

参考文献

- 1 叶春园,等. CN,1039704A,1998
- 2 Feng Shixing CN,1056692,1991
- 3 Ramawamy S R. US,5,260,437,1993
- 4 陈友仁. CN,1067894A,1993
- 5 桑茂才. CN,2136244Y,1993
- 6 Ye C Y. CN,080,290,1993
- 7 毛小源. CN,2169979,1994
- 8 Bochorishrili E D, *et al.* Soobsheh Akad Nauk Gruz SSR,1968,51(1):121
- 9 Mitchell R H, *et al.* J Chem Educ,1974,51(1):69
- 10 仓公敖. CN,1051481A,1989
- 11 石天齐. CN,1051481A,1989
- 12 成锦遥. CN,1067894A,1993
- 13 Tetsuo. Kagaku to Kyoiku,1994,42(5):367
- 14 李沿飞,等. CN,1082332A,1994
- 15 葛宜幸,等. CN,1097757A,1995
- 16 大须博文,等. Nippon Nogeikagaku Kaishi,1990,64(1):35
- 17 Kazz Saul Norman. EP,0,076,620A2,1982
- 18 Vitzhum O, *et al.* Ger P 2,127,642
- 19 Vitzhum O, *et al.* BP 1,333,362
- 20 柯昌强,等. 中国茶叶,1996,(2):36
- 21 冯耀声. 科技通报,1994,10(1):33
- 22 冯耀声,等. 浙江化工,1995,26(4):10

(1999-01-04 收稿)

粉防己碱制剂研究进展

华西医科大学药学院(成都 610041) 李凤前* 陆 彬

摘 要 综述了粉防己碱的口服片剂、注射剂、气雾剂、软胶囊剂及其脂质体、微球等新型给药系统的研究进展和概况,比较了各种剂型的优劣,为该药新剂型的开发和研究提供参考。

关键词 粉防己碱 给药系统 制剂

粉防己碱(tetrandrine, Tet)是从粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥块根中提取的一种双苄基异喹啉生物碱。研究表明 Tet 具有消炎、镇痛、降血糖、抗肿瘤、抗矽肺、降血压、抗心率失常等广泛的药理作用^[1]。近年来出现了 Tet 的口服片剂、注射剂、气雾剂、软胶囊剂等普通剂型。为了使 Tet 更合理地应用于临床,采用药剂学的手段将其制成脂质体、微球等新型给药系统(drug delivery system, DDS)的研究也不断出现,现综述如下:

1 口服片剂

Tet 已由浙江金华制药厂提取、纯化,并制成了糖衣片^[2],作为抗风湿、抗矽肺及抗肺癌增效药而广泛应用于临床。近期临床研究^[3]表明,口服 Tet 片剂 200 mg,每天 3 次,短期内可降低肺动脉高压,改善肺动脉血气及右心室功能,同时对心率和正常体动脉压无明显影响,且副作用极小,提示 Tet 可望成

为治疗肺动脉高压的理想药物。

2 注射剂

Tet 作为生物碱,可与稀盐酸成盐而具有良好的水溶性。将 Tet 溶于适量稀盐酸,以 0.1% 的焦亚硫酸钠为抗氧剂,0.03% 的乙二胺四醋酸二钠为金属离子络合剂,加入适量氯化钠调节渗透压可制成 Tet 的注射剂^[2]。

Tet 制成注射剂可快速产生药理作用,但必须考虑其安全性。小鼠尾静脉注射 Tet 的 LD₅₀ 为 (37.5 ± 3.6) mg/kg,若按人和动物体表面积折算等效剂量比率来计算,临床应用 Tet 静脉注射降压的剂量为每次 180 mg (体重 50 kg),对家兔降压的有效剂量约为 10 mg/kg,与引起中毒的剂量 (15 mg/kg) 之间的范围较窄,有效剂量约为中毒剂量的 66%^[4]。这提示临床应用 Tet 静脉注射给药,应注意控制其剂量范围。家兔对 Tet 的耐受性可能较低,Tet 静脉给药的安全性值得再评价,应考虑将其进行剂型改造以降低

* Address: Li Fengqian, College of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu

李凤前 男,1992年毕业于上海第二军医大学,1995年于华西医科大学攻读药剂学硕士学位,导师为药剂学专家陆彬教授,1997年提前攻读博士学位,导师陆彬教授,研究方向:药物新型给药系统。

毒性。

3 气雾剂

药理试验证实, Tet 具有广泛的抗过敏作用^[5]。为进一步证实其临床效果, 减少其毒副作用, 有人^[6]以 0.2% Tet 溶液, 加入适量的抛射剂制成了气雾剂, 用于治疗支气管哮喘和喘息型慢性支气管炎。发现其疗效与愈喘气雾剂(含盐酸异丙肾上腺素和愈创木酚甘油醚)相近, 而明显优于空白气雾剂对照组, 且无异味, 无明显的副作用, 不引起心悸、心率失常。但由于患者使用气雾剂的熟练程度不同, 以及气雾剂本身的一些质量问题, 均将影响药液在呼吸道内的分布, 从而影响其疗效。因此尚需进一步研究 Tet 的其它给药方式和 DDS。

4 软胶囊剂

主要有效成分为 Tet 的止痛水是传统的中成药, 收载于 1993 年版部颁标准的《中药成方制剂》第二册中, 该止痛水镇痛效果很好, 但剂型古老, 服用不便。若将其制成软胶囊剂, 既保留了原处方中药物的功效, 又克服了传统剂型的不足。因此有人^[7]将其改制成软胶囊剂, 并采用薄层扫描法(外标一点法定量)测定 Tet 的含量, 以控制止痛水软胶囊剂产品的质量。

5 脂质体(Liposome)

脂质体能将药物包裹起来, 通过细胞的内吞、融合、吸附和脂质交换等作用, 使药物以最小的剂量、最小的毒性而发挥最大的疗效^[8]。

Tet 用于治疗矽肺, 疗效确切, 起效快, 但需长期给药, 对组织细胞毒性较大^[9~11], 因而限制了临床的应用。有人^[12]以卵磷脂、吐温-80、无水乙醇各适量于 100℃ 水浴溶解后, 与加热熔融的胆固醇、油酸混合, 然后加入 60℃ 水浴的 Tet 溶液, 研磨成糊状, 经高速搅拌机高速搅拌制得 Tet 多相脂质体。经超速离心后测得包封率为 78.2%。脂质体包裹的 Tet 对大鼠肺泡巨噬细胞的毒副作用研究表明, Tet 对细胞吞噬功能的影响得到了

改善, 使细胞对酵母的吸附率明显增加, 削弱了 Tet 对细胞内环境渗透压的干扰, 并减弱了 Tet 对细胞骨架修饰调控能力的损伤。Tet 脂质体在保留 Tet 抗矽肺疗效的同时, 明显降低对组织的细胞毒性作用。

6 微球(囊)

6.1 白蛋白微球: 牛血清白蛋白以其良好的生物相容性、可生物降解性等优点而作为药物微囊化材料被广泛使用^[13]。Zeng 等^[14]以牛血清白蛋白为囊材, 采用乳化聚合法, 经快速搅拌和加热固化制得 Tet 白蛋白微球, 平均粒径为 $(4.41 \pm 0.45) \mu\text{m}$, 载药量为 12.02%。模拟体内呼吸道沉积部位的体外沉积试验表明, $3.8 \sim 5.0 \mu\text{m}$ 的微球易于沉积于双级液体碰撞取样器(twin-stage liquid impinger)的底部, 说明可达肺泡。将 Tet 的白蛋白微球经呼吸道吸入给药, 可减少 Tet 在其它器官中的分布, 且随着白蛋白的降解, 微球缓慢释药, 从而降低 Tet 对肝细胞的毒性, 提高疗效, 减少给药次数。

微球($7 \sim 28 \mu\text{m}$)采用静脉注射给药, 肺部毛细血管床的机械滤阻作用使得微球滞留于肺部, 可望达到肺靶向给药的目的。Zeng 等^[15]采用中心多点等距设计的统计方法考察了白蛋白、Tet 浓度及溶液的 pH 等工艺条件对微球粒径及载药量的影响, 制得平均粒径为 $11.65 \mu\text{m}$ 、载药量为 11.3% 的 Tet 白蛋白微球, 可望达到肺靶向治疗的目的。

6.2 明胶-羧甲基纤维素钠微囊: 现代医学研究证实 Tet 具有明显的抗癌作用, 但对 KB 细胞、HeLa S₃ 细胞有明显的毒性^[16]。为了降低 Tet 的毒性, 使其配合其它放、化疗方法治疗多种类型的白血病, 提高 Tet 的抗癌作用。有人^[17]以明胶、羧甲基纤维素钠为囊材, 制得 Tet 微囊, 以氯仿回流法提取微囊得 Tet, 并采用双波长薄层扫描法测定其含量, 以对制得的微囊进行质量控制。

7 结语

为了降低药物的毒性, 更好地发挥药物的治疗作用, 因此缓(控)释制剂、靶向制剂等

DDS 的开发和研究已成为药剂学研究的热门领域。作为中药有效成分的 Tet 已制成了片剂、注射剂、气雾剂、软胶囊剂而被广泛应用。通过药剂学的手段改变其剂型,制成适宜临床的 DDS 的研究也在开展。Tet 的药理作用广泛,适宜于多种疾病的治疗,为克服 Tet 本身的毒性,提高其疗效,有待于针对其治疗目的而深入进行新剂型的研究。

参考文献

- 1 万江华. 中国医院药杂志,1995,15(5):222
- 2 浙江省卫生厅药品标准编委会. 浙江省药品标准. 杭州:浙江科学技术出版社,1993:383
- 3 王秋月,等. 中国医科大学学报,1996,25(3):260
- 4 刘月盈,等. 中国医院药杂志,1990,10(5):204

- 5 芊如廉,等. 中草药,1984,15(6):262
- 6 虞小霞,等. 浙江中医杂志,1992,27(3):98
- 7 倪 龙,等. 中草药,1994,25(5):245
- 8 陆 彬主编. 药物新技术与新剂型. 北京:人民卫生出版社,1997:107
- 9 陈宁蒙,等. 卫生研究,1986,15(6):7
- 10 洪巨伦,等. 中国药理学报,1989,10(6):533
- 11 Li T L, et al. Ecotoxicol Environ Saf,1986,6:528
- 12 扬赛丽,等. 中草药,1995,26(9):470
- 13 Ashady R. J Contr Rel,1990,14:111
- 14 Zeng X M, et al. Int J Pharm,1994,109:135
- 15 Zeng X M, et al. Eur J Pharm Sci,1995,3(2):87
- 16 阴 健,等主编. 中药现代研究与临床应用(第一册). 北京:学苑出版社,1993:322
- 17 谭桂山,等. 中国药杂志,1997,32(7):424

(1998-09-02 收稿)

竹黄的研究概况

济南军区总医院(济南 250031) 王景祥*

摘 要 综述了竹黄的化学成分、药理作用、毒理和临床应用等研究,为全面评价竹黄的药用价值提供依据。

关键词 竹黄 竹红菌素 化学成分 药理作用 临床应用

竹黄 *Shiraia bambusicola* Henn. 又名竹花、赤团子、竹赤团子等^[1],为肉座菌科真菌竹黄的子座。生于竹杆上,分布于四川、安徽、江苏、浙江和福建等地。民间用于治疗中风、小儿惊风、胃气痛^[2]、风湿性关节炎、跌打损伤和气管炎等症。

近年来,国内外学者对竹黄的药用价值比较重视,并进行了初步研究,从中分出 10 余种化学成分,已经鉴定的除常见的化合物如甘露醇、硬脂酸等外,还有甾醌类衍生物,如竹红菌甲素、乙素和丙素等。这类新型的光敏性物质,经药理实验和临床应用,显示了较强的生物活性和药理作用。

为全面评价竹黄的药用价值,笔者就竹黄的化学成分、药理作用及临床应用等方面

作一简要综述。

1 化学成分

竹黄中含有多种单体化合物,从福建仙游县出产的竹黄中,经醇提、硅胶柱层析分离,得到 10 种结晶,已鉴定了其中 4 种,分别为甘露醇、硬脂酸、竹红菌甲素(hypocrelline A, HA)、竹红菌乙素(HB)^[3,4]和丙素^[5],还得到了头孢素和硬脂酸乙酯^[6]。

2 药理学研究

2.1 镇痛作用:采用热板法和扭体法对小鼠进行镇痛试验,热板法中,给药组 ig HB 100 mg/kg,对照组 ig 消炎痛 10 mg/kg,结果 HB 和消炎痛都有显著的提高小鼠热板法痛阈的作用($P < 0.01$),且 HB 提高痛阈的作用强度明显优于消炎痛组。扭体法中,给药组

* Address: Wang Jingxiang, The General Hospital of Jinan Military Area, Jinan

王景祥 大学毕业,现任济南军区总医院药理科主任、主任药师、全军临床药理基地负责人。曾获国家中医药基础研究二等奖 1 项,军队科技进步二等奖 2 项,三等奖 9 项,发表学术论文 50 余篇,主编、参加编写著作 4 部,1992 年享受国家特殊津贴。