社,1986.700
- 2 Ueno A, et al. Chem Pharm Bull, 1978, 26(6): 1832

艾叶的药理作用研究概况

广东省博罗制药厂研究所(516100) 梅全喜

摘要 综述了近年来艾 *Artemisia argyi* 叶的药理作用概况,表明艾叶有抗菌抗病毒、平喘镇咳祛痰、止血与抗凝血、抗过敏、镇静、免疫、护肝利胆及补体激活等作用。

关键词 艾叶 药理作用

艾叶为菊科植物艾 *Artemisia argyi* 的干燥叶,为中医临床常用药之一,药用历史颇久,最早记载见于《名医别录》。传统药性理论认为艾叶有理气血、逐寒湿、温经、止血、安胎作用,现代的实验研究表明艾叶具有许多新的药理作用,现将近年来艾叶的药理研究概况综述如下。

1 抗菌抗病毒作用

大量的药理研究表明艾叶水浸剂、艾叶烟熏和艾叶油有抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗支原体作用。

1.1 抗细菌作用:张维西^[1]较早研究了艾叶的体外抗菌试验,结果表明艾叶水煎液在体外对炭疽杆菌、 α 和 β 溶血链球菌、白喉杆菌、肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌等 10 种革

兰氏阳性嗜气菌皆有抗菌作用。李坡等^[2]报道了艾烟在培养皿中的抑菌试验和烧伤创面的抑菌试验,发现艾叶烟熏对一般常见化脓性细菌如绿脓杆菌、大肠杆菌、金葡球菌等有显著抑制作用,能使烧伤创面的菌落数显著减少。华东医院等单位^[3]报道将苍术艾叶香(含苍术 30%、艾叶 20%)点燃在体积为 0.066m³ 的小实验箱中,安放好已接种的细菌平皿进行杀菌和抑菌试验,结果发现烟熏 4h 能杀灭乙型溶血性链球菌 A 群、肺炎球菌、流感杆菌和金黄色葡萄球菌等,烟熏 8h 能杀灭绿脓杆菌,并能抑制枯草杆菌的生长。叶春枚等^[4]观察了艾烟熏的抑菌作用,发现艾烟熏 20min 后可抑制金葡球菌和乙型链球菌,熏 30min 可抑制大肠杆菌,熏 50min

Address: Mei Quanxi, Guangdong Provincial Institute of Boluo Pharmaceutical Factory, Boluo

- 3 袁惠南,等. 药物分析杂志,1986,(6):349
- 4 袁惠南,等. 中药通报,1987,12(4):45
- 5 Cho CH, et al. *Planta Med*, 1986, 52(5):343
- 6 张宝恒,等. 中国药理学报,1990,11(3):253
- 7 许青媛. 陕西新医药,1981,10(4):58
- 8 赵子彦,等. 中国药理学报,1983,4(3):173
- 9 章扬龙,等. 中国药理学报,1991,12(3):263
- 10 吴清华,等. 中国药理学报,1988,9(2):137
- 11 李锐松,等. 中国药理学报,1986,7(3):219
- 12 陈曙霞,等. 上海第二医科大学学报,1991,12(2):140
- 13 张宝恒,等. 全国第二届抗炎免疫药理学术会议论文集汇编. 山东泰安,1986. 151
- 14 陈学荣,等. 北京医科大学学报. 1990,22(5):372
- 15 Chang MS, et al. *Acta Pharmacol Sinica*, 1991, 12(2): 121
- 16 王学武,等. 中草药,1983,14(3):106
- 17 李先荣,等. 中西医结合杂志. 1982,2(1):42
- 18 李雪梅,等. 中国药理学报. 1987,8(2):153
- 19 黎雪如,等. 中草药,1987,18(5):22
- 20 尚红生,等. 北京医科大学学报,1986,18(2):127
- 21 谢大为,等. 中华微生物学和免疫学杂志,1985,5(1):8
- 22 王会贤,等. 中国免疫学杂志. 1993,9(5):315
- 23 吕兰熏. 陕西中医学院学报. 1987,10(3):36
- 24 张述禹,等. 中国药学杂志,1993,28(6):328
- 25 刘晓东,等. 南京药学院学报. 1986,17(4):309
- 26 祝经平,等. 中成药,1992,14(8):7
- 27 罗学娅,等. 贵阳医学院学报. 1991,18(2):180
- 28 王平全,等. 药学报,1994,29(5):326
- 29 黄圣凯,等. 中草药,1987,18(9):402
- 30 谢明智,等. 药学报,1981,16(7):481

(1995-06-12 收稿)