

- 200-203.
- [2] Tu S P, Jiang S H, Qiao M M, *et al.* Induction of apoptosis by trichosanthin in gastric cancer cell MKN-45 [J]. *Cancer (癌症)*, 2000, 19(12): 1105-1108.
- [3] Bi L Q, Li H J, Zhang Y H. Effect of trichosanthin of cell cycle and apoptosis of murine melanoma cell [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 1998, 18(1): 35-37.
- [4] Schnell R, Staak O, Borchmann P, *et al.* A phase I study with an anti-CD30 ricin A-chain immunotoxin (K1-4. dgA) in patients with refractory CD30+ Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(6): 1779-1786.
- [5] Dong J Y, Yao L B, Peng X X, *et al.* Effect of ricin on mitogen activated protein kinase of hepatoma [J]. *Chin J Biochem Mol Biol* (中国生物化学与分子生物学报), 2000, 16(6): 798-802.
- [6] Federico L, Mana C M. Ricin induces the production of tumour necrosis factor- $\alpha$  and L-1 $\beta$  by human peripheral-blood mononuclear cells [J]. *Biochem J*, 1993, 294: 517-520.
- [7] Kim J H, Ju E M, Lee D K, *et al.* Induction of apoptosis by momordin I in promyelocytic leukemia (HL-60) cells [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(3): 1885-1889.
- [8] Bolognesi A, Tazzari P L, Oliveri F, *et al.* Evaluation of immunotoxins containing single-chain ribosome-inactivating proteins and an anti-CD22 monoclonal antibody (OM124): *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Br J Haematol*, 1998, 101(1): 179-188.
- [9] Leamon C P, Deprince R B, Hendren B W. Folate-mediated drug delivery: effect of alternative conjugation chemistry [J]. *J Drug Target*, 1999, 7(3): 153-169.
- [10] Gong Z N, Zhang S Q, Chen G X, *et al.* Structure and biological functions of the anticancer proteins from mistletoes [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2001, 22(5): 259-261.
- [11] Ramnath V, Kuttan G, Kuttan R. Antitumour effect of abrin on transplanted tumour in mice [J]. *India J Physiol Pharmacol*, 2002, 46(1): 69-77.
- [12] Tian B, Wang G L, Fang H J. Characterization of lectins from *Aloe* species and their influences on growth of animal cells [J]. *Mod Chem Ind* (现代化工), 2002, 22(8): 33-37.
- [13] Yang X K, Chen Z L, Duan S M. Antiviral activities of TKP isolated from *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Chin J Virol* (病毒学报), 1990, 6(3): 219-223.
- [14] Zheng Y T, Ben K L, Jin S W. Anti-human immunodeficiency virus activity of proteins from 17 species of plants [J]. *Virol Sin* (中国病毒学), 1998, 13(4): 312-320.
- [15] Wang J H, Nie H L, Tam S C, *et al.* Anti-HIV-1 property of trichosanthin correlates with its ribosome inactivating activity [J]. *FEBS Lett*, 2002, 531(2): 295-298.
- [16] Wang X Y, Gao L X. Research progress on antiviral of MAP30 from *Momordica charantia* [J]. *Amino Acids Biotech Res* (氨基酸和生物资源), 2000, 22(2): 6-11.
- [17] Rajamohan F, Venkatachalam T K, Irvin J D, *et al.* Pokeweed antiviral protein isoforms PAP-I, PAP-II, and PAP-III depurinate RNA of human immunodeficiency virus (HIV)-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 260(2): 453-458.
- [18] Uckun F M, Chelstrom L M, Tuel-Ahlgren L, *et al.* TXU (anti-CD7) pokeweed antiviral protein as a potent inhibitor of human immunodeficiency virus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(2): 383-388.
- [19] Au T K, Collins R A, Lam T L, *et al.* The plant ribosome inactivating proteins luffin and saporin are potent inhibitors of HIV-1 integrase [J]. *FEBS Lett*, 2000, 471: 169-172.
- [20] Dai L, Wang H, Chen Y. The immune-enhancing effect of PcGA- $\alpha$  glycoprotein isolated from dried root of *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Rege [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2000, 21(5): 230-232.
- [21] Shan B E, Zhang J Y, Du X N, *et al.* Immunomodulatory activity and anti-tumor activity of *Oldenlandia diffusa* *in vitro* [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2001, 21(5): 370-374.
- [22] Ye B P, Wang Q H, Zhou S J, *et al.* Isolation of proteins from *Lingzhi* and study on its immune activity [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2002, 9(3): 150-152.
- [23] Wang R T, Shan B E, Li Q X, *et al.* Extracorporeal experimental study on immunomodulatory activity of *Astragalus membranaceus* extract [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2002, 22(6): 453-456.
- [24] Fu M H, Tian J. Isolation, purification and oxidation of ribosome inactivated proteins from seeds of *Momordica charantia* L. [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2002, 23(3): 134-136.
- [25] Wang H X, Wang B J, Ma B P, *et al.* Isolation, purification, and structure investigation of glycoprotein QC from *Rubia cordifolia* L. [J]. *Bull Acad Mil Med Sci* (军事医学科学院院刊), 1998, 22(4): 277-280.
- [26] Yan J Q, Tong Y, Zang Y A. Purification and characterization of the fibrinolytic enzyme in fermented soya beans [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2000, 7(3): 149-152.
- [27] Choi H S, Sa Y S. Fibrinolytic and antithrombotic protease from *Spirodela polyrrhiza* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(4): 781-786.

## 小檗碱药理作用研究进展

郑洪艳<sup>1</sup>, 徐为人<sup>2\*</sup>

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

小檗碱(berberine, Ber)又名黄连素,是存在于6科(小檗科、罂粟科、毛茛科、芸香科、防己科、鼠李科)植物中异喹啉类生物碱,最初作为清热解毒药和抗菌药应用于临床。Ber作为抗菌药在临床上已应用多年,其疗效确切,是一种广谱抗菌药物,对多种革兰氏阳性、阴性菌以及真菌、霉菌、病毒、原虫、线虫具有抑制杀灭作用<sup>[1]</sup>。随着对Ber研究的不断深入发现其对心脑血管系统、血糖、肿瘤及肝脏等多方面具有

药理作用,本文就近年来Ber药理作用的研究作一综述。

### 1 抗炎和免疫调节作用<sup>[2,3]</sup>

Ber能够抑制实验动物的急慢性炎症。皮下注射Ber 4, 8 mg/kg能抑制二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀,抑制率达73.9%和84.1%;*po* Ber对角叉菜胶引起的大鼠足趾肿胀、慢性棉球肉芽肿也有明显的抑制作用。另外*sc* Ber 20, 50 mg/kg对组胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性增加有抑制

\* 收稿日期: 2003-09-24

作者简介: 郑洪艳(1976—),女,山东潍坊人,在读硕士研究生,研究方向为生化药理与新药筛选。

\* 通讯作者 Tel: (022)23003529 E-mail: xwr@tj.cnuninet.net

作用, 并且 Ber 对肠道黏膜细胞分泌亢进, 对化学因子导致胃黏膜损伤和实验性胃溃疡也有保护作用。Ber 的抗炎作用机制: 抑制中性粒细胞的趋化作用; 抑制白细胞呼吸爆发和体外氧自由基的生成; 抑制中性粒细胞磷脂酶 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) 的活性; 降低急性炎症组织中 PGE<sub>2</sub> 含量等。

小鼠整体及离体试验结果表明, 硫酸黄连素 (berberine sulphate, BS)  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  mol/L 可增强腹腔巨噬细胞 (PM  $\Phi$ ) 和人全血白细胞吞噬白葡萄球菌的功能; 促进小鼠 PM  $\Phi$  产生 L-1; 抑制脾细胞产生 L-2 和抑制 T 和 B 淋巴细胞转化; BS 25, 50 mg/kg 加速小鼠网状内皮系统对炭粒的廓清速度; 抑制小鼠血清溶血素的产生和足跖的迟发性超敏反应 (DTH)。提示 Ber 可增强小鼠非特异性免疫反应, 抑制细胞和体液免疫。增强单核吞噬细胞系统的功能可能是由于 Ber 自身结构中的季铵离子减弱了异物与细胞间的静电斥力, 使异物易与吞噬细胞表面相应受体结合而促进吞噬作用; 抑制淋巴细胞的增殖则可能与 Ber 能抑制增殖旺盛的淋巴细胞的 DNA 合成有关。赫钰等<sup>[3]</sup>认为其免疫抑制机制之一可能是通过抑制细胞表面黏附分子的表达而抑制淋巴细胞与内皮细胞的黏附, 从而抑制淋巴细胞再循环而发挥免疫抑制作用。吕燕宁等<sup>[4]</sup>研究发现 Ber 1, 5 mg/mL 对二硝基氟苯 (DNFB) 所致的小鼠 DTH 有抑制作用, 其机制可能是抑制了 IFN- $\gamma$ , L-1, TNF- $\alpha$ , L-2 等因子的产生和分泌, 从而抑制免疫反应, 减轻炎症损伤。此外, 小檗碱还具有剂量依赖性的解热镇痛作用<sup>[5]</sup>。

## 2 对心血管系统的作用

2.1 抗心律失常: 心肌电生理作用表明 Ber 有稳定心肌电活动, 延长心肌细胞动作电位时程 (APD) 和有效不应期, 轻度降低 0 相上升速度, 使单向传导阻滞变为双向传导阻滞, 消除折返激动的作用。双微电极电压钳技术进一步观察到 Ber 0.1~10 mg/L 对犬蒲肯野氏纤维延迟激活的钾离子流有阻断作用, 并呈浓度依赖性; Ber 10 mg/L 时对尾电流的抑制率为  $(73.6 \pm 4.5)\%$ , 并且起效快, 5 min 有统计学意义, 15 min 接近稳态。阻断延迟激活钾通道可能是 Ber 延长 APD, 发挥抗心律失常作用的重要机制之一。对实验性心律失常作用的研究表明 Ber 对大鼠冠脉结扎、哇巴因、氯化胆碱、氯化钙、缺血-再灌注和氯仿-肾上腺素等所致的心律失常均有治疗作用。临床上 Ber 对室性、室上性心律失常均有较好的治疗作用, 综合临床抗心律失常资料, Ber 抗室性心律失常的总有效率为 60%~89.29%, 其中显效率为 38%~55%。根据 Vaughanwilliams 的分类方法, 可认为 Ber 是具有 III 类抗心律失常作用的药物。

2.2 对血管和血压的作用: Ber 对离体大鼠胸主动脉环有直接舒张作用<sup>[6]</sup>, Ber 在较低浓度时, 对乙酰胆碱 (ACh) 引起的动脉环的舒张反应具有浓度依赖性的增强作用; 当浓度超过 20  $\mu$ mol/L 时, Ber 可浓度依赖性的直接舒张带内皮的动脉环, 此作用在去内皮或阻断 M 受体后被完全抑制, 提示 Ber 对血管环的直接舒张作用与 ACh 相似是通过激动血管内皮的 M 受体, 释放内皮舒张因子, 产生血管内皮依赖性舒

张反应。Ko 等<sup>[7]</sup>对离体大鼠肠系膜动脉研究显示, Ber 是通过作用于血管内皮和平滑肌细胞两种途径而产生血管松弛作用的。血管内皮释放 NO 是 Ber 产生血管松弛作用的内皮依赖性机制, 非内皮依赖性的松弛作用可能是通过激活 4-戊胺、4-氨基吡啶、Ba<sup>2+</sup> 敏感的 K<sup>+</sup> 通道和抑制细胞内咖啡因敏感的钙池 Ca<sup>2+</sup> 释放或者是直接的血管松弛作用。

Ber 的降压作用机制除上述因素外, Ber 能阻断血管平滑肌的  $\alpha$  受体, 且对  $\alpha$  受体的阻断作用大于对  $\alpha$  受体的阻断作用, 也可产生扩血管作用, 降低外周阻力; 同时 Ber 能与胆碱酯酶的活性中心  $\gamma$ -阴离子结合, 抑制乙酰胆碱酯酶活性, 增强 ACh 的作用。这几种因素共同作用产生降压作用。

2.3 正性肌力抗心力衰竭作用: 实验已证实 Ber 对离体动物心脏、正常及心衰动物在适当剂量时具有正性肌力作用, 临床观察也已显示 Ber 有直接增强心肌收缩力改善左室功能的作用。有关其作用机制, 智光等<sup>[8]</sup>认为 Ber 可能是通过增加心肌细胞内 cAMP 浓度, 并由 cAMP 介导 Ca<sup>2+</sup> 内流, 从而使心肌收缩力增强。膜片钳技术进一步明确, Ber 对延迟激活钾离子流有显著抑制作用, 从而提示 Ber 的正性肌力作用也可能是通过阻止 K<sup>+</sup> 外流, 延长动作电位时程, 使慢通道开放时间延长而增加内向 Ca<sup>2+</sup> 流, 使心肌收缩力增强。因此一般认为 Ber 的正性肌力作用可能与其促进内向 Ca<sup>2+</sup> 流有关。但董德利等<sup>[9]</sup>利用激光扫描共聚焦技术研究认为 Ber 1  $\mu$ mol/L 可抑制 KCl (30 mmol/L) 引起的心肌细胞外钙内流; 而当浓度达到 100  $\mu$ mol/L 时, 又可促进心肌细胞内钙释放, 因此他们认为 Ber 的正性肌力作用可能主要是由于促进了胞内钙库的释放而非外钙内流。

另外心肌肥厚是慢性心力衰竭和其他心脏病的危险因素。Ber 10 mg/kg, 连续 8 周, 能改善心肌肥厚大鼠异常的心功能, 抑制心肌细胞增生, 阻止压力负荷过重而引起的心肌肥厚发展, 这表明 Ber 有潜在治疗慢性心力衰竭的作用<sup>[10]</sup>。另外 Ber 对离体大鼠心脏急性心力衰竭也有保护作用<sup>[11]</sup>。

2.4 抗血小板作用<sup>[12]</sup>: 抗血小板作用表现在: (1) 抗血小板的聚集和 ATP 释放。体内、外实验证实 Ber 对 4 种血小板诱导剂 [ADP、花生四烯酸 (AA)、胶原及钙离子载体 (A 23187)] 诱导的家兔血小板聚集和 ATP 释放均有不同程度的抑制作用, 其中以对胶原诱发的聚集及释放的抑制作用最为强烈。(2) Ber 抗富含血小板血凝块收缩作用显著。(3) Ber 可促使血小板聚集团很快解聚, 但对 A 23187 诱导形成的则无明显作用。Ber 抗血小板可能的作用机制: (1) 升高血小板 cAMP 的水平; (2) 作为 Ca<sup>2+</sup> 拮抗剂, 抑制血小板胞内 Ca<sup>2+</sup> 升高; (3) 与血小板  $\alpha$  受体结合, 在某些条件下抑制在另一些条件下激动, 为部分激动剂; (4) 抑制 AA 代谢过程中的环加氧酶从而抑制 TXA<sub>2</sub> 和 PGE 的合成, 但由于抑制 TXA<sub>2</sub> 合成的作用强于抑制 PGE 的合成的作用, 血浆中 PGE 的水平与 TXA<sub>2</sub> 相比相对增多, 这也是 Ber 扩张血管作用机制之一。由于心脑血管中血小板血栓的形成与血管内皮下胶原纤维的暴露有密切关系, 因此对这些疾病的防治可能有重要的价值。

### 3 对血糖的作用

近年来, Ber 广泛用于临床治疗 II 型糖尿病。最初研究认为其降血糖作用机制与它抗升血糖激素, 促进胰岛  $\beta$  细胞再生和功能恢复有关。现在研究认为, Ber 5~100  $\mu\text{mol/L}$  可使 HepG2 细胞的葡萄糖消耗量增加 32%~60%, 但没有刺激  $\beta\text{TC3}$  细胞分泌胰岛素的作用。因此认为 Ber 的降糖作用并非由于刺激了胰岛素的分泌, 而是通过增加肝细胞的葡萄糖消耗量, 即 Ber 通过肝细胞发挥非胰岛素依赖的降糖作用<sup>[13]</sup>。Ber 的降糖作用特点与二甲双胍类似, 属于胰岛素增敏剂的范畴。Ber 不仅可以降低血糖, 还能改善糖尿病并发症, 用链脲霉素制造糖尿病神经病变大鼠模型, 口服灌胃 0.03 g Ber, 8 周后, 血糖下降, 血清胰岛素和生长抑制素升高, 生长激素降低, 坐骨神经的神经传导速度明显改善。Ber 治疗糖尿病性神经病变可能与降低血糖的同时, 改善与糖尿病相关的多种激素水平有一定的关系<sup>[14]</sup>。

### 4 对脑缺血的影响

史以菊等通过实验研究表明 Ber 5, 10, 20  $\text{mg/kg}$  ip, 可显著延长双侧颈总动脉结扎致急性脑缺血小鼠的存活时间; 术前给药 20, 40  $\text{mg/kg}$  能缩小大鼠局灶性脑缺血梗死范围, 减轻神经功能障碍; 40  $\text{mg/kg}$  能提高大鼠急性不完全性脑缺血时血浆、海马及皮层组织的 SOD 活力, 降低丙二醛含量。因此认为 Ber 对缺血性脑组织损伤有保护作用, 其机制可能与抗氧化自由基损伤有关。另外利用 MCP 微循环图像处理系统, 通过开放式颅窗观察到 Ber 可明显扩张脑缺血大鼠软脑膜微循环, 增快微循环血流速度, 对维持缺血时大脑血流量, 维持神经细胞基本代谢有较好作用<sup>[15]</sup>。Ber 对损伤的神经元细胞也具有保护作用<sup>[16]</sup>, 其机制可能与提高抗氧化物质(如谷胱甘肽)含量, 减少脂质过氧化物的生成有关。

另据报道<sup>[17]</sup>, Ber 能增强神经生长因子 NGF 诱导的 PC12 细胞轴突生长, 具有增强 NGF 诱导神经细胞的分化作用。

### 5 肝脏保护作用<sup>[18]</sup>

体外肝细胞研究表明, Ber 0.01~1.0  $\text{mmol/L}$  能明显降低叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的 LDH 和 ALT 的释放以及丙二醛的生成。并且 Ber 还能够减轻 t-BHP 诱导的谷胱甘肽的降低。体内实验结果显示, 腹腔预给药 Ber (0.5, 5  $\text{mg/kg}$ ) 5 d, 能降低血浆氨基转移酶(ALT 和 AST)的水平, 减轻肝脏的氧化应激。对肝脏进行病理组织学评价发现, Ber 能降低肝损伤发生率, 包括 t-BHP 诱导的肝细胞水肿、白细胞浸润、肝细胞坏死等, 表明 Ber 对 t-BHP 诱导的氧化性肝损伤有保护作用, 推测 Ber 通过降低氧化应激发挥化学保护作用。另外 Ber 能够阻止对乙酰氨基酚和四氯化碳引起的血清碱性磷酸酶和 AST, ALT 的升高, 并能降低对乙酰氨基酚引起的肝损伤, 表明 Ber 能预防和治疗化学诱导性肝中毒。

### 6 抗肿瘤作用

此外, 许多实验研究证实 Ber 体外对多种肿瘤细胞株如 K562, HepG2 细胞, 鼻咽癌上皮细胞株 HNE, HNE1 细胞, 人胃癌细胞株, 食管癌细胞株均有不同程度的抑制作用<sup>[19, 20]</sup>。但是目前 Ber 的抗肿瘤作用仅限于离体细胞或动

物, 临床抗肿瘤少见报道。

### 7 代谢动力学

Ber 口服仅缓慢吸收少量, 在体内组织中分布广泛而血浓度较低, 一般在 0.1  $\text{mg/dL}$  左右。其广泛的药理作用可能与其在体内的代谢产物有关, 余琛等<sup>[21]</sup>首次检测到健康人 po Ber 后, 尿中存在 4 个未知的代谢峰, 并且从尿中分离鉴定出 3 个硫酸结合型代谢产物, 分别为药根碱-3-硫酸酯(M1)、脱亚甲基小檗碱-2-硫酸酯(M2)、Thalifendine-10-硫酸酯(M3), 其中 M2 为主要的代谢产物<sup>[22]</sup>。

### 8 讨论

随着研究的深入, Ber 已经不单单是清热解毒药和抗菌药了, 它对心脑血管系统、血糖、肿瘤及肝脏等多方面的药理作用, 在一定程度上说明了 Ber 广泛应用的药理基础。Ber 因其抗菌、抗炎、免疫调节作用, 临床上常用于治疗感染性分泌性腹泻、消化性溃疡及胃炎、霉菌感染、慢性胆囊炎; Ber 能够消除折返激动并且具有正性肌力、舒张血管抑制心肌细胞的增生作用, 这是治疗心律失常、高血压、心力衰竭等疾病的药理基础。Ber 的降糖作用常用于治疗 II 型糖尿病。Ber 毒性很低、作用广泛, 是值得深入研究的。

### References

- [1] Cernakova M, Kostalova D. Antimicrobial activity of berberine—a constituent of *Mahonia aquifolium* [J]. *Folia Microbiol*, 2002, 47(4): 375-378.
- [2] Jiang J Y, Geng D S, Tursonjan T, et al. Anti-inflammatory effects and mechanism of berberine [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1998, 14(5): 434-437.
- [3] Hao Y, Qiu Q Y, Wu J, et al. Effects of berberine on lymphocyte-endothelium adhesion and adhesion molecules expression [J]. *Chin J Immuno* (中国免疫学杂志), 1999, 15(11): 523-525.
- [4] Lü Y N, Qiu Q Y. Effects of berberine on the levels of DTH and several important cytokines in the mice induced by DNFB [J]. *Chin J Immuno* (中国免疫学杂志), 2000, 16(3): 139-141.
- [5] Köpeli E, Kosar M, Yesilada E, et al. A comparative study on the anti-inflammatory antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of *Turkish berberis* species [J]. *Life Sci*, 2002, 72(6): 645-657.
- [6] Wang W Y, Chen K M, Guan Y Y, et al. A agonistic effects of berberine hydrochloride on muscarinic receptors [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 1999, 13(3): 187-190.
- [7] Ko W H, Yao X Q, Lau C W, et al. Vasorelaxant and antiproliferative effects of berberine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 399(2-3): 187-196.
- [8] Zhi G, Huang D X, Yang X S. Experimental and clinical research on treating heart failure of berberine [J]. *Chin J Intern Med* (中华内科杂志), 1991, 30(9): 581-582.
- [9] Dong D L, Sun J P, Luo D L, et al. Effect of berberine on the cytosolic calcium concentration in the single ventricular cell of guinea pig [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2000, 14(2): 128-130.
- [10] Hong Y, Hui S C, Chan T Y, et al. Effect of berberine on regression of pressure-overload cardiac hypertrophy in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2002, 30(4): 588-599.
- [11] Zhou Z Y, Xu J G, Lan T J. Protective effect of berberine on isolated perfused heart in heart failure [J]. *J West China Univ Med Sci* (华西医科大学学报), 2001, 32(3): 417-418.
- [12] Huang C G, Chu Z L, Wei S J, et al. Effect of berberine on arachidonic acid metabolism in rabbit platelets and endothelial cells [J]. *Thromb Res*, 2002, 106(4-5): 223-227.
- [13] Yin J, Hu R M, Tang J F, et al. Glucose-lowering effect of berberine *in vitro* [J]. *Acta Univ Med Second Shanghai* (上海第二医科大学学报), 2001, 21(5): 425-427.

- [14] Hua W G, Song J M, Liao H. Effects of Huang Lan Su on nerve conduction velocity and hormone level to diabetic neuropathy in rats [J]. *Labeled Immuno Clin Med* (标记免疫分析与临床), 2001, 8(4): 212-214.
- [15] Xu Y, Li P, Ji Y. Effect of berberine on cerebral pial micro-circulation in cerebral ischemic rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2001, 12(12): 1084-1085.
- [16] Wu J F, Liu S L, Pan X X, et al. Protective effects of berberine on ischemic injury in cultured rat cortical neurons [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1999, 15(3): 243-246.
- [17] Shigeta K, Otake K, Tatemoto H, et al. Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by a *Coptidis Rhizoma* extract and protoberberine alkaloids [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002, 66(11): 2491-2494.
- [18] Huang J M, Wang C J, Chou F P, et al. Inhibitory effect of berberine on tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative damage in rat liver [J]. *Arch Toxicol*, 2002, 76(11): 664-670.
- [19] Tan J H, Chen G L, Guo S J, et al. The effects of berberine in inhibition of proliferation and induction of apoptosis of gastric cancer cell MGC-803 [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2001, 17(1): 40-43.
- [20] Lizuka N, Miyamoto K, Okita K, et al. Inhibitory effect of *Coptidis Rhizoma* and berberine on the proliferation of human esophageal cancer cell lines [J]. *Cancer Lett*, 2000, 148(1): 19-25.
- [21] Yu C, Zhang H, Pan J F, et al. Determination and preliminary studies of metabolism of berberine in human urine after oral administration [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2000, 16(1): 36-39.
- [22] Pan J F, Yu C, Zhu D Y, et al. Identification of three sulfate-conjugated metabolites of berberine chloride in healthy volunteer's urine after oral administration [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2002, 23(1): 77-82.

## 药品可获得性与药品专利权的关系

马 洁\*

(天津市药品审评中心, 天津 300193)

《与贸易有关知识产权协议》(Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights), 即人们通常所说的 TRIPs 协议。其对药品和药品生产方法实施专利保护, 这种保护本质上是一种独占权, 独占的结果必然是垄断利润的产生, 导致专利药品价格的上扬, 这直接影响到人们, 尤其是低收入人群购买药品、享受医疗服务的能力, 发展中国家及发达国家的穷人可能无法承受专利药品的价格, 阻碍药品可获得性的最大化。本文分析了药品可获得性与药品专利权的关系, 认为其并不矛盾, 并论述了发展中国家如何利用强制许可、知识产权利用尽和平行进口来保障本国公民的专利药品可获得性。

### 1 药品可获得性和 TRIPs 协议对药品的专利保护

药品可获得性 (accessibility of drugs) 按照 WHO 的解释, 是指一国的药品政策的目标应当是追求所有需要药品的人能够可以承受的价格获得所需的药品, 它是实现基本人权——健康权的必要组成部分。因此, WHO 强调, 药品应当由全体人民以可承受价格获得。这里所指基本药物, 即那些能够满足大部分人口医疗要求的药品, 而且应当在任何时候都能获得, 并能保持一定数量和合理的剂型。基本药物的获得依赖于药物的合理选择和使用; 可持续的充分的财政支持; 可承受的药品价格; 可靠的卫生和供应体系。其中可承受的价格是保证和实现药品可获得性的关键, 也就是说, 为达到药品可获得的目标, 一国政府不仅要保证基本药物充分供应, 还必须保证所供给的基本药物能够为所需要的人买得起。

TRIPs 协议是 WTO 协议的三大支柱之一, 是关于知识产权保护全面协议, 要求各成员对药品发明和药品生产方

法发明给予专利保护。根据 TRIPs 协议第 28 条的规定, 药品专利持有人享有以下独占权: (1) 如果专利的内容是一种药品, 专利权人有权禁止他人未经其许可而进行制造、使用、许诺销售、销售, 或者为上述目的而进口该药品。(2) 如果专利的内容是一种药品生产方法, 专利权人有权禁止他人未经其同意使用该方法, 并禁止制造、使用、许诺销售、销售, 或者为上述目的而进口至少是由该方法获得的药品。授予药品专利将带来对专利药品利用的垄断的保护, 给予专利持有人权利和法律手段阻止他人未经其授权仿制其专利药品或者利用其专利生产方法生产药品, 未经药品专利持有人许可而对专利药品进行仿制的行为都将构成侵权, 专利权人有权索赔。

TRIPs 协议对药品和药品生产方法实施专利保护, 无疑有利于保护专利持有人的权益, 激发人们开发新药。这种保护本质上是一种独占权, 独占的结果必然是垄断利润的产生, 使得药品专利权人以此来收回研发专利的投入。但是, 这种垄断利润必然造成专利药品生产成本和价格的大幅度上扬。虽然 TRIPs 协议给予发展中国家和最不发达国家 5 年和 10 年的过渡期, 而时至今日, 其对大部分成员已经发生了效力, 其中大部分是制药业尤其是专利药品制造业发达的国家。其他国家特别是急需药品的发展中国家不能再像以前那样随意仿制这些国家的专利药品来满足本国人的需求, 也不再具有灵活的政策空间将药品排除在可获得专利的范围之外或者授予药品、药品生产方法较短的专利保护期。这直接影响到人们尤其是低收入人群购买药品、享受医疗服务的能力, 发展中国家及发达国家的穷人可能无法承受专利药品的价格, 阻碍药品可获得性的最大化。

\* 收稿日期: 2003-12-12

作者简介: 马 洁(1973—), 天津市人, 主管药师, 中医专业博士, 从事中药审评工作。