

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^[19]。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. 青心酮治疗妊高征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,王迪淳. 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. 彩色多普勒监测妊高征孕妇子宫胎盘血流变化[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. 青心酮对妊高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:R282.71;R285

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

Key words *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev; huperzine A; huperzine B

蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. 为蕨类植物,属石杉科 (Huperiaceae),石杉属 (*Huperzia* Bernh.),又名救命王、千层塔、金不换。民间用于治疗痈疽肿毒、跌打损伤等^[1,2]。分布于全国各地,也广布于亚洲其他地区、大洋洲,以及中美洲的古巴、墨西哥等地。1972年国内首次报道该植物的生物碱(石杉碱甲 huperzine A, Hup A)在动物试验上有横纹肌松弛作用之后,已从中又分得十几个生物碱单体^[3]。药理实验表明,Hup A和 B具有很强的抑制胆碱酯酶的活性及提高学习和改善老年人记忆功能的作用。1993年美国FDA批准石杉碱甲片属于类胆碱能剂。由于它是一种低毒、高效、可逆和高选择性的乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂,已被国际上列为第二代的AChE抑制剂之一^[4]。现对蛇足石杉的药理学方面的研究进展作一综述。

1 药理作用

1.1 抗胆碱酯酶作用:林佳慧等^[5]用小鼠的膈神经肌肉标本通过胞内记录方法,研究Hup A对自发释放的小终板电位(MEPP)、终板电位(EPP)的量子含量以及肌细胞的静息膜电位的作用,结果表明,Hup A可增强MEPP的振幅、上升相和半下降相,其作用强度为E2020> Hup A> Tac(他克林)。EPP的量子含量和肌细胞的静息膜电位无明显作用。证明了Hup A是一种高选择性的抗AChE抑制剂,能明显促进神经肌接头处的胆碱能传递。王月娥等^[6]报道Hup A对大鼠红细胞膜、血清及猪尾核的ChE活力均有抑制作用。

Hup A对AChE的抑制作用为毒扁豆碱的3倍、加兰他敏的30倍,且对AChE的抑制作用是可逆的,为混合型。宫泽辉等报道石杉碱甲对小鼠脑、红细胞和猪脑固相AChE的抑制强度为对血浆胆碱酯酶(BuChE)抑制强度的数千倍,抑制方式为竞争性和非竞争性混合型^[7]。管林初等^[8]研究

Hup A对兔脑电图(EEG)及其功率谱的影响,表明Hup A能通过血脑屏障,进入中枢而发挥作用^[9]。王晓东等^[10]用急性分离海马锥细胞全细胞记录研究Hup A对NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)诱发电流的影响和用大脑皮层突膜标本研究Hup A对^{[3]H}Diz特异性结合的影响。结果表明Hup A在大脑皮层除了抑制AChE外,还是NMDA受体拮抗剂。汪红等^[11]比较Hup A E2020和Tac对大鼠胆碱酯酶的抑制作用,结果三药灌胃后对大鼠脑中AChE均产生剂量依赖性抑制,以Hup A作用最强,Tac对BuChE的抑制显著强于E2020和Hup A,其副反应最为明显。单次经口给药后,Hup A对脑内AChE的抑制作用长于E2020和Tac,多次给药后,对AChE的抑制作用三药均未产生耐受性。刘静等^[12]测试了Hup B的抗AChE作用并与Tac进行比较,结果Hup B是AChE的高选择性抑制剂,灌胃时药效高,毒性低。

1.2 对神经肌肉的作用^[7]:有报道蛇足石杉的总生物碱在家兔垂头实验、麻醉兔胫神经肌标本、大鼠离体膈肌标本上均表现出明显的肌肉松弛作用。严孝方等在大鼠胫前肌坐骨

神经标本上证明Hup A有加强肌肉收缩的作用,并与已知有效药进行比较,结果表明,其收缩强度依次为:静脉注射甲基硫酸新斯的明(Neos)> Hup A> 水杨酸毒扁豆碱(Phys)> Hup B,腹腔注射Hup A> Neos。抗氯化筒箭毒碱(d-TTC)的作用依次为Hup A> Phys> Neos> 氢溴酸加兰他敏(Gal)> Hup A。

1.3 增强学习记忆和改善记忆障碍功能:唐希灿等^[13]用Y型迷宫测试100~167 μ g/kg Hup A促进大鼠对明-暗分辨学习过程,36~167 μ g/kg对该反应的记忆再现有易化效应。朱晓东等证明腹腔注射Hup A 0.075~0.0125 mg/kg或Hup B 0.4~0.8 mg/kg均能明显促进小鼠的空间辨别学习,并可显著预防CO₂产生的短时间识别障碍,促进记忆保持和再现。小鼠灌胃Hup A 0.1~0.3 mg/kg或Hup B 0.8 mg/kg也有促进学习记忆的作用。且Hup A 100~125 mg/kg和Hup B 1.0~1.5 mg/kg均能明显改善小鼠环己酰亚胺、NaNO₂、东莨菪碱以及最大电惊厥产生的被动回避操作记忆损伤,促进老龄大鼠的记忆保持。熊志奇等^[14]采用八臂迷宫延迟插板的方法研究Hup A对基底核大细胞(NBM)损毁诱导的工作记忆障碍的影响,结果单侧损毁NBM(卡因酸0.02 μ mol)导致空间记忆障碍,在不同的延迟间隔,大鼠完成程序产生的正确数减少和错误数增多,损毁侧大脑皮层ChAT酶的含量下降了大约40%,Hup A(0.2 mg/kg,实验前30 min,ip)有效改善这种空间记忆障碍。叶家伟等^[15]采用大鼠的水迷宫操作方法,连续7d试验期间,皮下注射Hup A 0.1~0.2 mg/kg能明显缩短老年大鼠找到平台的潜伏期,在第8天撤去平台的记忆测试,Hup A 0.1,0.2与0.4 mg/kg明显延长老年大鼠在该平台区的游泳时间,单次腹腔注射东莨菪碱0.1 mg/kg明显损害已训练达标老年大鼠的空间记忆,皮下注射Hup A 0.4 mg/kg明显翻转东莨菪碱产生的记忆损害作用,证明Hup A能改善老年大鼠自然衰老或东莨菪碱产生的记忆障碍。

2 临床应用

2.1 治疗重症肌无力^[16]:经浙江医科大学附属第一医院、上海第一医学院神经病学研究所等8所医院对128例重症肌无力症的临床验证,总有效率达99%。改善肌无力的作用时间较新斯的明显著延长,副反应轻。1985年通过浙江省卫生厅鉴定。

2.2 治疗老年性记忆功能障碍:张慈禄^[17,18]用临床双盲法研究确认Hup A有显著的增强老年人记忆功能的作用,以0.025~0.05 mg为可选择的治疗剂量,注射后2 h疗效最显著,有效时间最长可达8 h ($P < 0.01$)。张锐武等^[19]观察Hup A对多发梗死性痴呆或合并老年性痴呆病人56例,老年及初老期单纯程为4周和2周,结果证实Hup A疗效显著,极个别病人有轻度短暂的头昏反应。张新卿等^[20]观察44例有记忆障碍的病人,服药后治疗组的记忆障碍改善作用明显优于对照组。王丽娟等^[21]以Hup A治疗老年性痴呆36

例的疗效观察,结果表明该药显效率 61.1%,总有效率 88.9%,均显著优于脑复康治疗的对照组 ($P < 0.01$),治疗中除出现轻度外周胆碱能副作用外,无肝、肾及心血管方面毒性影响,认为 Hup A 是治疗老年性痴呆认知障碍的较理想药物。刘建农等^[22]观察 Hup A 治疗 AD 病的临床疗效,治疗组对于改善记忆,提高认知功能都明显优于对照组(吡啦西坦),总有效率达 56.52%。徐嗣荪等^[23]采用双盲双模拟法实验,发现 Hup A 胶囊和片剂对 AD 病的疗效和安全性相等。

2.3 提高青春期学生记忆和学习成绩:孙轻骑等^[24]采用双盲法研究 Hup A 胶囊对初中学生记忆和学习成绩的效能,结果疗末的记忆商明显高于空白组 ($P < 0.01$),学习成绩也明显提高。

3 讨论

随着老年化社会到来,老年记忆障碍或痴呆已成为急待解决的临床问题。据报道,美国的 AD 患者已超过 400 万人^[25],日本老年痴呆症患者中,AD 型占 25%。上海地区的一份调查显示该地区 55 岁以上人群中,4.5% 病人患严重痴呆,14.4% 患有轻度痴呆^[26]。而 Hup A 作为新型胆碱酯酶抑制剂,自 1985 年问世以来,不仅有广泛的临床适应症,且该药具有作用时间长、治疗指数高的特点,已在国内成功临床应用于 100 万人,前景十分广阔。

鉴于 Hup A 胶囊有提高青春期学生的记忆和学习成绩的疗效,有望成为提高青少年智力的良药,进一步深入其临床试验研究,实有必要。正如美国第一位合成 Hup A 的博士、Kozikowski 教授所言,Hup A 对任何想提高认知功能和思维敏捷的人都有效,比如高科技工作者、学生、运动员、处于高度紧张态的工人以及老人^[27]。

由于石杉碱的特殊疗效,国内外学者对它的全合成、衍生物及类似物的合成作了大量的工作,但至今几乎没有得到活性比天然 Hup A 更好的衍生物和类似物^[4],而其组织培养和人工栽培方面的研究还处于空白,今后此方面的研究还有待于开展。

参考文献:

- [1] 浙江药用植物编写组. 浙江药用植物志 [M]. 上册. 杭州: 浙江科技出版社, 1980.
- [2] 程丹华,戴克敏. 千层塔的生药学鉴定 [J]. 基层中药杂志, 1992, 6(4): 7-9.
- [3] 鲁润龙,周忠泽,鲍时来,等. 药用植物蛇足石杉的生物学特性 [J]. 中国科技大学学报, 1999, 29(1): 118-121.
- [4] 王斌,何煦昌,白东鲁. 老年痴呆药物石杉碱甲类似物研究 V. 光学活性 (-)-1-甲基石杉碱甲的全合成 [J]. 药学报, 1999, 34(6): 434-438.
- [5] Lin Jia-hui, Hu Guo-yuan, Tang Xi-can. Comparison between huperzine A, tacrine, and E2020 on cholinergic transmission at mouse neuromuscular junction in vitro [J]. Acta Pharmac-

logica Sinica, 1997, 18: 6-10.

- [6] 王月娥,岳冬贤,唐希灿. 石杉碱甲的抗胆碱酯酶作用 [J]. 中国药理学报, 1986, 7(2): 110-113.
- [7] 杨纯瑜. 石松目植物及其成分药理作用研究概况 [J]. 中草药, 1990, 21(4): 41-43.
- [8] 管林初,陈双双,崔秋耕. 石杉碱甲对动物行为和脑皮层电图的影响 [J]. 心理学报, 1991, 4: 404-411.
- [9] 钱伯初,周芝芳. 改善学习记忆新药石杉碱甲研究进展 [J]. 浙江省医学科学院学报, 1999, 38: 37-40.
- [10] Wang Xiao-dong, Zhang Ling-ming, Yang Hui-hua, *et al.* Modulation of NMDA receptor by huperzine A in rat cerebral cortex [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1999, 20: 31-35.
- [11] Wang Hong, Tang Xi-can, Wang He, *et al.* Anti-cholinesterase effects of huperzine A, E2020, and tacrine in rats [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1998, 19: 27-30.
- [12] Liu Jing, Zhang Haiyan, Wang Liming, *et al.* Inhibitory effects of huperzine B on cholinesterase activity in mice [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1999, 20: 141-145.
- [13] 唐希灿,韩怡凡,陈小平,等. 石杉碱甲对大鼠辨别学习和再现过程的影响 [J]. 中国药理学报, 1986, 7(6): 507-511.
- [14] Xiong Zhi-qi, Cheng Dong-hang, Tang Xi-can, *et al.* Effects of huperzine A on nucleus basalis magnocellularis lesion-induced spatial working memory deficit [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1998, 19: 128-132.
- [15] Ye Jia-wei, Shang Ya-zhen, Tang Xi-can. Huperzine A ameliorates the impaired memory of aged rat in the Morris water maze performance [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2000, 21: 65-69.
- [16] 张守圭. 治疗重症肌无力新药——石杉碱甲通过鉴定 [J]. 新药与临床, 1986, 4: 235.
- [17] 张慈禄. 石杉碱甲治疗老年性记忆功能减退 [J]. 新药与临床, 1986, 5(5): 260-262.
- [18] 张慈禄,王国珍. 石杉碱甲片剂对记忆的作用 [J]. 新药与临床, 1990, 9(6): 339-341.
- [19] 张锐武,唐希灿,韩燕芝. 石杉碱甲治疗老年期记忆障碍的药物评价 [J]. 中国药理学报, 1991, 12(3): 250-252.
- [20] 张新卿,丁铭臣,孟琛,等. 口服石杉碱甲改善记忆障碍的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 1996, 5(1): 33-34.
- [21] 王丽娟,季夕祥,翁启声,等. 石杉碱甲治疗老年性痴呆 36 例疗效观察 [J]. 南通医学院学报, 1998, 18(4): 486-488.
- [22] 刘建农,黄自勇,周渊东,等. 石杉碱甲片剂治疗阿耳茨海默病的临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 1998, 7(6): 270-272.
- [23] Xu Si-sun, Cai Zheng-yi, Qu Zheng-wan *et al.* Huperzine-A in capsules and tablets for treating patients with Alzheimer disease [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1999, 20: 6, 486-490.
- [24] Sun-Qing-qi, Xu Si-sun, Pan Jian-liang, *et al.* Huperzine-A capsules enhance memory and learning performance in 34 pairs of matched adolescent students [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1999, 20: 601-603.
- [25] Sahelian R. Huperzine A [J]. Better Nutrition, 1999, 61(5): 26.
- [26] 陈执中. 老年痴呆症防治新药研究进展 [J]. 中国药学杂志, 1997, 5: 260-263.
- [27] Walker D P M, Morton J. Attention baby boomers [J]. Better Nutrition, 1999, 61(9): 24.

欢 迎 投 稿 欢 迎 征 订