

foenum-graecum^[19]、山茱萸 *Cornus officinalis*^[20]、刺楸 *Kalopanax sesptemlobus*^[21]、伊贝母 *Fritillaria pallidiflora*^[22]、茜草 *Rubia cordifolia*^[23]、红豆杉 *Taxus chinensis*^[24]、黄连 *Coptis chinensis*^[25]和肉苁蓉 *Cistanche salsa*^[26]等。但这些报道只停留在抑制物的提取和初步分离水平或只是局限于植物激素 ABA 研究,对其发芽抑制物质的研究很少,所以植物化感物质在揭示药用植物种子休眠机制和调控方面不仅具有理论意义,而且还具有实用价值。

参 考 文 献

1 何池全,赵魁义.生态学杂志,1999,18(4): 46
2 王大力.生态学杂志,1995,14(4): 48
3 李绍文.生态学杂志,1989,8(1): 66
4 Tang C S, Young C C. Plant Physiol, 1982, 65 155
5 Van Aller R T. In Thompson Ac (ed). The Chemisti of Allelopathy Amer Chem Soc. Washinyton DC. 1985 337
6 孙文浩,俞子文,余叔文.植物生理学报,1988,14 294
7 孙文浩,余叔文.植物生理通讯,1991,27(6): 433
8 Sharma K P. Aquat Bot, 1985, (22): 71
9 Fujii Y. In Proceedings of the International Seminar. Tsuku-

ba Japan, 1992 160
10 Dilday R H, Yan W G, Mddenhauer K A K. Papar In Work-shop on Allelopathy in Rice. IRRILos Banos Philipines, 1996 88
11 王大力.生态学报,1991,19(4): 570
12 孙文浩.环境科学学报,1989,9 188
13 甘师俊.等主编.中药现代化发展战略.北京:科学技术文献出版社,1998 44
14 中国医学科学院药用植物研究所主编.中国药用植物栽培学.北京:农业出版社,1991 3
15 Jaeseong J, Frank A, Thomas R. Hort Sci, 1988, 23 995
16 黄耀阁,李向高,崔树玉,等.作物学报,1998,24(1): 92
17 王今堆,傅学奇,李铁津.吉林大学自然科学学报,1994,1 94
18 崔京求,高桥成人.日本东北大农研报,1991,28 145
19 李先恩,陈英.种子,1987,(5): 28
20 孙昌高,潘晓飙,方坚.种子,1988,(1): 30
21 黄玉国.植物学报,1987,29 283
22 王有生,王文杰.中药材,1989,12 5
23 赵新礼,张馨.中药材,1990,13 9
24 吴啸峰.植物生理通讯,1985,(4): 23
25 李先恩,陈英,张军.种子,1993,(3): 28
26 苟克俭.中药材,1988,11 15

(1999-12-06收稿)

汉防己甲素药理作用的研究进展

上海第二医科大学附属仁济医院药剂科(200001) 戈升荣* 崔 岚 王平全

摘 要 综述了近几年汉防己甲素药理作用的研究进展,包括对肝纤维化、缺氧性肺动脉高压的防治作用;对矽肺、高血压和心绞痛的治疗作用及其是一种有效的肿瘤耐药逆转剂,为汉防己甲素的进一步开发利用提供参考。
关键词 汉防己甲素 防己 生物碱 药理作用

汉防己甲素(tetrandine, TET) 又称粉防己碱,是从防己科植物粉防己根中提取的双苄基异喹啉类生物碱之一,含量约 1%,其药理作用非常广泛,尤其对肝纤维化的防治及缺氧性肺动脉高压的疗效非常显著。笔者对近几年来 TET 的药理作用研究情况作一综述。

1 对肝纤维化的防治作用

用 CCl₄诱导大鼠肝纤维化模型,以肝功能、体内透明质酸(HA)含量变化、肝脏病理损害及胶原增生程度为指标,研究 TET 对实验性肝纤维化的防治作用。结果显示各期治疗组大鼠体内 HA 含量、血清 GPT 活性均低于模型组。3 周治疗组大鼠肝脏细胞变性、坏死及炎细胞浸润程度均显著低于模型组。12 周模型组成纤维细胞增生达 2.8 级,肝

脏用 HE 及 VG 染色显示假小叶已形成,治疗组有成纤维细胞及胶原增生,但肝小叶形态完整。表明 TET 能显著改善肝功能,减轻肝脏病理损害程度,抑制肝脏细胞外间质合成^[1]。孙自勤研究表明 TET 可使血清 III 型前胶原、血清及肝 HA 明显降低,肝内胶原沉积减少,提示 TET 可用于治疗慢性肝病之肝纤维化^[2]。王要军等研究表明 TET 能有效地治疗肝纤维化,其机制可能在于抑制储脂细胞的增殖及转化,减少 IV 型胶原在肝组织中沉积^[3]。用 TET 治疗 CCl₄诱导的大鼠肝纤维化,病理及超微结构结果显示肝细胞浊肿变性、点状坏死及细胞亚结构变化均明显减轻。提示 TET 对肝细胞有保护作用,这可能是其防治肝纤维化的机制之一^[4]。

2 对缺氧性肺动脉高压的作用

* Address: Ge Shengrong, Affiliated Renji Hospital, Shanghai Second University of Medical Sciences, Shanghai
戈升荣,女,药师,1998 年 7 月毕业于上海医科大学,获药剂学硕士学位。硕士论文“pH 敏感型阿霉素脂质小囊的研制”为国家自然科学基金资助项目。现在仁济医院临床药学研究室工作,主要从事生物利用度、药代动力学和中药制剂等方面的研究。至今已发表论文 5 篇。

王怀良研究了 TET 对犬缺氧性肺动脉高压时肺循环血流动力学及血气的影响。直线回归分析表明: TET 降低肺动脉高压的作用与缺氧时肺动脉压升高的水平密切相关。结论是: 在缺氧性肺动脉高压犬, TET 能明显降低升高的肺动脉压和肺血管阻力, 并能提高 CO 和氧搬运能力, 而对系统循环和血气水平无明显影响^[5]。

TET 对常压低氧性肺动脉高压大鼠肺血管形态学改变的研究结果显示缺氧性肺动脉高压大鼠肺小动脉变细, 平滑肌细胞增生。图像分析发现肺小动脉外径变小, 管壁厚度占外径的比例增大, 血管壁面积占血管总面积增大, 经 TET 处理后, 上述病变明显减轻。表明 TET 主要通过抑制肺小动脉胶原纤维的增生和抑制缺氧引起的肺血管增厚和肌化, 使肺小动脉管腔狭窄明显减轻, 肺动脉压降低, 从而部分阻抑肺动脉高压的发展^[6]。

以 28 例慢性阻塞性肺疾病继发性肺动脉高压患者为对象, 随机分为实验组 (15 例) 和对照组 (13 例), 采用多普勒超声检测法, 观察口服 TET 降低肺动脉高压的近期疗效。结果表明, 实验组服药两周后肺动脉平均压 (mPAP) 和收缩压 (sPAP) 均显著下降, 右室功能和动脉血气明显改善, 对体动脉平均压 (mSAP) 和心率无不良影响, 而对照组 (口服安慰剂) 各项指标改变不明显^[7]。TET 降低缺氧性肺动脉高压的作用与血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度降低有关, 这可能是拮抗钙调素活性的结果^[8]。TET 能明显降低低氧引起的肺动脉高压和阻抑肺组织和肺血管壁胶原蛋白的沉积^[9]。提示 TET 有可能成为一种较理想的降低肺动脉高压药物。

3 对矽肺的治疗作用

在制备 $\text{Pro}\alpha 1(\text{I})$ 、 $\text{Pro}\alpha 1(\text{III})$ 胶原 cDNA 探针的基础上, 采用斑点及原位分子杂交技术, 观察 TET 对矽肺组织中 I、III 型胶原基因的 mRNA 的影响。由此认为矽肺组织胶原积聚是由石英粉尘引起胶原基因的表达增强所致, TET 能直接或间接地抑制胶原基因的转录, 从而减少病变组织中胶原蛋白的合成^[10]。

斑点杂交实验表明大鼠接尘 60 d 和 120 d 后 $\alpha 1(\text{I})$ 及 $\alpha 1(\text{III})$ mRNA 水平明显上升。经 TET 或克矽平 (PVNO) 治疗 1 个月或 3 个月后, 胶原 mRNA 水平明显下降。提示 TET 及 PVNO 对矽肺进程中的胶原基因表达增强有抵制作用^[11]。

从胶原蛋白水平和 mRNA 水平分析 TET 的抗纤维化作用。大鼠染石英尘后肺组织的全肺干

重、全肺胶原含量能及血清 I 型胶原含量均上升, TET 可以抑制以上各种指标的上升趋势。cDNA-mRNA 原位杂交实验从转录水平上进一步证明, TET 对胶原代谢的影响发生在胶原合成的起始阶段。以上结果对抗矽肺药物联合用药的配伍设计有理论意义^[12]。

4 对高血压的治疗作用

运用漂浮导管热稀释法监测 TET 对 10 名健康受试者及 12 例高血压病患者的急性血液动力学作用。结果显示 TET 具有潜在负性变力性与负性变时效应, 对正常血压无影响; 但对高血压患者, TET 在安全有效降压的同时, 能促进左室功能的改善^[13]。

梁晓光等用 TET 治疗高血压病患者结果显示: TET 有显著降压作用并能极显著降低高血压患者血内脂质过氧化物 (LPO)、血栓素 (TXB_2) 水平, 极显著升高 SOD、前列环素 ($6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$) 水平, 降低 $\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 比值。与硝苯吡啶治疗组对比无显著差异。说明汉防己甲素降压机制是阻滞心肌和血管平滑肌电压依赖式钙通道及升高 $6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 水平所致^[14]。

5 对心绞痛的治疗作用

以心绞痛患者为研究对象, 利用放射免疫及生化检测技术观察 TET 抗心绞痛作用, 并用硝苯吡啶进行对比研究, 试图从分子水平探讨 TET 治疗心绞痛的机制。结果显示 TET 有显著降低心肌耗氧指数的作用, 与硝苯吡啶相比, 无显著差异。因此 TET 是一个治疗心绞痛、预防心肌梗死和减轻心肌缺血、再灌注损伤的有效药物^[15]。

6 对眼科疾病的治疗作用

6.1 对实验性葡萄膜炎的治疗作用: 用牛血清白蛋白诱发家兔实验性葡萄膜炎, TET ($50\text{ mg/kg}^\circ\text{d}$, ip) 和地塞米松 (DEX, $5\text{ mg/kg}^\circ\text{d}$, ip) 治疗 8 d, 能显著降低眼部炎症反应、房水蛋白含量、血清免疫复合物和外周 T 淋巴细胞转化率。停止给药后 4 d, DEX 组房水蛋白和血清免疫复合物再度升高。TET 组虽有升高, 但比 DEX 组明显为低。病理学检查发现 TET 组脉络膜炎炎症比对照组明显为轻。结果表明, TET 抑制实验性葡萄膜炎, 除了其抗炎作用外, 还与其抑制体液和细胞免疫反应有关^[16]。

6.2 对前色素膜炎的作用: ip TET 50 mg/kg 能显著抑制晶体蛋白引起的家兔前色素膜炎的发生, 降低虹膜中前列腺素 E 总量, 抑制白细胞的渗出。病理学检查发现虹膜的炎症反应明显较对照组为轻。TET 的抗前色素膜炎的机制可能与其降低细胞内

钙水平,抑制炎症介质的生成有关^[17]。

6.3 对视网膜母细胞瘤的作用:研究 TET 对人视网膜母细胞瘤细胞系 HXO-Rb44 放射敏感性的影响,发现 TET 在低剂量 ($0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$) 时,虽对 Rb44 细胞无直接抑制作用,但可明显增加放射线对 Rb44 细胞的杀伤作用。随着药物浓度的增加,细胞杀伤率增高,放射前后给药无明显差别。TET 主要通过抑制细胞的潜在致死性损伤的修复增加放疗效果^[9]。用 TET 长春新碱 (VCR) 分别对人视网膜母细胞瘤细胞系 HXO-Rb44 生长的影响进行了观察,结果显示: TET 在 $1\sim 40 \mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内对 HXO-Rb44 细胞有明显抑制作用, IC_{50} 为 $2.45 \mu\text{g}/\text{mL}$; VCR 对该细胞系也有较强的抑制作用, IC_{50} 为 $0.31 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。提示 TET 与 VCR 一样,在体外对 Rb44 细胞有较强的抑制作用,可能成为治疗视网膜母细胞瘤的新药^[18,19]。

7 增强抗癌药物的作用

用 MTT 法检测柔红霉素 (DNR) 及高三尖杉酯碱 (HHT) 对白血病细胞的毒性作用,并观察 TET 对两种化疗药物细胞毒性的影响。结果 TET 可明显提高 DNR 及 HHT 对耐药细胞 (K562/AO₂, K562/HHT) 的毒性作用, IC_{50} 值分别下降 15.8 及 19.1 倍;而 TET 对 K562/S 敏感细胞无明显影响。推测 TET 可能是通过抑制耐药肿瘤细胞膜上 P-170 糖蛋白的功能而起作用^[20]。

在敏感株和阿霉素耐药株 MCF-7 和 MCF-7/Ad 以及敏感株和长春新碱耐药株 KB 和 KBv 200 两种人癌细胞的体外试验中,发现 TET 对耐药细胞株的 MCF-7/Ad 具有明显的选择性作用,而且基本上可以完全逆转 MCF-7/Ad 或 KBv 200 对阿霉素或长春新碱的抗药性^[21]。

8 结语

在祖国医学的宝库中,防己作为一种利水消肿、祛风止痛药广泛应用于临床。先前的研究表明,汉防己甲素具有解热镇痛、抗炎、利尿及抗过敏性休克等作用。近几年研究表明其药理作用非常广泛,如对肝纤维化、缺氧性肺动脉高压的防治作用;对矽肺、高血压和心绞痛的治疗作用等,另外还发现它是一种有效的肿瘤耐药逆转剂,说明它是一种非常有价值的中药有效成分。

参考文献

- 1 范列英,孔宪涛,高 锋.解放军医学杂志,1994,19(6): 444
- 2 王要军,孙自勤,权启镇.新消化病学杂志,1994,2(2): 78
- 3 孙自勤,王要军,权启镇.新消化病学杂志,1994,2(1): 19
- 4 王要军,孙自勤,权启镇,等.前卫医药杂志,1995,12(4): 215
- 5 王怀良,刘可及,金 鑫,等.中国医科大学学报,1994,23(4): 299
- 6 李为民,陈文彬,张尚福,等.华西医科大学学报,1997,28(4): 388
- 7 王秋月,康 健,于润江,等.中国医科大学学报,1996,25(3): 260
- 8 李为民,陈文彬,吴兆锋,等.中华结核和呼吸杂志,1996,19(2): 75
- 9 莫晓能,陈文彬,程德云,等.中华结核和呼吸杂志,1998,21(10): 595
- 10 何玉先,刘秉慈,缪 庆,等.中华预防医学杂志,1995,29(1): 18
- 11 刘秉慈,何玉光,缪庆标,等.生物化学杂志,1995,11(1): 100
- 12 尤宝荣,刘秉慈,王海华,等.卫生研究,1996,25(4): 202
- 13 何 勇,戴闰柱,冯义柏.同济医科大学学报,1996,25(6): 443
- 14 梁晓光,张文娟,曾定尹,等.中国医科大学学报,1994,23(5): 453
- 15 梁晓光,曾定尹,傅 勇,等.中国实用内科杂志,1994,14(8): 474
- 16 肖继皋,吴树扬,王育良,等.中华眼底病杂志,1994,10(3): 149
- 17 肖继皋,吴树杨,李昌阁,等.南京医科大学学报,1994,14(2): 142
- 18 徐和平,王成业,祝和成,等.中国实用眼科杂志,1995,13(11): 668
- 19 徐和平,王成业,祝和成,等.中国中医眼科杂志,1995,5(2): 67
- 20 夏 薇,敖忠芳,朱广荣.南京医科大学学报,1995,15(3): 543
- 21 叶祖光,孙爱媛,李兰芳.中国中药杂志,1996,21(6): 369

(1999-07-12 收稿)

CWJ 超微粉碎机问世

攻克粉碎过程中的温升难题,通过浙江省科委技术成果鉴定

这是一种特别适宜于纤维类中草药及矿物类、骨质类中药材常温下超微粉碎的新一代单元设备,日前通过了省级新产品鉴定,专家认为该机的试制成功是粉体工程的重大突破,对促进中医、中药的发展具有现实意义。

该产品是依托产、学、研联合自主开发研制的新颖高效组合式超微粉碎设备,设计先进,其创新性、先进性在于将高精度涡轮式分级和高速冲击微粉碎机有机结合,成功地解决了粉碎过程中的温升问题,达到较大的节能效果,且具有较好的使用可靠性;并配有高压负压吸风系统,使产品结构紧凑、效率高、运行可靠。粉碎粒度达 10 微米以下,最细对中草药材可达 3~5 微米以下,粒度无级可调,粒度分布窄。

经用户使用,反映良好,认为该机是现阶段中药制备过程中“切碎”工序应用超微粉碎技术的较佳机型,它比传统方式减少污染,降低成本,改善环境,操作简便,占地少,投资小,能耗低,且粉碎细度能达到与气流粉碎机同样的要求,便于工业化生产,发展整个中药产业。

规模大、新品多、品种全成套超微粉碎设备生产基地

浙江丰利粉碎设备有限公司 电话/传真: 0575- 3185888 3100888 3182888

总经理: 王春峰 联系人: 叶向红 地址: 浙江省嵊州市城关罗柱岙 邮编: 312400