

苦参碱类生物碱的心血管系统药理研究

上海中医药大学附属岳阳医院 (200437) 李 燕* 何立人

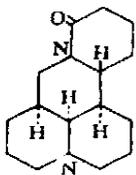
摘 要 苦参碱类生物碱来源于苦参等豆科植物,结构均具有四环的喹啉啶。近年心血管药理研究表明其具有抗心律失常、正性肌力、抗缺氧、扩血管、降血脂、抗柯萨奇病毒和调节免疫作用。笔者就其心血管药理研究与临床应用现状作一综述,并对进一步深入研究与临床开发提出前瞻性思路。

关键词 苦参 生物碱 心血管 药理作用

苦参系药用豆科槐属植物苦参的干燥根,性寒味苦,入心、脾、肾三经,始载于我国最早的药学文献《神农本草经》,列为中品,谓其“主心腹积气,微瘕积聚”,能“安五脏,定志益精”。《本草经百种录》称“此以味治也,苦入心,寒除火,故苦参专治心经之火”。随着分离提取技术的进步,发现在苦参、苦豆子、广豆根中存在同一类以苦参碱为代表的生物碱,近年来国内外对此研究活跃,探索了其多方面的药理活性和临床功能,尤其在心血管系统方面引起了人们广泛的重视和兴趣。笔者就近年来苦参碱类生物碱的成分分析、心血管药理的研究与临床应用现状作一综述。

1 来源及成分

苦参碱类生物碱以苦参碱(matrine, Mat)为代表,来源于豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 及广豆根 *S. subprostrata* Chun et T. Chen 中。主要包括苦参碱、氧化苦参碱(oxymatrine)、脱氢苦参碱(sophocarpine)、羟基苦参碱(sophorand)、槐定碱(sophoridine)、白金雀花碱(supanine)等,结构特征是均具有四环的喹啉啶,如图 1



2 心血管药理研究

2.1 抗心律失常: 大量实验研究表明,苦参碱类生物碱在抗心律失常方面具有肯定而显著的作用。给小鼠腹腔注射,大鼠、兔静注苦参总碱,苦参碱均能对抗多种实验性心律失常,对乌头碱所致心律失常作用尤佳,抗心律失常作用较阿托品快而持久,认为其作用机制是一种非特异性“奎尼丁样”作用,即通过影响心肌细胞膜钾、钠离子传递系

统,降低心肌应激性,延长不应期,从而抑制异位节律点^[1]。实验表明大鼠静注 Mat 能显著拮抗乌头碱、氯化钡、结扎冠脉前降支诱发的心律失常,且其抗心律失常作用随剂量的增加而加强,静注 Mat 18.75 mg/kg,心率明显减慢,P-R和 Q-T 间期明显延长,Mat 200 μmol/L 能显著减慢离体大鼠右心房自发频率,拮抗异丙肾上腺素诱发的心率加快,认为 Mat 有抗 β 肾上腺受体作用,但与吲哚洛尔(pindolol)不同,可能是机能性对抗作用,认为负性自律性、负性传导、负性频率的作用可能是 Mat 抗心律失常作用的药理基础^[2]。

通过于犬左前降支结扎前后分别给苦参碱预防室颤实验,表明苦参碱能显著提高心室舒张期兴奋阈值(DET),降低心肌自律性,消除早期和延迟后除极所致的心律失常,延长心室有效不应期(ERP),使冲动落入不应期或使心肌各部分 ERP 趋于一致而终止折返激动。缺血前预先给苦参碱,能同时延长缺血区和正常区心肌 ERP,减少心肌 ERP 的不均一性,减少室颤发生,而在结扎后给药,因药物在缺血区分布少,对缺血区作用不明显,而明显延长了正常区 ERP,加剧了 ERP 的不均一性。提出苦参碱提高 DET,延长 ERP 是其抗心律失常作用机制,且应于缺血前给药^[3]。实验认为苦参碱可抑制乌头碱诱发大鼠左心房自律性作用,延长乌头碱诱发自动节律的潜伏期和减慢其初始频率,有效对抗乌头碱的心脏毒性,认为苦参碱可能有直接抑制心肌细胞膜钠内流的作用^[4]。

槐果碱(sophocarpine)是苦参碱类生物碱,主要能对抗室性心律失常,作用与 β 受体无关,可能是通过对心脏的直接作用及通过神经系统对心脏的间接作用,可使豚鼠心室乳头肌动作电位时间延长,对

* Address: Li Yan, Yueyang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Shanghai
李 燕 女, 28岁, 1994年毕业于南京中医药大学, 于江苏省中医院心内科工作 3年, 1997年考入上海中医药大学, 攻读中医心血管临床专业硕士, 现参加上海市教委课题“苦参碱对血管平滑肌细胞增殖及内皮素基因表达的影响”的研究。

心肌细胞膜电位的作用类似于Ⅲ类抗心律失常药物^[5]。槐果碱使离体豚鼠右心室乳头肌、犬正常心脏和急性缺血心脏以及猫心肌梗死模型的 APD和 ERP明显延长,使 ERP/APD> 1,打断折返通路,消除心律失常,与Ⅲ类抗心律失常相似^[6]。

综上所述,苦参碱的抗心律失常作用可能是多途径的,既有可能是对心脏的直接抑制作用,也能延长 ERP,提高 DET,是否有 β 阻滞剂样作用尚有争议,对钙钾通道电流作用尚无报道,值得进一步利用单通道等电生理技术,研究苦参碱的确切作用机制。

2.2 对心肌收缩力的影响:早期的研究认为苦参总碱对兔、大鼠、蟾蜍等心脏有明显的抑制作用,表现为心肌收缩力减弱,心输出量减少,且不受预先注射异丙肾上腺素的影响^[7]。近来研究认为苦参碱、氧化苦参碱对心脏收缩力的影响与前相反,表现为正性肌力作用。据报道,呈正性肌力作用的苦参碱型:om sr so sa m,金雀花碱型:cy在分子结构中都有共同的部分 O=C-N-C-C-N,否则呈负性肌力作用,认为这部分结构可能是苦参碱类生物碱的正性肌力作用基团^[7]。实验报道氧化苦参碱对离体家兔心房和豚鼠乳头肌标本有正性肌力作用,能使离体蛙心和蟾蜍心脏和离体兔心房的收缩力加强,振幅增加,并呈剂量依赖关系^[1]。通过 Mat对哇巴因的正性肌力作用有增强效应,认为其正性肌力作用与 Na⁺·K⁺-ATP酶无关^[4]。用电激动左心房实验进一步证明 Mat对心肌的正性肌力作用,且可被 Ca通道阻滞剂维拉帕米(verapamil, 1 μ mol/L)显著抑制,推测 Mat的正性肌力作用可能与激活钙通道有关^[8]。进一步研究表明硝苯地平竞争性拮抗 Mat的作用,其拮抗指数为 9.29,与典型的钙通道激动剂 BAYK8644相似,提示 Mat在一定剂量范围内,是一钙通道激动剂,Mat的效应随浴槽内 Ca²⁺浓度递增而加强,说明其作用与激活钙通道和细胞外 Ca²⁺有联系,且能增强 KCl的去极化作用,但其原因是 Mat在 KCl去极化基础上进一步开放钙通道,还是直接抑制钾通道,尚有待研究^[9]。

2.3 抗缺氧、扩血管、降血脂作用:苦参总碱能扩张冠状动脉,增加冠状动脉血流量,扩张离体兔的肾及耳血管,但对后肢血管无明显影响,有一过性的降压作用,能延长小鼠在常压下的耐缺氧时间^[1]。通过麻醉犬结扎左冠前降支引起急性心肌梗死实验,观察到槐定碱既能减轻缺血心肌的坏死程度,又可改善缺血心肌能量代谢,显著缩小心肌梗死范围。电镜观察槐定碱能保护心肌细胞线粒体,和对照组相比,基

本无线粒体肿胀、空泡变性等改变。槐定碱能抑制冠脉结扎后血乳酸、丙酮酸、CPK的增高,使血浆 PGE升高, TX A₂降低,增加 PGE/TX A₂之比值^[10]。血脂增加,血粘度增高是动脉粥样硬化的危险因子,用苦参碱 50 mg/kg能显著降低大鼠实验性高脂血症的血清甘油三酯,升高 HDL水平,降低血粘度,使血液流变学各项指标有所改善^[11]。

2.4 抗柯萨奇病毒、调节免疫:苦参碱用于病毒性心肌炎的治疗已有一定的实验依据。苦参粗提物在 HeLa细胞和实验性小鼠心肌炎模型上,均显示出低毒和明显的抗柯萨奇病毒(CV B)的作用,当苦参碱浓度在 5~312 μ g/mL时,能抑制 CV B对 HeLa细胞致病作用^[12,13]。进一步研究其作用机制认为苦参碱能进入细胞内发挥抗病毒作用,可能不影响 CV B的吸附、穿入等环节,而是影响病毒侵入细胞后某个环节,主要是影响病毒蛋白质的合成,抑制 CV B的增殖,并呈一定的剂量依赖性^[14]。在 Balb/c小鼠体内,苦参能抑制 CV B引起的病毒血症,抑制病毒在心肌中的增殖,延长小鼠感染 CV B后的存活时间等,机制可能与苦参碱直接刺激细胞产生干扰素,抑制病毒蛋白质合成有关^[15]。

3 临床应用

苦参制剂广泛应用于心血管临床各种疾病,如心律失常、心力衰竭、病毒性心肌炎、冠心病等。临床报道以苦参为主的汤剂、片剂治疗心律失常的较多,如北京医科大学第三临床医学院等单位曾用苦参治疗快速性心律失常 167例,方法为每次服苦参片剂(每片含生药 2.0g)3~10片,结果对各类期前收缩、阵发性室上速、房颤、窦速等心律失常都有效,以对期前收缩的疗效较好,有效率为 62%。但其余病种临床报道少见,苦参单体临床应用报道亦未见,远未有效利用 Mat的药理作用。这主要是由于目前苦参制剂品种较单一,单体制剂仅有苦参碱注射液、苦参素注射液,其余均为粗制剂或片剂,成分为苦参总碱,单体成分不清,药物含量不定,品种质量参差不齐,影响了其在心血管疾病临床中的应用。

4 展望

苦参碱的抗心律失常作用基本肯定,随着电生理技术的进步,利用细胞膜片钳夹技术研究苦参碱对离子通道电流的作用,可进一步明确其抗心律失常的作用机制;同时苦参碱作为一种潜在的强心药,具有一定的吸引力,因它同时具有增强心肌收缩力、减慢心率和抗心律失常作用。

面对冠心病动脉粥样硬化、高血压血管重构及

经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA)术后再狭窄等问题,心血管医生正积极寻找抗动脉粥样硬化,抑制影响血管平滑肌增殖的药物。张俊平等初步提出苦参碱为一蛋白激酶 C(PKC)抑制剂^[16],而 PKC是涉及细胞磷脂酰肌醇代谢应答的中心环节,参与多种细胞内外信号传导,影响细胞增殖及其他功能,从这一方面扩展,苦参碱的研究应用前景非常广阔,但临床尚需解决提纯等制剂问题

参考文献

1 沈映君主编. 中药药理学. 上海:上海科学技术出版社,1997 61
 2 Zhang B H, *et al.* 中国药理学报,1990,11(3): 253
 3 曾建新,等. 中国药理学通报,1986,12(6): 574

4 辛洪波,等. 中国药理学报,1987,8(5): 501
 5 李锐松,等. 中国药理学报,1986,7(3): 216
 6 姚建安,等. 中国药理学报,1989,10(4): 315
 7 周金黄,等. 中国药理学. 上海:上海科技出版社,1986 104
 8 Zhang S S, *et al.* 药学报,1990,25(8): 637
 9 Whan G L, *et al.* 中国药理学报,1994,15(3): 279
 10 Whan Y L, *et al.* 中国药理学报,1991,12(3): 263
 11 许青媛. 陕西新医药,1985,14(7): 62
 12 刘晶星,等. 上海第二医科大学学报,1991,11(2): 140
 13 陈福祥,等. 中华实验和临床病毒学杂志,1995,9(2): 115
 14 刘晶星,等. 上海第二医科大学学报,1993,13(3): 183
 15 朱莉,等. 上海第二医科大学学报,1998,18(3): 204
 16 张俊平,等. 第二军医大学学报,1995,16(6): 513
 17 李锐松,等. 中国药理学报,1986,7(3): 219

(1999-05-06收稿)

水飞蓟素药理研究进展

沈阳药科大学天然药物化学研究室(110015) 孙铁民* 李 统

摘要 水飞蓟素为临床上广泛使用的药物之一,归纳其药理作用特点,包括抗自由基活性,抗脂质过氧化作用,抗脂氧酶作用,抗谷胱甘肽(GSH)排空作用,抗肿瘤作用和降血脂作用。

关键词 水飞蓟素 药理作用 天然产物

在众多的抗自由基天然产物中,水飞蓟素(silymarin)为少数几个在临床上广泛使用的药物之一,而且经过近30年的临床检验,证明该药的确切疗效和极低的毒性。近年来对该药的研究较为活跃,归纳该药的主要作用特点有以下几点:

1 抗自由基活性

水飞蓟素对于由 CCl₄^[1]、半乳糖胺、醇类^[2]和其它肝毒素(如 Amanita phalloodes)^[3]造成的肝损害有保护作用。1990年 Lotteron等人报道了在小鼠肝微粒体内,水飞蓟素能减少由 CCl₄代谢物引起的体外脂质过氧化及由还原型辅酶II(NADPH)单独引起的过氧化作用^[4],这些都表明水飞蓟素为链中断抗氧化剂或为自由基清除剂。

Carlos等人用化学发光法测定水飞蓟宾(silybin)和水飞蓟素体外抗超氧阴离子 O²⁻、羟基自由基、烷氧基自由基的作用^[5]。

水飞蓟素和水飞蓟宾能抑制 H₂O₂-luminol产生的化学发光。采用此种方法可以判断物质的抗氧化能力。与(+)儿茶素(catechin)和 Vit E相比,抑制此体系化学发生 50%时,水飞蓟素的浓度为 0.30

μg/mL,水飞蓟宾为 0.75μg/mL,儿茶素为 25 ng/mL, Vit E为 30μg/mL。

水飞蓟素和水飞蓟宾抑制 luminol过氧化酶产生的化学发光,则表示其抗超氧阴离子的作用。与 SOD比较,抑制化学发光 50%时, SOD的浓度为 3.2 ng/mL,水飞蓟素为 0.8μg/mL,水飞蓟宾为 5.5μg/mL,说明水飞蓟素和水飞蓟宾抗超氧阴离子作用较弱。

采用特丁基氢过氧化物与亚铁离子的化学发光法,来判定水飞蓟宾和水飞蓟素对烷氧基自由基的作用。抑制化学发光 50%时,水飞蓟素浓度为 1.6 μg/mL,水飞蓟宾为 2.8μg/mL, Vit E为 2.5μg/mL。这个结果表明水飞蓟素和水飞蓟宾对烷氧基自由基有非常强的清除作用。

H₂O₂被催化能生成氧气(O₂),通过测定生成 O₂的量,可以间接判定 H₂O₂对物质的氧化作用,但无论是 SOD还是水飞蓟宾二琥珀酸酯二钠盐(SDH)都不能改变 O₂的生成速度,表明他们两者都无清除 H₂O₂的作用。

采用脱氧核糖法测定 SDH对羟基自由基的清

* Address: Sun Tiemin, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

孙铁民,男,41岁,副教授,博士,1984年毕业于沈阳药科大学,从教15年,发表论文十几篇,主持国家“八·五”攻关等科研课题,现为沈阳药科大学药物化学教研室主任。