

天麻素注射液的药理及临床研究

吕国平¹,王春芹¹,蔡中琴²

(1. 中原制药厂,河南 郑州 450066; 2. 河南省中药研究所,河南 郑州 450004)

天麻素注射液(商品名天眩清)是中国科学院昆明植物研究所、四川大学医学院、昆明制药集团股份有限公司采用现代制药技术研制而成的单体制剂,其成分为名贵药材天麻的有效单体天麻素(gastrodin),具有镇静、抗惊厥、抗癫痫、镇痛,增加脑血流量,改善椎基底动脉、小脑前下动脉、小脑后下动脉、迷路动脉及内耳供血不足,保护神经细胞,促进心肌细胞能量代谢的功能;临床上广泛应用于眩晕(美尼尔氏病、药毒性眩晕、前庭神经元炎、椎基底动脉供血不足等)、神经痛(三叉神经痛、坐骨神经痛、枕大神经痛等)、头痛(神经衰弱及神经衰弱综合症、血管性头痛、紧张性头痛、脑外伤综合症、偏头痛等)及癫痫的辅助治疗。近年来,广大学者对天麻素注射液的药理及临床进行了广泛的研究,现综述如下。

1 天麻素注射液的药理作用

1.1 对神经细胞损伤的保护作用:薛柳华等^[1]进行了天麻素对谷氨酸致培养皮层神经细胞损伤的保护作用的研究,实验取新生大鼠大脑皮层进行体外神经细胞培养,用谷氨酸建立离体的神经元损伤模型,观察天麻素对兴奋性氨基酸神经毒性的影响,结果表明:200 μ mol/L的谷氨酸作用10min能造成培养神经元的大量死亡,培养液中乳酸脱氢酶(LDH)含量明显增高,在培养液中加入天麻素可明显降低神经细胞死亡率,减少乳酸脱氢酶的漏出。结果提示:天麻素可拮抗兴奋性氨基酸神经毒性。薛柳华等^[2]进行了天麻素对缺血再灌注神经细胞膜的保护作用的研究,实验结果表明:经过天麻素孵育后的神经细胞“缺血”或“再灌注”后,LDH的漏出及LPO含量明显低于损伤组,而膜流动性明显高于损伤组,提示天麻素对体外培养神经细胞的缺血再灌注损伤有保护作用。黄秀凤等^[3]对合成天麻素对心肌细胞中毒性损伤的保护作用进行研究,实验应用MMC中毒性心肌操作的细胞病理模型,从细胞水平观察到合成天麻素可使MMC所致心肌细胞变性减少,坏死减少,SDH、LDH活性明显增强,推论出药理作用与天麻素促进心肌细胞能量代谢、增强抗损伤的作用有关。

1.2 对心脑血管系统的影响:王正荣等^[4]进行了天麻素对动脉血管顺应性以及血流动力学的影响的研究,实验采用改良风箱模型来计算动脉血管的顺应性和血管中血流惯性。在iv天麻素前后,分别记录和计算出狗的血压、心输出量、外周阻力、血流惯性以及中央和外周动脉血管的顺应性。结果表明:天麻素具有降低血压和外周血管阻力,增加动脉血管中血流惯性,以及中央和外周动脉血管的顺应性等作用,说明天麻素是一种有效的能够改善由血管顺应性下降所致的老年性高血压的成分。

黄秀凤等^[5]进行了合成天麻素对体外培养乳鼠心肌细胞搏动及组织化学变化的影响的研究,药理实验结果表明:合成天麻素可使心肌细胞搏动频率加快,收缩力加强,节律规则;对心肌细胞一般形态无影响,但各实验组均使细胞内糖原、核糖核酸、脱氧核糖核酸、三磷酸腺苷、琥珀酸脱氢酶和乳酸脱氢酶显著增加。表明天麻素可能具有促进心肌细胞能量代谢,特别是在缺氧情况下获得能量的作用。

1.3 镇静作用:陆光伟^[6]对天麻及其活性成分进行了研究,实验结果显示:天麻素是天麻的主要成分,含量高达0.33%~0.67%,天麻素具有镇惊、抗癫痫、镇静、安眠作用。天麻素毒性很小,在胃肠道吸收很快,肾脏分布居多,主要从尿排出。周厚琼等^[7]以天麻素为指标探讨天麻中天麻素含量与药理作用的相关性,实验结果表明:天麻具有镇静和抗惊厥作用,其作用强度与天麻素含量具有一定的相关性。黄俊华^[8]采用皮下给药途径比较了天麻注射液及天麻苷的部分药理作用,实验结果证明:天麻素有协同戊巴比妥钠的作用,能减少小鼠的自主活动,能显著地增加小鼠心肌的营养性血流量,提高小鼠抗缺氧能力,显示一定的镇静作用。天麻苷毒性很低,用量按生药计算均为天麻素用量的两倍。

1.4 抗癫痫作用:柴慧霞等^[9]对合成天麻素对抗马桑内脂所致家兔癫痫进行了观察,结果表明:各剂量组与对照组比较,均有延长癫痫发生的潜伏期,减轻大发作程度,缩短大发作时程,加快其恢复过程和降低死亡率的趋势,安定组则均无癫痫发作。2或3g/kg的剂量既能较好的对抗癫痫的小发作,也能对抗重型大发作的发生,当剂量增至6g/kg时,未见中毒死亡发生。莫云强等^[10]对天麻素及天麻苷元的抗惊厥、抗癫痫及对血压的作用进行了观察,结果显示:天麻素及其苷元既不能对抗土的宁所引起的惊厥,提示它们的作用部位不在脊髓,也不能对抗吗啡引起的小鼠的举尾反应;天麻素与苯妥英钠合用不能对抗可卡因所诱发的癫痫样抽搐作用;用猫作实验,天麻素及其苷元用药1~2h内血压轻度下降。

1.5 免疫作用:陈怡敏等^[11]进行了天麻注射液对小鼠免疫功能的研究,实验结果表明:天麻素注射液能显著增强小鼠巨噬细胞吞噬功能,血清溶菌酶活力($P < 0.001$);天麻素25mg可提高小鼠迟发性变态反应($P < 0.001$);高于或低于25mg者均无显著差异。天麻素注射液的溶血空斑实验,免疫玫瑰花结形成细胞(IRFC)试验和抗绵羊红细胞抗体(SRBC)值高于对照组($P < 0.001$)。提示:天麻素注射液对小鼠非特异性免疫和特异性免疫中的细胞免疫与体液免疫均有增强作用。

2 药代动力学的研究

刘克辛等^[13]进行了天麻素在生物样品中的测定及其药物动力学的研究,用 HPLC法测定生物样品中天麻素及其代谢产物 HBA,结果显示:兔、大鼠、狗 iv 天麻素后的药-时曲线均属二室开放模型。天麻素在动物体内消除颇快,在组织中分布不广。兔十二指肠给药及大鼠 ig 天麻素的生物利用度分别为 2.9%、79.4%。天麻素在兔体内可少量转化为 HBA,说明天麻素在这 3 种动物体内的药物动力学存在着明显的特异性。陆光伟等^[14]进行了剂量对³H-天麻素体内过程的影响,结果显示:放射性在体内分布很快,但剂量与分布速度变化不一致;放射性消除速度随剂量增大而加快,天麻素在体内不易积蓄。在实验剂量范围内,³H-天麻素的药物动力学呈非线性关系。实验还表明:小鼠静注以 100 mg/kg 较为合适。游金辉等^[15]进行了³H-天麻苷元和³H-天麻素在小鼠体内的分布和代谢的研究,研究通过静脉给药探测二者在小鼠体内的分布,并采用硅胶薄层析法对注射天麻素的小鼠组织提取液的放射性成分进行分析,研究了二者在体内的分布和代谢过程。结果显示:天麻素可以通过血脑屏障进入脑内,并在脑、血、肝中迅速分解为天麻苷元,然后以苷元的形式存留在脑组织内,发挥中枢镇静作用,天麻苷元和天麻素都主要经肾脏排泄,天麻素在小鼠体内可能存在肝肠循环。陆光伟等^[16]进行了不同给药时间对³H-天麻素大鼠体内过程的影响的研究,发现不同时间给药使³H-天麻素大鼠体内的药物动力学过程出现差异,08:00 给药后达峰时间(T_p)最晚,20:00 给药后吸收速度常数(K_a)最大;02:00 给药后血放射性-时间曲线下面积(AUC)最小。

3 天麻素注射液临床研究

李荫等^[17]进行了天麻素片(25 mg)、乙酰天麻素(25 mg)治疗神经衰弱、血管性头痛和抑郁性神经病 100 例临床近期疗效观察,结果显示:乙酰天麻素对神经衰弱症状、血管性头痛、植物神经症状、四肢腰背酸痛症状改善较好;天麻素对各症状均有改善,但次于乙酰天麻素。杨权等^[18]进行了合成天麻素注射液治疗神经衰弱临床疗效的观察,实验用人工合成天麻素注射液分别对 50 例和 21 例神经衰弱病人进行了治疗前后、双盲交叉对照观察了 14 项症状的改善情况,结果发现治疗后均以头痛、头晕改善最明显,其他症状无变化,治疗中未见任何副反应。周树舜^[19]观察了合成天麻素注射液在神经科的临床应用,结果显示:合成天麻素注射液对神经衰弱、神经综合症、血管神经性头痛患者的头痛和失眠症状有较好的疗效;而且对于多种神经痛(坐骨神经痛、三叉神经痛、枕神经痛)和眩晕也有肯定的疗效;对癫痫患者也显示初步的疗效。337 例中显效 146 例(占 43.3%),有效 147 例(占 43.6%),无效 44 例(占 13.1%),总有效率 86.9%。大多数患者用药 5~20 d 即有效果。段云霞^[20]进行了天眩清治疗眩晕病及头痛的临床疗效观察,结果显示:天眩清能明显改善头晕、头痛、失眠症状,在改善头晕方面,优于治疗头痛及神经衰弱,尤其是内耳性眩晕效果更佳。谈跃等^[21]静脉滴注天眩清治疗神经衰弱与肌肉注射比较,结果显示:对于神经衰弱患者静脉滴注的镇静、催眠效果明显优于肌肉注射给药,静脉注射天眩清后,睡眠障碍、头痛、头

晕、头昏、躯体不适、虚弱感、情感障碍、心慌、躯体疼痛感增明显达到改善,本研究对神经衰弱的治疗又开辟了一个新途径。

陈林金^[22]报告肌注天麻注射液致严重过敏反应一例。

4 结语

天麻素注射液能改善椎基底动脉、小脑前下动脉、小脑后下动脉、迷路动脉及内耳供血不足,保护神经细胞,促进心肌细胞能量代谢,使其在临床上治疗眩晕、头痛、神经痛症,疗效确切,且静脉滴注方式给药的疗效明显优于肌肉注射;通过广大医护人员不断的深入探讨,发现其对躯体中枢神经系统的疾病所致的神经衰弱综合症的治疗也无疑是较好的方法。对开发天麻的药用价值也具有现实指导意义。

参考文献:

- [1] 薛柳华,唐一鹏,洪庆涛,等.天麻素对谷氨酸致培养皮层神经细胞损伤的保护作用[J].北京中医药大学学报,1999,22(1):39-40.
- [2] 薛柳华,唐一鹏,孙承琳,等.天麻素对缺血再灌注神经细胞膜的保护作用[J].北京中医药大学学报,1998,21(3):18-21.
- [3] 黄秀凤,唐红,肖颀,等.合成天麻素对心肌细胞中毒性损伤的保护作用[J].成都中医学院学报,1990,13(2):27-28.
- [4] 王正荣,罗红淋,肖静,等.天麻素对动脉血管顺应性以及血流动力学的影响[J].生物医学工程学杂志,1994,11(3):197-201.
- [5] 黄秀凤,肖颀,雷佩琳.合成天麻素对外培养乳鼠心肌细胞搏动及组织化学变化的影响[J].中药通报,1986,11(5):51-52.
- [6] 陆光伟.天麻及其活性成分研究[J].中草药,1985,16(9):40-41.
- [7] 周厚琼,刘敏.天麻质量标准的研究 III 以天麻素为指标探讨天麻中天麻素含量与药理作用的相关性[J].贵州药讯,1985,(3):4-7.
- [8] 黄俊华,王桂莲.天麻注射液及天麻苷药理作用的初步研究[J].中国医学科学院学报,1985,7(5):399-402.
- [9] 柴慧霞,曾怀德,谢扬高.合成天麻素对抗马桑内脂所致家兔癫痫的初步观察[J].四川医学院学报,1983,14(3):288-291.
- [10] 莫云强,张连英,邓士贤.天麻的药理研究-(三)天麻素及天麻苷元的抗惊厥、抗癫痫及对血压的作用[J].云南医药,1984,4(6):388-390.
- [11] 陈怡敏,许景云,许首林.天麻注射液对小鼠免疫功能的影响[J].上海免疫学杂志,1998,8(5):337-338.
- [12] 郭正平,谭天秩,钟裕国,等.天麻素及天麻苷元作用机理的研究[J].华西医科大学学报,1991,22(1):79-82.
- [13] 刘克辛,韩国柱,张雅伦,等.天麻素在生物样品中的测定及其药物动力学[J].中国药理学报,1987,8(5):409-413.
- [14] 陆光伟,黄坚.剂量对³H-天麻素体内过程的影响[J].中成药研究,1984,(3):4-5.
- [15] 游金辉,谭天秩,匡安仁,等.³H-天麻苷元和³H-天麻素在小鼠体内的分布和代谢[J].华西医科大学学报,1994,25(3):325-328.
- [16] 陆光伟,邹元杰,莫启中,等.不同给药时辰对³H-天麻素大鼠体内过程的影响[J].中国药理学报,1986,7(2):190-191.
- [17] 李荫,王荪,王伟民,等.天麻素、乙酰天麻素治疗神经衰弱、血管性头痛和抑郁性神经病 100 例临床近期疗效观察[J].中华神经精神科杂志,1988,21(3):191.
- [18] 杨权,向康,刘协和.合成天麻素注射液治疗神经衰弱临床疗效的观察[J].中华神经精神科杂志,1984,(8):10-11.

- [19] 周树舜. 合成天麻素注射液应用于神经科临床 [J]. 医药工业, 1985, 16 (5): 21-24.
- [20] 段云霞. 天眩清治疗眩晕病及头痛的临床疗效观察 [J]. 中草药, 2000, 31 (4): 288.

- [21] 谈跃, 徐勉, 杜娟, 等. 静脉滴注天眩清治疗神经衰弱的临床研究 [J]. 中草药, 2000, 31 (7): 540-542.
- [22] 陈林金. 肌注天麻注射液致严重过敏反应一例 [J]. 四川大学医学, 1983, 4 (3): 188.

从重新认识战略角度对中国加入 WTO 后的医药企业分析

徐晓红

(安徽大学经济学院, 安徽 合肥 230039)

随着中国加入 WTO, 过去导致中国医药企业制胜的一些关键性因素, 诸如: 廉价地获取资金和高素质人才等生产资源, 政府支持所造成的垄断, 地方政府提供的“地方保护”等, 都将发生重大改变。廉价获取生产资源将越来越不可能, 劳动力成本逐步攀升; 国外医药企业成熟的经营模式的挑战; 政府也将由规则的制定者和解释者变成规则的执行者和遵守者。所有这些都深刻改变中国医药企业的生存环境。

目前中国有 6 300 余家制药企业在产生 1 350 多种化学药品和 8 000 多种传统中药, 面对着中国加入 WTO 对我国医药工业的冲击, 制药企业应以重新认识战略来树立企业可持续发展的竞争优势。

所谓重新认识战略就是洞察战略的本质, 探索新战略。

1 洞察战略本质

洞察战略的本质指对中国加入 WTO 给我国医药工业带来的冲击要有一个充分全面的认识, 从本质上认识其产生的巨大影响。

中国加入 WTO 后在医药行业做出以下几点承诺: ① 加强对知识产权的保护。② 药品进口关税从 1999 年的 14% 逐步降低到 2003 年的 6% 左右。③ 在 2003 年 1 月 1 日开放药品的分销服务业务, 外商可以在中国从事采购、仓储、运输、配送、批发、零售及售后服务。④ 在 2003 年取消原有大型医疗设备进口的审批权。⑤ 开放医疗服务, 外商可以开办合资、合作医院并可控股。因此中国医药企业将面临着巨大的挑战。从战略的本质上看, 政府承诺降低药品的平均进口关税, 将使中国能够进口外国药品, 同时具有独立专利的中小型外国医药企业的产品也可以进入中国市场, 跨国医药企业将可能获得大部分市场份额。虽然中国医药企业在同跨国公司的联系中可能得到技术上的收益和更多国际接触, 但在加入 WTO 后相当一部分会失去。TRIP 保证, 若专利被侵权, 跨国企业可以要求 4-10 亿美元的赔偿, 因此中国医药企业面对的是一把双刃剑, 或是投资研究或是从跨国企业购买生产许可权, 无论在何种情况下, 对大多数公司来说其成本可能高得不可接受。相反, 传统中药受到的冲击相对较小, 但要科学地保证中草药的疗效, 同样需要开发符合国际质量标准

的中药产品。

具体的讲, 关税降低, 必然会使化学药品的进口量加大, 这对我国研制新药和仿制进口药品形成挑战。外国医药企业为了占领中国这块大的市场, 凡是我国仿制成功的药品, 他们的进口价格就大幅降低。如近年来, 国内不少企业大量进口头孢素原料药以加工成制剂, 或者直接进口制剂投放市场。新药亦是临床用药最多的品种。据统计, 新特药在 39 个有代表性药品的用药中占 70%, 其中进口新药占 30% 左右; 医药商业部门统计, 90 年代的 50 种畅销药品中有 10 种是进口新药。中国加入 WTO 后会使这些品种生产商直接面对国外竞争对手, 从而可能在竞争中处于下风, 同样对现有的制药企业的品种结构也会造成影响。由于我国医药行业缺乏竞争, 哪些药品的经济效益较好, 就会引发重复投资, 技术水平差, 缺乏规模效益, 而在公平的环境下, 外国企业和产品可以付出很低的代价进入中国市场从而形成竞争使得中国医药产业优胜劣汰。

2 探索新战略

所谓探索新战略就是面对中国加入 WTO 国内医药企业面临的巨大影响该怎样实施相应对策。从经济学角度来讲, 通过定位, 培养企业核心竞争力, 建立战略的本质独特性来完成新的挑战。

2.1 战略的本质——独特性: 从树立竞争优势的基本途径看, 战略的实质就是独特性。只有建立在独特性基础上的战略, 才能使竞争对手偷不走, 买不来, 才能在多元化经营中, 立于不败之地。

中国医药企业最关键的是举措是尽快转换经营机制, 建立市场经营观念。建立和完善新产品开发体系, 努力发展新产品, 不断调整产品结构, 以适应国内外市场变化的需要, 建立严格的质量保证体系, 努力保证本企业在国内外用户和消费者中建立产品信誉, 吸引外资, 引进外国先进技术, 提高企业素质, 组建大型医药企业集团, 实现人才、技术、资金等生产要素的优化组合, 同时中国医药企业应努力确保我国中医药优势, 加强中医药学科建设, 提高中医药科研水平, 加强中医药理论的基础性研究, 力争研制出安全、稳定、高效的现代

* 收稿日期: 2001-10-08

作者简介: 徐晓红 (1965-), 安徽人, 讲师, 1988 年 7 月毕业于安徽大学经济学院。主要研究方向: 企业战略管理, 发表论文 4 篇。

Tel (0551) 5107445 E-mail wxxl@ gahoo. com. cn