

生物活性的有效成分尚未搞得很清楚。而在药理作用方面,锁阳所具有的滋补、强壮、抗衰老等机制仍需加强研究

参考文献

- 1 江苏新医学院编. 中药大辞典. 下册. 上海: 上海人民出版社, 1997 2395
- 2 马毓泉主编. 内蒙古植物志. 第三卷. 第二版. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1989 583
- 3 卫生部药品生物制品鉴定所编. 中国民族药志. 北京: 人民卫生出版社, 1984 531
- 4 苏格尔, 等. 内蒙古大学学报 (自然科学版), 1993, 24(3): 324
- 5 柴田浩树. 国外医学 中医中药分册, 1989, 11(6): 36
- 6 张思巨, 等. 中国中药杂志, 1990, 15(2): 40
- 7 张思巨, 等. 中国药学杂志, 1991, 26(1): 649
- 8 马超美, 等. 药学报, 1993, 28(2): 152
- 9 张百舜, 等. 中药材, 1991, 14(9): 36
- 10 Zhang Zhengzhong, *et al.* Phytochemistry, 1996, 41(3): 975
- 11 Shin M, *et al.* Chem Pharm Bull, 1978, 26 1936
- 12 赵小红, 等. 中药材, 1994, 17(11): 32
- 13 李小青, 等. 中国药学会第二届全国会员代表大会论文摘要集. 第二卷. 北京: 人民卫生出版社, 1996 9
- 14 Rouppertk. CA, 1943, 37 2043
- 15 俞腾飞, 等. 内蒙古药学, 1991, 10(2): 75
- 16 Lushapa O V, *et al.* CA, 1970, 73 63181 n
- 17 俞腾飞, 等. 内蒙古医学杂志, 1992, 58(增): 4
- 18 张百舜, 等. 中药材, 1993, 16(10): 32
- 19 俞腾飞, 等. 中国中药杂志, 1994, 19(4): 244
- 20 刘益新, 等. 中国医药学报, 1994, 9(1): 49
- 21 石刚刚, 等. 中国医药学报, 1980, 4(3): 27
- 22 张百舜, 等. 西北药学杂志, 1989, 4(1): 6
- 23 刘仁幼, 等. 湖南中医学院学报, 1985, 5(4): 56
- 24 那生桑, 等. 北京中医药大学学报, 1994, 17(6): 32
- 25 Ono K, *et al.* Chem Pharm Bull, 1989, 37(7): 1810

(1999-02-02 收稿)

甲基莲心碱心血管药理作用的研究进展

深圳海王医药集团有限公司研究发展部 (518054) 王 兵*

摘 要 甲基莲心碱是一种双苄基异喹啉类生物碱, 具有抗心律失常、降血压、保护心肌缺血-再灌注损伤、抗血小板聚集等广泛的心血管药理作用。概述了甲基莲心碱对心血管系统的药理作用及作用机制。

关键词 甲基莲心碱 心血管系统 药理作用

甲基莲心碱 (neferine, Nef) 是从睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn 成熟种子的绿色胚芽中提取出的一种双苄基异喹啉类生物碱 (分子式 $C_{38}H_{44}N_2O_6$)。近年来发现 Nef 对心血管系统具有多种作用。笔者拟从以下几个方面对其心血管药理作用作一综述。

1 抗心律失常作用及对心肌电生理特性的影响

Nef 能引起麻醉大鼠窦性心动过缓、P 波消失, 延长 P-R 和 Q-Tc 间期, 提示它能抑制窦房结慢反应细胞的自律性及延缓房室传导。静注 Nef 能对抗乌头碱 (Aco) 诱发大鼠心律失常, 推迟哇巴因 (Oua) 所致豚鼠心室纤颤 (VF) 和心脏停搏的出现时间及提高 Oua 的用量。Nef 能缩短氯仿-肾上腺素诱发家兔心律失常的持续时间^[1]。用相同剂量的 Nef 与奎尼丁在多种实验性心律失常作用的比较发现, Nef 静注能对抗肾上腺素致家兔心律失常作用, 提高家兔电刺激致室颤阈值 (VFT), 效果与奎尼丁相近; 对 Aco 致大鼠心律失常作用与 Oua 致豚鼠心律失常作用, 以及对结扎大鼠冠脉复灌引起的心律失常, Nef 的拮抗作用似强于奎尼丁。对电刺激丘脑下区

诱发心律失常作用, 静注 Nef 5 mg/kg 或奎尼丁均有显著的预防作用, 用 1/10 静注剂量 (0.5 mg/kg) 侧脑室注射 (icv), Nef 有效, 奎尼丁则无效^[2]。奎尼丁的 LD₅₀ 是 Nef 的 2 倍多, 说明 Nef 的毒性比奎尼丁大 1 倍多, 然而从 ED₅₀ 来看, Nef 仅为奎尼丁的 1/6, 说明 Nef 的安全度比奎尼丁大。在与普鲁卡因酰胺 (PA) 的比较研究中发现, Nef 和 PA 有相似的心电生理及抗心律失常作用^[3]。

Nef 对 Aco 致大鼠心律失常作用的显著拮抗作用及提高家兔电致 VFT 的作用和奎尼丁相似; 肾上腺素致心律失常与激动肾上腺素受体促进受体依赖性 Ca^{2+} 内流, 导致心肌细胞 Ca^{2+} 过负荷有关; 冠脉结扎复灌引起的心律失常亦是由于心肌细胞内 Ca^{2+} 蓄积增多所致。Nef 对这些心律失常的拮抗作用表明 Nef 对心肌细胞 Na^{+} 、 Ca^{2+} 转运的抑制效应^[2]。Nef 和奎尼丁静注对电刺激中枢引起心律失常有显著的预防作用, 其机制与抗肾上腺素致心律失常作用相似, 但 Nef icv 亦有显著抑制电刺激中枢致心律失常作用, 而奎尼丁无此作用, 说明 Nef 具有中枢性抗心律失常作用^[2]。

* Address: Wang Bing, Develop Dept., Neptunus Pharmaceutical Group Co. LTD, Shenzhen

王 兵, 男, 25 岁。1996 年就读于中山大学药理学系生理学专业硕士, 1999 年毕业到深圳海王医药集团有限公司研究发展部工作, 主要从事新药的研究开发工作。已发表论文数篇。

Nef对哺乳动物心肌电-机械活动的影响与奎尼丁相似,能非特异性地抑制心肌 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 跨膜转运,使心肌兴奋性和传导性降低。Nef 1~10 mg/kg 静注能剂量依赖性地抑制麻醉猫单相动作电位幅度,延长单相动作电位时程,同时使左室压力(LVP)和压力变化量大速率 dp/dt 降低,窦性心动周期(SCL)延长,并使心脏的收缩性受到抑制。Nef对离体兔心乳头肌能明显抑制收缩性及肾上腺素诱发的自律性,延长 ERP,降低兴奋性^[4]。在离体兔左心房,Nef能明显抑制其正阶梯现象和静息后增强效应,用较高浓度 Nef (0.3 mmol/L,抑制肌力80%以上)与同浓度钙拮抗剂异博定比较发现,Nef能显著抑制正阶梯现象和静息后增加效应,但不能象异博定那样使正阶梯现象翻转,而且 Nef对静息后增加效应的抑制强于异博定,说明 Nef并非特异性钙拮抗剂。静息后增强效应主要依赖细胞内贮 Ca^{2+} 的释放,Nef对此效应的抑制似主要与影响细胞内贮 Ca^{2+} 的释放有关^[5]。Nef能显著抑制兔窦房结细胞跨膜电位 0相幅度(APA)、最大上升速率($V_{\max}$)和 4相除极速度(SP_4),延长 APD₅₀和 SCL^[6]。Nef静注能明显延长兔窦房结传导时间和校正窦房结恢复时间,增大窦房结恢复指数,表明 Nef对窦房结功能有显著抑制作用^[7]。Nef能使培养心肌细胞 APA, $V_{\max}$ 和 MDP显著抑制,APD₅₀和 SCL明显延长^[6]。Nef尚能浓度依赖性地使仔猪浦肯野氏纤维跨膜电位 $V_{\max}$ 抑制,ERP明显延长,ERP/APD₉₀比值增大,APA降低。表明 Nef对心肌跨膜 Na^+ 内流及 K^+ 外流均有抑制作用,Nef的这些作用与奎尼丁相似^[8]。Nef恒速静注能剂量依赖性地延长兔希氏束电图 A-V 和 H-V 间期,增宽 V 波,使心电图 P-R 间期延长,表明 Nef对心脏房室、希氏束-浦氏纤维-心室肌的传导均有显著的抑制作用^[7]。此外,Nef和奎尼丁均可抑制蟾蜍坐骨神经 APA且作用强度相近,Nef对大鼠心电图的影响亦与奎尼丁相似。以上结果为将 Nef归为 Ia类抗心律失常药物进一步提供了佐证。其抗心律失常的机制与奎尼丁或普鲁卡因酰胺相似。

2 降血压作用

Nef在较大剂量(6 mg/kg) iv 后,对正常血压、醋酸去氧皮质酮(DOCA)盐型高血压和肾性高血压大鼠都有降压效应,同时伴有 LVSP, $\pm(dp/dt)_{\max}$ 的降低;在较小剂量(2 mg/kg)时,Nef明显降低大鼠的血压,对其它各项血流动力学指标则无明显影响。提示 Nef降低血压与对心脏收缩性能的影响关

系不大。Nef降低舒张压的作用明显大于收缩压。在猫后肢血管灌流实验中,使用无外周降压效应的小剂量 Nef 0.6 mg/kg 能明显降低后肢血管阻力^[9]。

Nef对自发性高血压大鼠有明显降压作用,ig 给药降压作用可维持 3 h 以上,对正常血压大鼠的降压作用维持时间较短。Nef对 α_1 肾上腺素受体有阻断及较弱的钙拮抗作用。这在 Nef的降压作用中可能具有意义^[10]。

Nef可能没有中枢降压作用,其降压作用并非通过阻断植物神经节所致^[10]。Nef和粉防己碱相似,可能均通过直接扩张血管平滑肌的作用,而产生持久降压的效应^[11]。

叶少剑等用机械磨擦法去血管内皮,观察到在有、无内皮情况下,Nef的扩血管作用相反,提示该作用无内皮依赖性,从而进一步证实了其作用部位是在血管平滑肌,推测其对血管平滑肌的松弛作用可能与阻断 α_1 受体及抑制由该受体兴奋导致的内钙释放有关^[12]。

Nef对血管平滑肌收缩反应的抑制并非通过抑制胞内 Ca^{2+} 的释放来实现的,而是通过抑制外钙内流实现的。同时还观察到,Nef对 VOC无明显影响,而对 ROC有特异性的阻断作用^[13]。

3 保护心肌缺血-再灌注损伤和抗氧化作用

Nef对离体大鼠心脏缺血-再灌注损伤有保护作用^[14]。Nef能依剂量减少整体大鼠缺血再灌注后 VF发生率,缩短 VF持续时间,降低心律失常严重指数。Nef还可使结扎后缩短的 MAPD₅₀明显延长,复灌注后恢复正常^[15]。其机制可能与抑制脂质过氧化、清除氧自由基^[16]和非特异性抑制 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 离子流有关。

Nef是一有效的植物来源的抗氧化剂。Nef清除 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的效应虽小于 SOD,但清除 $\text{OH}^{\cdot}$ 的效应则比典型的羟自由基清除剂甘露醇为强,且其清除效应更明显,说明其以清除效应为主,而对氧自由基产生过程影响小^[15]。其作用机制可能是 Nef分子结构上含有酚羟基,与类似 Vit E作用有关,其酚羟基上的氢易与氧自由基结合而具抗氧化效能^[17]。

研究表明,Nef对电解性氧自由基损伤离体大鼠心脏具保护作用,能显著降低电解性氧自由基损伤离体大鼠心脏所致室性心律失常发生率,减少心肌细胞中乳酸脱氢酶的释放及 MDA的生成。对氧自由基所致的冠脉流量减少,左室内压(LVP)及 $\pm dp/dt_{\max}$ 的降低亦具对抗作用^[18]。Nef对氧自由基所致的血管内皮细胞损伤具有保护作用,这与其清

除 OFR 有关^[19]。

4 抗血小板聚集和抗血栓作用

Nef 在体外能抑制多种诱聚剂诱导的家兔大鼠及人血小板的聚集,说明其对不同种属动物的血小板均有抑制作用^[20,21]。Nef 为一非选择性的钙拮抗剂,能降低内皮素-1 所致的平滑肌细胞巨噬细胞的内钙释放^[22],推测其抗血小板聚集作用可能与钙拮抗作用有关,详细的机制有待于进一步探讨。

Nef 剂量依赖性地抑制有钙或无钙时 ADP 刺激后的血小板 $[Ca^{2+}]$ 升高幅度,表明 Nef 既能抑制外钙内流,又能抑制内钙释放,从而发挥抗血小板聚集作用^[23]。

Nef 对血浆纤维蛋白原含量、优球蛋白溶解时间无明显改变,因而其抗血栓作用主要在于影响大鼠的凝血系统,而与纤溶系统无关。实验还发现 Nef 能明显减少 TXB₂ 形成,表明 Nef 可能从不同环节影响了 TXA₂ 的合成与释放^[24]。

Nef 具有降压与抗血小板聚集和血栓形成的双重作用,可望为高血压伴血小板功能亢进者提供治疗^[25]。Nef 可明显抑制多种诱聚剂诱导的高脂血症患者和健康成人血小板聚集,且作用强于阿司匹林。提示 Nef 对高脂血症患者并发血栓性疾病有一定的防治作用^[26,27]。

5 对心肌收缩力和血液动力学的影响

郭莲军等人的研究表明^[28],Nef 对心肌收缩性能具有抑制作用,用药后心脏的左室压 (LRP) $\pm dp/dt_{max}$ 依剂量性的下降,而左室舒末压 (LV EDP) 上升,Nef 对心肌收缩性能的影响,可能与抑制细胞

内贮钙的释放有关。Nef 在一定剂量范围内可增加冠脉流量,对心脏具轻度抑制作用,为该药治疗心血管疾病提供了实验依据。

综上所述,目前对甲基莲心碱的心血管作用研究虽属起步,但已展示了其广阔的应用前景,这对开发利用中草药资源以及寻找安全有效的治疗药物有着积极意义。相信随着对甲基莲心碱的作用及机制研究得深入,甲基莲心碱将为心血管疾病及其合并症的治疗开辟更广阔的前景。

参考文献

1 夏国瑾,等. 同济医科大学学报,1986,15(3): 200

2 李贵荣,等. 中草药,1988,19(5): 25

3 郭治彬,等. 中华心血管病杂志,1992,20(2): 119

4 李贵荣,等. 中国药理学报,1990,11(2): 158

5 李贵荣,等. 中国药理学报,1988,9(2): 139

6 李贵荣,等. 中国药理学报,1989,10(4): 328

7 李贵荣,等. 中国药理学与毒理学杂志,1990,4(4): 241

8 李贵荣,等. 中国药理学与毒理学杂志,1989,3: 154

9 胡文淑,等. 中国药理学与毒理学杂志,1989,3(1): 43

10 胡文淑,等. 中国药理学与毒理学杂志,1991,5(2): 111

11 胡文淑,等. 中国药理学与毒理学杂志,1990,4(2): 107

12 叶少剑,等. 中国药理学与毒理学杂志,1994,8(1): 43

13 王永信,等. 中国中药杂志,1996,21(2): 117

14 贾菊芳,等. 中国心血管通讯,1990,(2): 11

15 李勇军,等. 同济医科大学学报,1993,22(3): 215

16 贾菊芳,等. 同济医科大学学报,1994,23(1): 62

17 Tajima K. *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 1983,115(3): 1002

18 吴远明,等. 中国药理学通报,1996,12(4): 325

19 吴远明,等. 中国药理学与毒理学杂志,1997,11(1): 27

20 喻晶,等. 中国药理通讯,1995,12(1): 5

21 喻晶,等. 同济医科大学学报,1998,27(1): 66

22 刘确,等. 中国药理学与毒理学杂志,1994,8(3): 1

23 喻晶,等. 中国药理学与毒理学杂志,1996,10(2): 120

24 黄红林,等. 药学报,1995,30(7): 486

25 喻晶,等. 中国药理学通报,1996,12(6): 533

26 史霄燕,等. 中国药师,1998,1(2): 51

27 史霄燕,等. 中国药理学通报,1998,14(3): 237

28 郭莲军,等. 同济医科大学学报,1994,23(1): 59

(1999-08-09 收稿)

姜黄素的抗癌作用机制研究进展

第四军医大学西京医院肿瘤科 (西安 710032) 薛妍* 夏天** 赵建斌**

摘 要 对近 10 余年来姜黄素的抗癌作用机制研究进行了总结和分析。具体阐述了姜黄素在癌发生演变的不同阶段的作用及分子机制。

关键词 姜黄素 癌症 作用机制

姜黄是姜科植物 *Curcuma longa* L. 的根茎,可行气滞,散风活血而止痛,是治疗腹痛及胃炎的典型

中药,其主要成分为姜黄素 (curcumin, diferuloylmethane)。姜黄素的药理作用广泛,主要

* Address: Xue Yan, Department of Cancer, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University Xi'an

薛妍女,1997 年 7 月于第四军医大学硕士研究生毕业,硕士专业中西医结合,研究方向为中药抗癌作用机制。导师夏天教授,辅助指导教师赵建斌副教授。

** 西京医院中医科