

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]. 药学报, 1994, 29(10): 785-789.
- [5] 赵一, 郑家骥, 黄世英等. 普鲁托品衍生物的抗疟实验研究[J]. 药学报, 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, Shiomoto H, Kubo M. Effects of protopine on blood plated aggregation I [J]. Planta, 1988, 54(6): 498-501.
- [10] Vermeylen J, Badenhorst P N, Deckmyn H, et al. Normal mechanisms of platelet function [J]. Clin Haematol, 1983, 12: 107-151.
- [11] Shiomoto H, Matsuda H, Kubo M. Effects of Protopine on blood plated 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, Cordell G A. A review of some biologically active compounds isolated from plants 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, Pizzi 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项卫生部及3项湖北省卫生厅科研课题的完成。

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

(Key Laboratory of Pulmonary Diseases of Ministry of Health, Tongji Medical College, Central China University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430030, China)

Key words: 3, 4-dihydroxyacetophenone; promoting blood circulation and removing blood stasis; pharmacological effect

青心酮, 又名 3, 4-二羟基苯乙酮(3, 4-dihydroxyacetophenone, DHAP), 是从秃毛冬青 *Ilex pubesens* Hook. et Arn. var. *glabra* Chang 叶中提取的有效成分, 其分子式为 $C_8H_8O_3$, 相对分子质量为 152 u。DHAP 作为一种活血化瘀药物, 首先用于冠心病的治疗^[1], 继之我们将其试用于妊娠高血压综合征、胎儿宫内生长迟缓及慢性阻塞性肺病等方面治疗, 临床上均获得较好的疗效^{2~4]}。DHAP 对血液和心血管系统等具有多种药理作用, 综述如下:

1 对血小板功能及血栓形成的影响

与乙酰水杨酸等抗血小板药物相似, DHAP 能有效抑制血小板的聚集、释放等功能。放免分析法显示, DHAP 呈剂量依赖性抑制血小板中血栓素 $A_2(TXA_2)$ 的生成^[5], 而在大剂量时则抑制血管壁前列环素 (PGI_2) 的生成^[6]。DHAP 能抑制缺氧性犬肺血管收缩, 而大剂量时作用反而减弱^[7]。血管壁 PGI_2 与血小板内所产生的 TXA_2 间的平衡是维持血小板和血管壁正常功能的重要因素, DHAP 调节 TXA_2/PGI_2 比值, 是其调控血小板功能的主要机制之一。在体和离体实验结果还发现, DHAP 对胶原、ADP、花生四烯酸 (AA) 引起的小血小板的聚集和释放 5-HT 反应均有抑制作用, 而且 DHAP 对 ADP、胶原诱导血小板聚集的 IC_{50} 远远大于对 AA 所诱导的血小板聚集的 IC_{50} ^[5, 8, 9], 提示 DHAP 可能对 AA 代谢具有较强的选择性。

实验表明, DHAP 能增加血小板 cAMP 的含量^[8], 但此作用与 PGI_2 通过兴奋腺苷酸环化酶而增加 cAMP 不同, 它是通过抑制血小板磷酸二酯酶的活性, 使 cAMP 分解减少所致。也有实验证实, DHAP 与 Ca^{2+} 合用后, 对血小板聚集和抑制率明显降低, 说明 Ca^{2+} 能够对抗此作用, 提示 DHAP 抑制血小板聚集与 Ca^{2+} 呈竞争性抑制, 如干扰 Ca^{2+} 跨膜内流^[9]。用合成的前列腺素过氧化物酶探讨 DHAP 对 AA 环加氧酶 (COX) 代谢途径的影响, 表明其与消炎痛相似, 抑制 AA 为底物时大鼠 TXB_2 和 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 的生成, 但不减少以前列腺素过氧化物为底物时的 TXB_2 和 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 的生成。提示 DHAP 可能是一种 COX 抑制剂, 而其对 COX 下游的 TXA_2 和 PGI_2 合成酶则无明显抑制作用。

利用荧光偏振度测量, 发现在 DHAP 作用下血小板的聚集作用可能与其降低血小板膜的流动性有关^[10]。同时也发现老年大鼠血小板膜磷脂成分磷脂酰乙醇胺 (PE) 及磷脂酰胆碱 (PC) 含量较年轻组为低, DHAP 可使老年大鼠血小板膜总磷脂含量有所增加, 膜磷脂与膜胆固醇比值相对增高, PC 和 PE 含量也能增高到年轻组水平^[11]。DHAP 对血小板聚集的抑制作用也可能与其抑制 PC 及 PE 降解的作用有关。

由此可见, DHAP 可能主要通过调节 TXA_2/PGI_2 的比

值、影响血小板内信息传递、改变膜特性及化学组成等方面影响血小板的生理功能。DHAP 使血小板聚集能力降低的同时, 对人脐静脉内皮细胞 (EC) 组织性凝血活酶 (tPA) 和凝血活酶抑制物 (PAI) 生成呈现抑制作用, 且对 PAI 的抑制作用明显强于 tPA, 使 PAI/tPA 的比值明显下降, 且与剂量呈正相关^[12]。PAI 与 tPA 在纤溶系统激活过程中起着相互拮抗的作用, 它们平衡的失调可能导致多种疾病, DHAP 正是通过调节 PAI/tPA 比值抑制血栓的形成。

2 对血流动力学的影响

DHAP 不仅能降低缺氧所致猪肺动脉平滑肌细胞增殖^[13], 也可降低慢阻肺患者肺动脉平均压, 且降低肺循环阻力作用强于体循环; DHAP 增加心输出量的同时, 对体动脉血压及动脉血气影响不明显; 它与血浆 ET_1 、cGMP 水平降低、cAMP/cGMP 比值增高、心钠素 (ANP) 下降有着密切关系^[4], 推测其舒张血管的作用可能与 β -受体兴奋有关。DHAP 无经典的扩血管药物继发性地加快心率的副作用。同时, DHAP 也能导致慢阻肺及肺心病患者由于血容量升高及右心房、肺受牵张所诱发的血浆 ANP 的分泌增多^[4, 14]。DHAP 还能降低血液的粘稠度, 减少心肌氧耗, 舒张冠状动脉, 改善心肌功能^[15]。亦有证据表明经脾动脉注射 DHAP 后能增加大鼠肝脏表面微循环血流量。

DHAP 对子宫及胎盘血液循环也有明显影响, 妊高征 (PIH) 患者经 DHAP 和 $MgSO_4$ 治疗后, 可见其血液循环明显改善, 子宫动脉和脐动脉的平均血流速度 (TAV) 及血流量 (Q) 均增高; 与 $MgSO_4$ 不同, DHAP 不仅可明显降低 PIH 患者体循环, 改善母胎血循, 而且还可使胎盘的超微结构(如胞浆中空泡, 粗面内质网, 线粒体及胞膜表面的微绒毛等)病理性改变均趋于正常^[16]。应用 DHAP 治疗胎儿宫内生长迟缓 (IUGR), 可明显纠正患者的某些临床指标, 且明显优于氨基酸治疗组^[3]。

而 DHAP 对 PIH 患者子宫胎盘血流的调节机制是多方面的。如前所述, 它能纠正 PIH 时母体及子宫胎盘血管床 TXA_2 与 PGI_2 的失衡^[5, 8], 从而改变血管张力, 抑制血小板聚集, 调节血液供应。近年又提出某些与此相关的体液因素: 经 DHAP 治疗的 PIH 患者, 无论其母血 ANP 水平, 还是胎血 ANP 水平均较未治疗组明显升高^[17], 这一结果与 DHAP 治疗慢阻肺的结果相吻合^[4, 14]; DHAP 可使 PIH 患者胎盘血管壁 NOS 活性增高, 血浆 ET 水平降低, 表明 DHAP 纠正病理性一氧化氮/内皮素失衡^[18], 是其治疗 PIH 和 IUGR 等病理性妊娠的重要药理机制之一。

3 抑制平滑肌细胞的增殖

实验发现 DHAP 对缺氧所致的猪肺动脉平滑肌细胞增殖具有明显的抑制作用, 并呈剂量依赖关系^[3]。

在家兔的实验中发现 DHAP 显著抑制 10% 小牛血清引起大鼠主动脉平滑肌增殖和 DNA 合成, 且此作用与细胞增殖周期有关, G₁期给药效果明显大于 S 期给药。

4 其它

DHAP 使 EC 弹性系数、红细胞表观变形指数和最大变形值增高^[9]。DHAP 可以增加肺血管 EC 的弹性, 一方面, 有助于血管 EC 在心血管周期收缩运动中, 待压力释放后, 迅速恢复其形态, 以保持对下一周期的血流压力的响应; 同时 DHAP 使血管 EC 弹性增大, 进而增大血管管径, 增加血流量。DHAP 使红细胞变形能力明显增强, 有利于红细胞通过毛细血管, 减少细胞间的叠连, 降低血液粘度, 疏通微循环, 这也可能是 DHAP 改善血液循环的生物力学机制之一。

DHAP 还能保护血红蛋白 (Hb) 不被氧化, 减少变性 Hb 与红细胞结合, 通过比较, DHAP 与 SOD 相似, 是超氧阴离子的清除剂, 减弱其氧化能力。而且 DHAP 还显著增强肺血管平滑肌延迟整流 K⁺ 电流, 促进 K⁺ 通道开放, 从而舒张平滑肌(文章待发表)。

综上所述, DHAP 作为一种活血化瘀中药, 对血液和心血管系统具有多种药理作用, 并且对多种疾病具有良好疗效。相信随着 DHAP 的作用及机制研究的不断深入, 将为各种心血管疾病及其合并症的治疗开辟更广泛的前景, 并且对开发中药资源具有重要意义。

参考文献:

- [1] 北京制药工业研究所, 中国人民解放军 157 医院. 秃毛冬青叶有效成分的研究[J]. 中草药通讯, 1977, 8(9): 7-10.
- [2] 孙莹璞, 马庭元, 吴熙瑞. 青心酮治疗妊娠高血压临床疗效分析及作用机理的初步探讨[J]. 实用妇产科杂志, 1991, 7(3): 141-143.
- [3] 黄引平, 马庭元. 应用青心酮治疗胎儿宫内生长迟缓[J]. 中华妇产科杂志, 1993, 28(6): 333-336.
- [4] 林春龙, 张珍祥, 徐永健, 等. 青心酮对慢性阻塞性肺疾病的治疗机制探讨[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1995, 18(2): 97-98.

- [5] 汪 钟, 安 岩, 刘 忠, 等. 3, 4-二羟基苯乙酮对家兔血小板释放血栓素 A₂ 的影响[J]. 药学报, 1987, 22(5): 330-334.
- [6] 汪 钟, 高海泉, 朱国强, 等. 3, 4-二羟基苯乙酮 (DHAP) 对大鼠主动脉生成前列环素样物质的影响[J]. 中国药理学报, 1986, 7(1): 37-40.
- [7] Ullah F, Wang Di-xun, Ming Zhi, et al. Effects of 3, 4-dihydroxyacetophenone (3, 4-DHAP) on hypoxic pulmonary and systemic vascular response in dogs [J]. J Tongji Med Univer, 1995, 15(1): 26-30.
- [8] 汪 钟, 高海泉, 安 岩, 等. 3, 4-二羟基苯乙酮对家兔血小板功能的影响[J]. 中国药理学报, 1984, 5(3): 187-192.
- [9] 黎曙霞, 李 郁, 熊忠明, 等. 青心酮对妊娠高血压患者血小板功能的影响[J]. 同济医科大学学报, 1994, 23(4): 305-307.
- [10] 石 琳, 秦正红, 高苏祥. 用荧光偏振技术研究 3, 4-二羟基苯乙酮对血小板膜流动性的影响[J]. 中国药理学报, 1986, 7(2): 149-151.
- [11] 彭东华, 石 琳. 3, 4-二羟基苯乙酮对老年大鼠血小板膜磷脂成分的影响[J]. 药学报, 1995, 30(5): 343-346.
- [12] 闪珍珍, 常翠芳, 冯 玲, 等. 青心酮对人血管内皮细胞 tPA 和 PAI 生成的影响[J]. 中药药理与临床, 1995, 6: 33-35.
- [13] 郝天玲, 郝春荣, 王迪浔. 3, 4-二羟基苯乙酮对缺氧所致猪肺动脉平滑肌细胞增殖的影响[J]. 同济医科大学学报, 1998, 27(6): 431-433.
- [14] 林春龙, 张珍祥, 徐永健, 等. 青心酮对慢性阻塞性肺病患者血流动力学及心钠素和环磷酸苷类水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(3): 131-133.
- [15] 北京制药工业研究所, 中国人民解放军一五七医院. 秃毛冬青叶对冠心病的药理研究[J]. 中草药, 1980, 11(8): 358-366.
- [16] 乔福元, 闻良珍, 许建平. 彩色多普勒监测妊娠征孕子宫胎盘血流变化[J]. 中华妇产科杂志, 1995, 30(6): 337-339.
- [17] Wu Xi-rui, Li Yu, Yang Da-sen, et al. The utero-placental circulation, eugenic and the prevention and treatment of high risk pregnancies [J]. J Tongji Med Univer, 1994, 14(1): 1-6.
- [18] 黄引平, 叶笃筠, 马庭元, 等. 青心酮对妊娠征患者胎盘血管壁一氧化氮合成酶和血浆内皮素的影响[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(11): 667-669.
- [19] 叶笃筠, 黄云峰, 吴 萍, 等. 青心酮对血管内皮细胞和红细胞生物力学特性的影响[J]. 同济医科大学学报, 2000, 29(2): 116-118.

草药蛇足石杉的研究进展

余红英, 孙远明, 杨跃进*

(华南农业大学 食品系, 广东 广州 510642)

摘 要: 对蛇足石杉的药理作用及其临床应用方面的研究作较全面综述, 并对其应用前景作一展望。

关键词: 蛇足石杉; 石杉碱甲; 石杉碱乙

中图分类号: R 282. 71; R 285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)03-0279-03

Advances in studies on *Huperzia serrata*

YU Hong-ying, SUN Yuan-ming, YANG Yue-jin

(Department of Food Sciences, South China Agricultural University, Guangzhou Guangdong 510642, China)

* 收稿日期: 2000-07-20

作者简介: 余红英(1966-), 女, 讲师, 现为华南农业大学食品系博士生。研究方向: 资源植物化学, 已发表论文 10 余篇。

Tel: (020) 85283448 E-mail: hyingyu@263.net

* 于该校生物技术学院