

- against Ehrlich ascites carcinome [J]. J Pharm Pharmacol, 1996, 48: 685-688.
- [12] Akbuga J, Bergisadi N. 5-Fluorouracil-loaded chitosan microspheres: Preparation and release characteristics [J]. J Microencapsul, 1996, 13: 161-168.
- [13] Acikgoz M, Kas H S, Orman M, *et al.* Chitosan microspheres of diclofenac sodium I. application of factorial design and evaluation of release kinetics [J]. J Microencapsul, 1996, 13: 141-159.
- [14] Shibata Y, Foster L A, Metzger W J, *et al.* Alveolar macrophage priming by intravenous administration of chitin particles, polymers of *N*-acetyl-*D*-glucosamine in mice [J]. Infect Immun, 1997, 65: 1734-1741.
- [15] Thacharodi D, Rao K P. Rate-controlling biopolymer membranes as transdermal delivery systems for nifedipine: development and in vitro evaluations [J]. Biomaterials, 1996, 17: 1307-1311.
- [16] Sato M, Onishi H, Kitano M, *et al.* Preparation and drug release characteristics of the conjugates of mitomycin C with glycol-chitosan and *N*-succinyl-chitosan [J]. Bio Pharm Bull, 1996, 19: 241-245.
- [17] Koyano T, Minoura N, Nagura M, *et al.* Attachment and growth of cultured fibroblast cells on PV A/chitosan-blended hydrogels [J]. J Biomed Mater Res, 1998, 39: 486-490.
- [18] Costain D J, Kennedy R, Giona C, *et al.* Prevention of post-surgical adhesive with *N*, *O*-carboxymethyl chitosan: examination of the most efficacious preparation and the effect of *N*, *O*-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing [J]. Surgery, 1997, 121: 314-319.
- [19] Schipper N C, Olsson S, Hoogstraate J A, *et al.* Chitosan as absorption enhancer for poorly absorbable drugs 2 mechanism of absorption enhancement [J]. Pharm Res, 1997, 14: 923-929.
- [20] Kotze A F, Luessen H C, de-Leeuw B J, *et al.* *N*-trimethyl chitosan chloride as a potential absorption enhancer across mucosal surfaces; in vitro evaluation in intestinal epithelial cells (caco-2) [J]. Pharm Res, 1997, 14: 1197-1202.
- [21] Patel V K, Amiji M M. Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly (ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach [J]. Pharm Res, 1996, 13: 588-593.
- [22] Needleman I G, Snales F G, Martin G P. An investigation of bioadhesion for periodontal and oral mucosal drug delivery [J]. J Clin Periodontol, 1997, 24: 394-340.
- [23] Arimoto-Kobayashi S, Harada N, Tokunaga R, *et al.* Absorption of mutagens to chlorophyllin-chitosan, an insoluble form of chlorophyllin [J]. Mutat Res, 1997, 381: 243-249.
- [24] Kochkina Z M, Pospeshny G, Chirkov S N. Inhibition of phagocytosis in a *Bacillus thuringiensis* culture by chitosan [J]. Prikl Biokhim Mikrobiol, 1996, 32: 247-250.
- [25] Drozd N N, Makarov V A, Bashkov G V, *et al.* The effect of the joint administration of heparin and chitosan sulfate ether on hemostatic function [J]. Eksp Klin Farmakol, 1996, 59: 30-33.
- [26] Kosaka T, Kaneko Y, Nakada Y, *et al.* Effect of chitosan implantation on activation of canine macrophages and polymorphonuclear cells after surgical stress [J]. J Vet Med Sci, 1996, 58: 963-967.
- [27] Li X. The use of chitosan to increase the stability of calcium alginate beads with entrapped yeast cells [J]. Biotechnol Appl Biochem, 1996, 23: 269-272.

普洛托品的药理作用研究进展

邓敏¹, 宋秀媛¹, 王家富^{2*}

(1. 山东潍坊医学院 病理生理教研室, 山东 潍坊 261041; 2. 山东泰山医学院 病理生理教研室, 山东 泰安 277100)

摘要: 普洛托品 (Protopine, Pro) 是从夏天无、紫金龙、异紫堇、罂粟等植物中提取的一种异喹啉类生物碱。具有抑制血小板聚集、松弛平滑肌、抗心律失常、解痉止痛等药理作用。研究表明该药具有较广阔的开发应用前景。

关键词: 普洛托品; 异喹啉类生物碱; 药理作用; 原阿片碱

中图分类号: R282.71; R285 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)03-0275-03

Progress in studies on pharmacological effect of Protopine

DENG Min¹, SONG Xiu-yuan¹, WANG Jia-fu²

(1. Department of Pathophysiology, Weifang Medical College, Weifang Shandong 261041, China; 2. Department of Pathophysiology, Taishan Medical College, Tai'an Shandong 277100, China)

Key words Protopine; isoquinolin alkaloid; pharmacological effect; opioid alkaloid

普洛托品 (Protopine, Pro) 又名原阿片碱, 是从夏天无、紫金龙、异紫堇、罂粟等我国广泛分布的植物中提取的一种异喹啉类生物碱^[1-3]。它们在其他中草药如苦地丁、白屈菜、

南天竹中亦有分布^[4-6]。文献报道其具有与异喹啉类生物碱相似的药理作用, 如抑制血小板聚集^[7-14], 松弛平滑肌^[14-17], 抗心律失常^[18-22], 解痉止痛^[14,23]等作用。为进一步

* 收稿日期: 2000-06-12; 修回日期: 2000-07-17

作者简介: 邓敏 (1974-), 女, 山东省枣庄市人, 潍坊医学院药理学研究生。主要从事心血管药理学研究, 硕士论文为“普洛托品对平滑肌细胞增殖、凋亡及相关基因的影响”。Tel (0536) 8211844 E-mail Deng Min 1706@163.net

探讨研究 Pro 在实验及临床中的应用,笔者对其药理作用作一综述。

1 性状

Pro 为一透明棱晶,分子式为 $C_{30}H_{49}O_5N$,相对分子质量 363 u,熔点 $210^{\circ}\text{C}\sim 211^{\circ}\text{C}$,无旋光性,易溶于氯仿,难溶于乙醇、丙酮和乙醚等^[3,6]

2 药理作用及机制

2.1 对血小板的作用: Pro 具有对抗血小板聚集,影响血小板生物活性物质的释放,保护血小板内部超微结构的作用^[7-14]。马国义等^[7,8]用 Pro 做兔体外和体内血小板聚集实验,结果表明 Pro 体外 $1\sim 1000\mu\text{mol/L}$,体内 10 和 20 mg/kg 均有抑制 ADR 胶原、花生四烯酸(AA)、烙铁头蛇毒血小板聚集素(TMVA)诱导的血小板聚集作用,提示 Pro 是一种血小板功能抑制剂,对血小板 3 条活化途径无明显的选择性。血小板的活化聚集受 cGMP 和 cAMP 水平的调节和控制,血小板内 cGMP 和 cAMP 水平升高均可抑制血小板聚集^[9]。马国义等认为 Pro 的抗血小板作用机制与升高血小板 cGMP 水平和抑制血小板释放活性物质有关,但也有人提出不同的见解。Shimoto 等^[10,11]在 1990 年报道 Pro 抑制血小板聚集是通过激活腺苷酸环化酶,增加血小板内 cAMP 水平起作用的。随后通过 AA 途径证实 Pro 是通过抑制 AA 的释放、血小板膜的磷酸化和抑制前列环素(PGE₂)向血栓素(TXA₂)的转化而发挥抗血小板作用的。即 Pro 是磷脂酶的抑制因子,又是 TXA₂合成的抑制因子^[11]。而 KO 等^[12]报道,Pro 抑制 ADR 胶原、AA PAF 诱导的血小板聚集和 ATP 释放,并抑制细胞内 Ca^{2+} 的增加,但不引起血小板内 cAMP 水平升高。研究认为 Pro 是通过抑制 TXA₂ 生成和磷酸肌醇降解导致的细胞内 Ca^{2+} 减少而发挥抗血小板作用的。沈志强^[13]进一步研究发现,Pro 抑制 ADP 胶原、AA PAF 诱导的血小板聚集作用是通过降低血小板内 Ca^{2+} 浓度来实现的。在 CaCl_2 及依地酸存在条件下,Pro 呈浓度相关性减少 Ca^{2+} 的浓度。实验证明 Pro 不仅抑制血小板的内钙释放,而且抑制其外钙内流。由此可见,Pro 抗血小板的机制尚存在不同的争议,有待于进一步研究证实。

2.2 对平滑肌的作用:黄跃华等^[15]用平滑肌等张收缩和放射免疫方法,进一步研究了 Pro 对不同部位平滑肌的作用。Pro 能抑制高钾引起的豚鼠回肠、结肠带和兔主动脉、门静脉、肠系膜动脉的收缩;去甲肾上腺素(NE)引起的兔主动脉、门静脉、肠系膜动脉的收缩且抑制 NE 和高钾的作用无选择性。认为 Pro 松弛平滑肌的作用机制主要是抑制细胞内钙的释放。而 Ko 等^[16]研究表明 Pro 是通过抑制电压依赖性和受体依赖性 Ca^{2+} 浓度而引起平滑肌松弛的。同时,钟润先等^[17]在研究 Pro 松弛平滑肌的基础上,比较了不同浓度的 Pro、阿托品、罂粟碱对离体猫睫状肌的影响。结果表明以上药物对睫状肌均有解痉作用。Pro 浓度为 $5.6\times 10^{-4}\sim 1.13\times 10^{-3}\text{mmol/L}$ 可松弛离体猫睫状肌,其 IC_{50} 为 $(0.55\pm 0.19)\text{mmol/L}$ 。其直接作用较阿托品弱约 38 倍;比夏天无强约 2 倍。夏天无眼药水(主要成分是 Pro)在临床上被用于治疗青

少年功能性近视眼,取得较好的效果。

2.3 抗心律失常作用:70 年代国外对此已有报道^[18]。陆泽安^[19]采用 8 种动物实验性心律失常模型,观察了 Pro 抗心律失常作用。乌头碱、毒 K 中枢性、心肌缺血再灌注、氯仿、苯肾上腺等引起的心律失常的发生均与心肌细胞内 Na^{+} 浓度增加有关;Pro 对这几种心律失常均有保护作用。滕初兴等^[20]曾报道 Pro 可降低心肌细胞动作电位的零相最大上升速率及幅度,延长心肌有效不应期。故陆泽安等认为 Pro 系通过阻滞心肌细胞快 Na^{+} 通道,延长心肌有效不应期而发挥抗心律失常作用的。余丽梅等^[21,22]在 1998 年进一步探讨了 Pro 对豚鼠离体心房电生理的影响,发现 Pro 明显抑制心房的自律性与收缩力,能取消 CaCl_2 的正性变时效应,延长左心房的功能性不应期(FRP),还明显抑制左心房正阶梯现象。这些提示 Pro 的负性频率作用和延长有效不应期是其抗心律失常作用的基础,并且对心房正阶梯现象抑制效应可能与抑制心肌细胞内外 Ca^{2+} 内流有关,同时对细胞内 Ca^{2+} 的释放也有一定的抑制作用。

2.4 镇痛作用:Pro 对化学刺激和电热刺激引起的疼痛有明显的镇痛作用,但其镇痛作用较吗啡为弱^[14]。徐强等^[24]用小鼠尾部加压及热板法证实,Pro 10~40 mg/kg 有明显的镇痛作用,抑制小鼠自发活动,促进戊巴比妥钠诱导的睡眠,延长睡眠时间,缩短潜伏期。但 Pro 与解热镇痛药的镇痛作用不同,Pro 没有抗炎作用,其镇痛作用与吗啡相似,但无吗啡的成瘾性,并可减轻豚鼠回肠对吗啡撤药时的依赖性^[25]。有研究表明^[26,27], Ca^{2+} 在吗啡中枢镇痛作用中起着调节作用。徐强等发现 CaCl_2 、MTX (钙通道兴奋剂)能抑制 Pro 的镇痛;而 Nif (钙通道阻断剂)则增强其镇痛效果。利血平和酚妥拉明对其镇痛有抑制趋势,而普奈洛尔无影响。因此 Pro 镇痛作用主要是通过阿片及钙机制,部分是通过肾上腺素能机制。

2.5 对肝损伤的保护作用:关于 Pro 的肝保护作用,国内外报道较少。魏怀玲^[6]在 1997 年曾研究过 Pro 对 CCl_4 硫代乙酰胺(TAA)、扑热息痛造成的肝损伤的保护作用。实验对紫萁灵、乙酰紫萁灵、Pro 3 种药物作了比较,3 种化合物均对肝起保护作用,能降低升高的 sGTP 水平及减轻肝脏病理损害。Pro 等能显著升高肝微粒体、细胞色素 P₄₅₀ 含量及依赖 P₄₅₀ 的有关酶活性;而 P₄₅₀ 在机体解毒过程中起关键作用。这提示 Pro 等提高肝脏解毒功能可能是其抗肝损伤作用的一个环节。Janbaz 等^[28]实验发现,Pro 通过抑制肝微粒体药物代谢酶,阻止化学物质诱导肝毒性,这与魏怀玲报道相符合。

2.6 抗疟作用:Pro 有效衍生物的抗疟作用机制推测可能是喹啉环有效基因与疟原虫体内 DNA 上环核苷酸中碱基相结合,形成分子复合物干扰核酸的合成,由于疟原虫代谢发生障碍,最终被机体所消灭。

2.7 其他作用:另有文献报道,Pro 能降低家兔、大鼠血压,选择性舒张兔脑及自发性高血压大鼠主动脉,促进胆汁分泌,抗过敏,抗炎,抗血栓形成,增加 GABA 受体的亲和力等。

3 小结

综上所述, Pro 具有多方面的药理作用,特别是对心血管系统作用显著。如若经过进一步研究证实,可望成为抗心血管系统疾病的一种新型药物。

参考文献:

- [1] 吴大刚. 紫金龙的生物碱部分 [J]. 中草药通讯, 1977, 8(4): 9-11.
- [2] 王兆全. 安徽元胡的化学成分研究 [J]. 中草药通讯, 1977, 8(8): 13-16.
- [3] 章明. 从夏天无总生物碱中分离普鲁托品 [J]. 中国药学杂志, 1994, 29(5): 495.
- [4] 徐晓莹, 李宝明, 何丽一等. 苦地丁中异喹啉生物碱的反相离子对高效液相色谱分析法 [J]. 药理学报, 1994, 29(10): 785-789.
- [5] 赵一, 郑家骥, 黄世英等. 普鲁托品衍生物抗疟实验研究 [J]. 药理学报, 1981, 16: 7-10.
- [6] 魏怀玲, 刘耕陶. 紫堇灵、乙酰紫堇灵及原阿片碱对小鼠实验性肝损伤的保护作用 [J]. 药理学报, 1997, 32(5): 331-336.
- [7] 马国义, 张子昭, 陈植和. 普鲁托品对家兔血小板功能的影响 [J]. 中国药理学报, 1994, 15(4): 367-371.
- [8] 马国义, 张子昭, 陈植和. 普鲁托品对家兔血小板超微结构的影响 [J]. 昆明医学院学报, 1995, 16(4): 1-4.
- [9] Matsuda H, Shiimoto H, Kubo M. Effects of protopine on blood platelet aggregation I [J]. Planta Med, 1988, 54(6): 498-501.
- [10] Vermeylen J, Badenhurst P N, Deckmyn H. *et al.* Normal mechanisms of platelet function [J]. Clin Haematol, 1983, 12: 107-151.
- [11] Shiimoto H, Matsuda H, Kubo M. Effects of Protopine on blood platelet aggregation II [J]. Chem Pharm Bull Tokyo, 1990, 38(8): 2320-2322.
- [12] Ko F N, Wu T S, Lu Y C, *et al.* Antiplatelet effects of protopine isolated from *Corydalis tubers* [J]. Throm Res, 1989, 56(2): 289-298.
- [13] 沈志强. 普鲁托品对血小板内钙的影响 [J]. 中国药理学报, 1999, 20(4): 338-340.
- [14] 乐开礼. 普鲁托品的镇静、镇痛作用 [J]. 中国药理学报, 1981, 12: 16-18.
- [15] 黄跃华. 普鲁托品松弛平滑肌的作用 [J]. 中国药理学报, 1991, 12(1): 16-19.
- [16] Ko F N, Wu T S, Lu T S. Ca^{2+} -channel blockade in rat thoracic aorta by protopine isolated from *Corydalis tubers* [J]. Jpn J Pharmacol, 1992, 58(1): 1-9.
- [17] 钟润先. 普鲁托品及夏天无对离体猫睫状肌和豚鼠回肠的解痉作用 [J]. 中草药, 1986, 17(7): 15-18.
- [18] Farnsworth N R, Condlall G A. A review of some biologically active compounds isolated from *plancha* as reported in the 1974-1975 literature. Lloydia, 1976, 39(6): 420.
- [19] 陆泽安. 普鲁托品的抗实验性心律失常作用 [J]. 中国药学杂志, 1995, 30(2): 81-84.
- [20] 滕初兴, 陈植和, 赵更生. 普鲁托品对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响 [J]. 昆明医学院学报, 1989, 10(1): 44-47.
- [21] 余丽梅, 孙安盛. 普鲁托品对豚鼠心房肌生理特性的影响 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(4): 322-324; 1999, 15(5): 432-434.
- [22] 余丽梅, 孙安盛. 普鲁托品对豚鼠心房肌的影响 [J]. 遵义医学院学报, 1999, 22(1): 9-11.
- [23] 宋秀媛, 姜波. 普鲁托品对豚鼠心乳头肌电生理特性的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1996, 15(7): 774.
- [24] 徐强, 金蓉鸾. 阿片、钙及肾上腺素受体与普鲁托品的镇痛 [J]. 中国药理学报, 1993, 14(6): 495-500.
- [25] Capasso A, Piacente S, Pizza C. Isoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* reduce morphine withdrawal in guinea pig isolated ileum [J]. Planta Med, 1997 63(4): 326-328.
- [26] Schist W K, Way E L. Hyperalgesic effects of divalent cations and antinociceptive effects of a calcium chelator in naive and morphine-dependent mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1980, 211: 22-27.
- [27] Chen Z W, Ma C G. Relations of Ca^{2+} to pain and inflammatory immunity [J]. Chin Pharmacol, 1989, 5: 65-68.
- [28] Janbaz K H, Saeed S A, Gilani A H. An assessment of the potential of protopine to inhibit microsomal drug metabolizing enzymes and prevent chemical-induced hepatotoxicity in rodents [J]. J Pharmacol Res, 1998, 38(3): 215-219.

青心酮活血化瘀作用机制的研究进展

吴萍, 黄引平, 叶笃筠*

(华中科技大学同济医学院 卫生部呼吸疾病重点实验室, 湖北 武汉 430030)

摘要: 青心酮是从秃毛冬青叶中提取的一种有效成分, 具有抗血小板聚集、抗血栓形成、改善血流动力学及抑制平滑肌增生等作用。概述了其活血化瘀的作用及其机制。

关键词: 青心酮; 活血化瘀; 药理作用

中图分类号: R282. 71; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)03-0277-03

Progress in studies on mechanism of promoting blood circulation and removing blood stasis of 3, 4-dihydroxyacetophenone

WU Ping, HUANG Yin-ping, YE Du-jun

* 收稿日期: 2000-11-18

作者简介: 吴萍 (1973-), 女, 医学硕士, 1996年毕业于同济医科大学医疗系, 并留校病理生理学教研室任教, 导师叶笃筠教授。先后参加 4 项国家自然科学基金、1 项卫生部、3 项湖北省卫生厅科研课题的完成。

Tel (027) 83692625 E-mail wpingw@ yahoo. com. cn