

青藤碱的研究概况

广州中医药大学中药与保健开发研究所(510407) 刘 强* 周莉玲 李 锐

摘 要 综述了青藤碱的化学、分析方法、药理及临床的研究概况,并探讨其进一步深入研究的目
标。

关键词 青藤碱 化学 药理 临床研究

青藤碱(sinomenine)是从中药青风藤 *Sinomenium scutum* Rehd. et Wils. 中提取的生物碱单体,药用多为其盐酸盐。青藤碱具有抗炎、免疫抑制、镇痛、降压、抗心律失常等药理作用,已有正清风痛宁片、盐酸青藤碱注射液、毛青藤总碱片等制剂应用于临床,治疗类风湿性关节炎等各种风湿病以及心律失常取得较好疗效。现综述青藤碱的化学、药理、临床的研究概况,供药学工作者参考。

1 化学研究

青藤碱的化学名为 morphinan-6-one, 7, 8-didehydro-4-hydroxy-3, 7-dimethoxy-17-methyl, (9 α , 13 α , 14 α)-, 其分子式为 C₁₉H₂₃NO₄, 分子量为 329. 38。从化学结构上看,它由氢菲核及乙胺桥组成,结构类似吗啡。为长丝状晶体, mp 161℃, 易溶于氯仿、丙酮、乙醚、乙醇和碱液中,微溶于水、乙醚和苯,较难溶于乙酸乙酯中,其盐酸溶液加三氯化铁呈草绿色。[α]_D²⁰ - 70°, (c, 1. 0, 乙醇), UV_{max}^{EtOH} 263 nm (log ϵ = 3. 79)。其盐酸盐为长针状晶体, mp 233℃, 易溶于水^[1]。

2 分析方法

2. 1 薄层扫描法:测定了复方青风藤片中青藤碱的含量,展开剂为甲苯-乙酸乙酯-甲醇-水(2 : 4 : 2 : 1)上层溶液,显色剂为稀碘化铋钾试液,于 λ_s = 510 nm, λ_R = 700 nm 处反射锯齿扫描,该法可靠,重现性好^[2];测定药材青风藤中青藤碱的含量,展开剂为苯-乙酸乙酯-二乙胺(7 : 2 : 1),于 λ_s = 263 nm, λ_R =

400 nm 处扫描,发现青藤碱在强光下不稳定^[3];测定了青藤碱的血药浓度,展开剂为氯仿-甲醇(19 : 2), λ_s = 265 nm, λ_R = 365 nm, 本法干扰性小,专属性好,可以达到临床血药浓度测定的要求^[4]。

2. 2 高效液相色谱法:测定了青藤碱在大鼠血浆和脑中的浓度,色谱柱为 Ubondapak C₁₈ 3. 9 cm × 30 cm, 流动相:A. 乙腈-甲醇 = 3 : 1; B. 0. 05 mol/L 甘氨酸-HCl 缓冲液 (pH 3. 0), A : B = 3 : 7^[5];用反相高效液相法测定了血浆中青藤碱的含量,色谱条件:仪器为 Varian 5000 液相色谱仪,色谱柱为 ODS C₁₈, 流动相为乙腈-0. 01 mol/L 磷酸二氢钾(55 : 45), 检测波长为 263 nm^[6]。亦用该法测定了青藤碱的血药浓度^[7]。

3 药理研究

3. 1 抗炎及免疫抑制作用:青藤碱对大鼠甲醛性、蛋清性关节炎有抑制作用,使肾上腺抗坏血酸含量明显降低,对戊巴比妥钠麻醉大鼠肾上腺抗坏血酸含量降低不明显,对切除双侧肾上腺或垂体的大鼠,蛋清性抗炎作用消失,表明青藤碱的抗炎作用与垂体-肾上腺系统有关^[8]。腹腔注射青藤碱可抑制由角叉菜胶诱发的大鼠足肿胀,显著降低大鼠足趾炎症渗出液中的 PGE 含量,提示青藤碱抑制炎症局部 PGE 的合成可能是其镇痛和抗炎的作用机制之一^[9]。青藤碱可引起小鼠胸腺及脾脏重量减轻,对小鼠抗羊红细胞抗体产

* Address: Liu Qiang, Institute of Chinese Drug and Health-care Development, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Guangzhou

生及对羊红细胞诱导的 DTH(迟发性过敏反应)均有明显的抑制作用,并可延长小鼠同种异体移植心肌的存活时间。在体外,青藤碱对小鼠脾细胞的增殖反应也呈较强抑制作用^[19]。青藤碱 ip 和 im 25、50、100 mg/kg 明显地降低小鼠炭廓清率和脾脏及胸腺的重量,并显著抑制小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能及引起血浆中 cGMP/cAMP 比值的下降^[11]。对以溶血素反应为指标的体液免疫和以心脏植入及肿瘤相伴免疫为指标的细胞免疫亦有明显的抑制作用。青藤碱体外试验可防止补体激活引起的嗜中性细胞的聚集,半数抑制聚集量为 0.76 mg/mL (1.9 mmol/L)^[12]。

3.2 对心血管系统的作用:青藤碱全面影响心脏功能,并有明显的抗心律失常作用^[13]。动物实验证明青藤碱能对抗由多种药物诱发心律失常的发生率和缩短心律失常的持续时间^[14]。青藤碱对心功能的影响和抗心律失常的机理尚不十分清楚^[15]。

3.3 对神经系统的作用:实验表明青藤碱有镇痛作用,部位在中枢^[16],有耐受性,但与吗啡之间无交叉耐受现象。青藤碱对小鼠、豚鼠二氧化硫引咳法和麻醉猫刺激喉上神经引咳法均有镇咳作用^[17]。青藤碱可减少小鼠自发活动,或延长环己巴比妥钠的睡眠作用,对电刺激引起小鼠“激活”反应有抑制作用。青藤碱略有催吐作用,对注射去水吗啡引起的呕吐无影响,能降低士的宁的惊厥阈,但对戊四唑引起的惊厥阈无明显影响。青藤碱能使大鼠体温下降^[18]。对小鼠运动性防御条件反射有作用^[19]。青藤碱对神经节动作电位具有浓度依赖性抑制作用,其 ID₅₀ 为 1.2 mmol/L;对节前纤维的兴奋和传导无明显影响,其抑制神经节动作电位的作用在高 Ca²⁺ 溶液中减弱,在无 Ca²⁺ 溶液中得到加强。新斯的明可以拮抗青藤碱的作用^[20]。

3.4 对平滑肌的作用:青藤碱可抑制兔肠的收缩,对毛果芸香碱、组胺、乙酰胆碱引起的肠管收缩有对抗作用。青藤碱可使麻醉犬在

位小肠张力上升,收缩振幅加大,这种兴奋作用可被苯海拉明完全阻断,阿托品完全或部分阻断^[21]。

3.5 释放组胺作用:青藤碱是目前所知的植物中最强的组胺释放剂之一,离体试验发现青藤碱对豚鼠大动脉、气管、横膈膜、心脏、子宫、皮肤、胃等组织,均能使之释放组胺^[22]。用大鼠腹腔中分离出的肥大细胞悬液加入青藤碱,可使肥大细胞 90% 脱颗粒^[23]。

3.6 毒性研究:青藤碱对小鼠 ip、sc、ig 的 LD₅₀ 分别为 285±29、535±4.19 和 580±51 mg/kg。大鼠一次口服 694 mg/kg 无不良反应^[24]。犬及猴分别 po 45 及 95 mg/kg,有显著镇静作用及胃肠道反应,iv 5~13.5 mg/kg 立即出现高度衰弱,血压下降,心率加速,呼吸困难等症状。青藤碱 sc 45 d 内剂量从 5 mg/kg 递增至 80 mg/kg,对猴未有戒断症状,说明无成瘾性,但对镇痛作用有耐受性^[25]。

4 临床研究

4.1 治疗类风湿性关节炎:青藤碱治疗类风湿性关节炎疗效较为确切,总有效率为 85% 左右,起效时间为 2~3 周,约 1 个月后有明显好转,患者手及下肢功能、关节晨僵时间、关节疼数、血沉及类风湿因子等改进均较显著,但伴有皮疹、胃肠道反应等副作用,主要的给药途径有口服、肌肉注射、穴位注射、离子导入等^[26~28]。

4.2 治疗心律失常:用青藤碱片治疗各种心律失常患者 60 例,初始剂量为 20~40 mg/d,逐渐增至 60~80 mg/d,疗程 2 周,同时配服扑尔敏,结果有效率为 78%,显效率为 11.7%,60 例中室性心律失常 48 例,15 例有效(30.6%),房性心律失常 12 例,1 例有效。青藤碱尤适用于器质性心脏病所致心律失常的治疗^[29]。

5 结语

5.1 青藤碱的抗炎免疫作用是其治疗类风湿病的药理学基础。青藤碱治疗类风湿性关节炎的疗效也在临床上得到证实,副作用小,

耐受性小,较其它抗风湿西药及中药雷公藤制剂(具致突变作用)具有某些优点,有较大的研究与开发应用潜力。

5.2 青藤碱能有效拮抗各种实验因素诱发的心律失常,是一种较有前途的抗心律失常药。青藤碱能选择性阻断Ca通道,和Ⅳ类抗心律失常药维拉帕米(verapamil)相似,但它的生物利用度是维拉帕米的4倍,安全范围也大。

5.3 目前青藤碱应用于临床尚未取得较理想的疗效,尤其是在治疗心律失常方面,故应进一步深入研究药动学的特点,在药动学有关参数的指导下合理用药。从药剂学的角度看,青藤碱的生物半衰期较短,且有释放组胺而致皮疹等副作用,对光、热不稳定,易分解,因而有必要进行药剂学研究以弥补上述缺陷。通过合适的方法改变青藤碱原料的刺激性和不稳定性,采用适宜的剂型使青藤碱的血药浓度维持在稳态有效浓度是青藤碱药剂学研究的目标。

近年来发展较快的透皮给药治疗系统(Transdermal Therapeutic System, TTS),其优点为可以不经肝脏首过效应和胃肠道的破坏,提供可预定的和较长的作用时间,维持血药浓度在治疗水平,降低毒副作用,提高治疗效能,减少给药次数,可以及时移去药源,患者自己用药,给药方便,是第三代制剂研究的中心热点之一。国内对TTS的研究也取得了一定的进展,如硝酸甘油贴片、东莨菪

碱贴片、雌二醇贴片等,并有了一定的销售市场。如将青藤碱经过适宜方法改善其不稳定性 and 刺激性后制成TTS制剂,则可更广泛地应用于类风湿病及心律失常的治疗。

参考文献

- 1 朱任宏,等.化学学报,1964,30(3):265
- 2 王隶书,等.中成药,1996,18(7):10
- 3 李安娟,等.中药通报,1987,12(6):12
- 4 林宁,等.中药材,1988,19(8):8
- 5 刘启德,等.中药新药与临床药理,1995,6(1):23
- 6 杨广德,等.中国药学杂志,1993,28(3):152
- 7 罗顺德,等.中国中药杂志,1992,17(7):424
- 8 王耐勤,等.药学学报,1965,12(8):487
- 9 霍海如,等.西安医科大学学报,1989,10(4):346
- 10 李嗣英,等.中草药,1992,23(2):81
- 11 彭慧敏,等.中国药理学报,1988,9(4):377
- 12 李峰,等.中国病理生理学杂志,1990,6(1):19
- 13 周金黄,等主编.中药药理与临床研究进展.第二册.北京:中国科学技术出版社,1993.66
- 14 孙芳云,等.西安医科大学学报,1990,11(4):324
- 15 李朝兴,等.西安医科大学学报,1987,18(1):41
- 16 许绍芬,等.上海第一医学院学报,1965,3(4):357
- 17 冯高阔.上海第一医学院学报,1965,3(4):365
- 18 冯经义,等.药学学报,1965,12(2):81
- 19 李凤源,等.中国药理学通报,1989,5(1):33
- 20 霍海如,等.中国药理学通报,1988,4(3):168
- 21 冯经义,等.药学学报,1965,12(8):487
- 22 上村之雄.药学雜誌,1957,53(2):680
- 23 山崎英正,他.日本薬理学雜誌,1966,62(3):160
- 24 傅绍萱,等.药学通报,1963,10(11):673
- 25 傅绍萱,等.药学通报,1979,14(5):199
- 26 柯小英,等.北京医学,1986,8(3):18
- 27 史甫敏,等.新医学,1986,17(6):292
- 28 周瑞求,等.中成药,1996,18(5):10
- 29 郭映春,等.西安医科大学学报,1988,9(2):133

(1996-06-03 收稿)

1996-09-08 修回)

《全国中草药汇编》(修订版)等已经出版

本书由谢宗万主编,共3册(两册文字,一册中草药彩色照片图集,共1000余张),收载中草药4000余种,并附墨线图3000幅,每种中草药均按序号,正名,别名,来源,形态特征(或药材性状),生境分布,栽培(或饲养)要点,采集加工,炮制,化学成分,药理作用,性味功能,主治用法,附方,制剂及附注等项顺序编写,书后有中文索引,拉丁学名索引等。(修订版)对品种学名,化学成分,药理作用和附注作了重点修改,文献资料截止到1993年7月,反映了90年代先进水平,邮购价532元。另有《中国药材学》(徐国钧主编),邮购价552元;《中药辞海》(4册4万条目),邮购价1100元。邮购地址:北京百万庄路24号中国报道社北京书刊发行部 张继霞收,邮编:100037,开户行:招商银行展览路办事处,帐号:0912036610001,户名:中国报道社北京书刊发行部,电话:(010)68326644-2123。