

- synthesis of platelet activating factor in the earthworm [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1992, 27(12): 886-890.
- [15] Zhang Z X, He L M, Yu P L, *et al.* A preliminary study on terestrolumbrolysin and the eliminate method [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2001, 22(3): 112-113.
- [16] Liu Y L, Li L, Wu H Y, *et al.* Comparison of two kinds of methods of collecting and preparing the earthworm [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2002, 37(2): 96-98.
- [17] Lu Y H, Jin R C. Study on the identification of extractive character and clot-solution activity of eartworm fibrinolytic enzymes (EFE) [J]. *J Lanzhou Univ* (兰州大学学报), 1986 (2): 295.
- [18] Feng S J. Experiences of the earthworm preparation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 1999, 16 (5): 14-15.
- [19] Liu H Z, Liu X M. My opinion about the earthworm preparation [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 1998, 9(5): 415.
- [20] Jiang Y H, Liu M Y, Liu X J, *et al.* Determination of free amino acid in the earthworm [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2003, 10(2): 36-37.
- [21] Zhang X, Peng G P, Wang Z Z. Determination of inosine in the earthworm [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2003, 26 (2): 103.
- [22] Yi B X, Xu L S, Zeng Y Q, *et al.* Studies on the enzymes from different species earthworm and different parts of the earthworm [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 1999, 6 (3): 174-176.
- [23] Zhao C G. Determination of microelement in the earthworm [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 1(9): 38.
- [24] Fang T Z, Yang C P, Su W W. Study on the fingerprint spectrum of earthworm and its injection [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2002, 11(11): 813-815.
- [25] Wang G Z, Hu D, Chen J B, *et al.* Analysis of the chemical contents of Chinese medicinal material *Pheretima* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 1998, 21(3): 13.
- [26] Hu X, Huang W H. Comparison and determination of hypoxanthine in different kinds of earthworms lived in areas of Shanghai and Guangdong [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1994, 16(1): 42-43.
- [27] Shi J C. The As content in Chinese medicinal material *Pheretima* [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1981, 3(5): 17.

石杉碱甲的研究进展

张磊, 万谦宏, 高文远

(天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要: 石杉碱甲(huperzine A, Hup A)是来源于蕨类植物蛇足石杉的一种倍半萜生物碱, 为高效、高选择性、可逆性的乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂。Hup A 在治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)方面的显著疗效, 近年研究还证明 Hup A 有神经保护和预防化学武器的潜力, 引起世界各国药理学工作者广泛关注和研究。现系统的综述石杉碱甲在药学研究各领域中的研究进展。

关键词: 石杉碱甲; 阿尔茨海默病; 乙酰胆碱酯酶抑制剂; 蛇足石杉; 神经保护

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)09-1422-05

Advances in study of hyperzine A

ZHANG Lei, WAN Qian-hong, GAO Wen-yuan

(College of Pharmaceutical Science and Biotechnology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Key words: huperzine A; Alzheimer's disease (AD); inhibitors of acetylcholinesterase; *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev.; neuroprotection

蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. (千层塔) 有清热、除湿、消痰和止血等作用, 民间和临床运用时, 观察到病人伴随着不同程度的胆碱能副反应^[1], 并从中分得了2个生物碱, 即石杉碱甲(huperzine A, Hup A)和石杉碱乙。研究发现 Hup A 有明显增强记忆作用, 是一种可逆性胆碱酯酶抑制剂。本文对石杉碱甲的来源、合成、结构改造、药物分析、药理、毒理、药动学、剂型研究等方面进展进行系统的归纳和综述。

1 天然 Hup A 来源与提取分离

1.1 天然 Hup A 的分布: Hup A 主要来源于石杉科植物, 如: 蛇足石杉、华南马尾杉 *Phlegmariurus fordii* (Baker)

Ching、藤石松 *Lycopodiastrum casuarimoides* (Spring) Holub 和与石杉科近缘植物小接筋草 *Lycopodium selago* L.^[2]。一般认为石杉科石杉属植物中 Hup A 的量最高, 但最近研究发现, 某些石杉科马尾杉属植物也含很高的 Hup A, 如柳杉叶马尾杉 *P. cruterianus* (Maxim.) Ching 中的 Hup A (0.1916%) 远高于石杉属植物^[3]。蛇足石杉茎和叶中的 Hup A 较高, 根中较低^[4]。另外, 皱边石杉 *H. crispata* (Ching ex H. S. Kung) Ching 中 Hup A 也较高, 产于湖南桑植的皱边石杉中 Hup A 质量分数相对较高(0.065%), 不同季节 Hup A 质量分数变化不大^[5]。

1.2 Hup A 的提取分离: Hup A 可工业化的提取分离方法有

2种,即系统溶剂法和液相色谱制备法。系统溶剂法产率为 5×10^{-5} ,成本低,效率较高^[6]。利用制备型高效液相色谱法进行 Hup A 分离提纯,收率可达到 $7 \times 10^{-5} \sim 9 \times 10^{-5}$,质量分数达到98%以上,有操作简单、重复性好、周期短的优点^[7]。

2 Hup A 的全合成及基于 Hup A 的结构改造

由于 Hup A (图 1-I) 自然资源匮乏,希望通过人工合成的方法来解决 Hup A 来源问题。但 Hup A 的结构特殊,其骨架中的桥环结构难以合成,目前所有合成方法均步骤复杂,合成条件苛刻,试剂昂贵,产率很低,很难实现工业化,光学活性的 Hup A 合成更是复杂。在 Hup A 结构改造和修饰中,发现活性与 Hup A 相当,而且选择性大大提高的新化合物,异兰香石杉碱甲(iso-vanillin hup-A, 图 1-II),但是异兰香石杉碱甲不太稳定,于是根据它合成了 ZT1 (图 1-III)。现已申请了中国、美国、欧洲和日本专利,在欧洲已完成 I 期临床,在国内也已批准进入研究^[8]。在 Hup A 结构简化研究中,发现 Hup A 分子片段没有活性,但其二聚体(图 1-IV)的活性却是 Hup A 的 2 倍。将 Hup A 的结构片段与现有结构最简单的 AChE 抑制剂 Tacrine 结合。形成化合物 Huprine X (图 1-V) 和 Hupzine Y (图 1-VI),显示出比 Hup A 和 Tacrine 更好的 AChE 抑制活性^[9]。一系列 Tacrine 和 Hup A 的(A+B)环用烷链相连接的化合物(图 1-VII)^[10]也显示较好的活性,其中 $n=10$ 的 AChE 抑制活性是 Hup A 的 13 倍, Tacrine 的 25 倍,不过选择性远远低于 Hup A^[11]。虽然目前对结构改造研究已有了一些进展,但整体的抗 AD 功能与 Hup A 尚有差距。

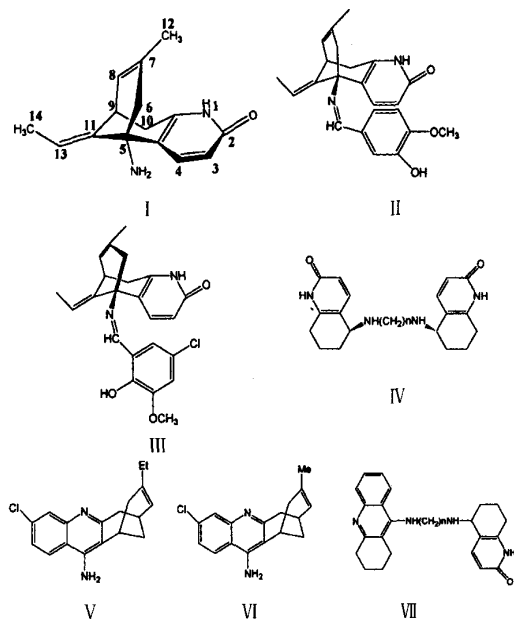


图 1 石杉碱甲及其衍生物结构

Fig. 1 Structures of huperzine A and its derivatives

3 Hup A 的定性和定量分析

按照《中华人民共和国卫生部药品标准》(WS-127(X-107)-94)对片剂中含 Hup A 的量及均匀度均采用紫外分光光度法,对其有关物质检查采用 TLC 法。由于 HPLC 法较紫外分光光度法具有较大优势,如今 HPLC 已广泛用于片剂、胶囊等

制剂中含 Hup A 量的测定及有关物质检测^[12]以及中药材中含 Hup A 的量测定^[3,4]。由于 Hup A 的用药剂量很小,所以给 Hup A 体内分析带来一定困难,一般 HPLC 法对 Hup A 的检测限在 1.2~6 ng/mL,而使用液相色谱-质谱联用技术,检测限可达到 0.01 ng/mL^[13,14],所以体内分析一般用液质联用技术。由于右旋 Hup A 在胆碱酯酶抑制方面几乎无效,所以有必要建立 Hup A 的手性分离、分析方法来确定原料或制剂中的对映异构体的量。曾有报道用 Chiralpak AD 手性色谱柱成功的拆分了 10,10-二甲基 Hup A^[15]。也有报道用高效液相色谱法以圆二色性检测器检测胶囊中 Hup A 左旋体的量^[16]。

4 药理作用

4.1 抗 AChE 作用及其机制:人们运用动力学方法、计算机辅助分子对接设计、X-射线晶体衍射学等手段深入地研究了 Hup A 与 AChE 相互作用机制和模式。Hup A 通过与 AChE 结合为复合物起到抑制 AChE 的作用。体外实验证明 Hup A 与 AChE 的结合是可逆的, Hup A 被释放后 AChE 可恢复活性。AChE 对 Hup A 识别有立体选择性,(+)Hup A 能有效抑制 AChE,而(-)Hup A 没有实质性抑制作用^[17]。Hup A 对大鼠大脑皮质 AChE 的最小有效量为 10 nmol/L, IC_{50} 为 0.082 μ mol/L,抑制作用是典型的混合型竞争性抑制。而 Hup A 对于大鼠血浆中丁酰胆碱酯酶(BuChE)的抑制作用较弱(IC_{50} 为 74.43 μ mol/L),由于 Hup A 对 AChE 和 BuChE 抑制强度有很大差别,所以脑内乙酰胆碱水平显著升高而外周升高作用不明显,从而减少了外周胆碱能副作用。Hup A 反复给药与单剂量给药相比,对 AChE 的抑制作用没有明显的下降,说明机体对 Hup A 不易产生耐受性^[18]。

4.2 对神经递质的影响及对胆碱能受体的作用:Hup A 与胆碱酯酶可逆性结合,使胆碱酯酶不能水解乙酰胆碱,从而乙酰胆碱水平升高,产生促胆碱能作用。Hup A 静脉或局部给药后脑内去甲肾上腺素和多巴胺的水平呈现显著的剂量依赖性增加。这些神经递质水平的变化可能对 Hup A 提高认知行为的作用有贡献。Hup A 还对胆碱能受体有轻微的直接作用。

4.3 对肌肉的作用:Hup A 有加强肌肉收缩作用,在 Hup A 催醒、抗肌松作用的实验得到相似的结果,提示可用于治疗重症肌无力和拮抗非去极化肌松药过量^[19]。

4.4 神经保护作用:Hup A 除了显著的胆碱酯酶抑制作用外,还有广泛的神经保护作用。其保护作用亦对 AD 治疗和对抗神经毒性物质的损害起到重要作用。

4.4.1 对有机磷神经毒性作用:有机磷化合物是一类毒性很强的神经毒剂,该类化合物中如索曼,能够不可逆的抑制中枢和外周的乙酰胆碱酯酶。Hup A 对抗有机磷中毒的主要机制是:Hup A 提前给药先与乙酰胆碱酯酶可逆的结合,从而防止了有机磷化合物与乙酰胆碱酯酶产生的不可逆的结合。与其他已使用的可逆性胆碱酯酶抑制剂如溴化吡斯的明相比,Hup A 具有两大优点:一方面,Hup A 可通过血脑屏障,从而能够保护大脑内乙酰胆碱酯酶。动物试验表明,Hup A 能够有效地保护大脑皮质中胆碱酯酶不被索曼抑制以及有效防止癫痫发作。在索曼剂量较低的情况下,单用 Hup A 就能起到保护作用而不会

引起典型的胆碱能副作用。另一方面,丁酰胆碱酯酶和羧酸酯酶则可能是内源性有机磷清除剂,Hup A 能够选择性抑制血浆红细胞乙酰胆碱酯酶,而对丁酰胆碱酯酶没有抑制作用,所以 Hup A 的选择性有助于有机磷中毒的预防。可见 Hup A 在预防化学武器方面十分具有潜力^[20]。

4.4.2 对抗谷氨酸盐毒性:谷氨酸盐是 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸(NMDA)受体的激动剂,NMDA 受体被激动能够增加钙离子向神经元内流,而钙离子浓度过高会导致细胞死亡。Hup A 可以降低谷氨酸盐对神经细胞的毒性并提高细胞存活率,尤其对成熟神经元细胞保护作用最强,因为成熟神经元细胞中 NM-DA 受体数量较多。对抗谷氨酸盐机制有可能为 NMDA 受体激动后,Hup A 阻断其信号传导通道下游某处,从而防止了谷氨酸盐导致的细胞死亡^[21],另外,Hup A 对神经细胞的保护作用也可能有谷氨酸受体介导的参与^[22]。

4.4.3 对抗氧化应激:氧化应激是导致 AD 的因素之一,而且与神经元缠结和老年斑有关。老年斑是由于 β -淀粉样蛋白的沉积引起的。Hup A 能够保护神经元细胞对抗 β -淀粉样蛋白产生的毒性,并提高超氧化物歧化酶(SOD)的产生^[23]。体外培养的大鼠原生代皮质细胞在 A β 25-35(β -淀粉样蛋白碎片第 25~35 氨基酸残基)条件下孵育,可以观测到细胞的凋亡,细胞生存能力明显下降,神经元细胞形态的改变和其 DNA 碎片。提前给药 Hup A 能够明显的提高细胞存活率和防止细胞核碎裂。其机制是 Hup A 通过抑制活性氧簇(ROS reactive oxygen species)的形成和 caspase-3 酶的活性^[24]。

4.4.4 缺血缺氧性脑损伤:研究表明短暂性脑缺血可导致文状体、海马和大脑皮层等脑区出现延迟性神经元死亡,且脑缺血后海马 CA1 区神经元死亡与学习记忆功能下降密切相关。Hup A 能够改善成年沙土鼠短暂性全脑缺血所致的空间记忆障碍和神经病理损伤,明显提高缺血后降低的胆碱乙酰转移酶的活性,提示胆碱能功能增强参与了缺血性脑操作保护作用。Hup A 对新生大鼠脑缺氧操作有明显保护作用,有可能用于治疗新生儿缺血性脑病。Hup A 对糖缺乏导致的细胞损伤也有保护作用,其机制和其对应 Bcl-2 家族基因和即早基因的调节有关。Hup A 对去血清培养所致的神经元凋亡有抑制作用,其机制是 Hup A 直接或间接抑制线粒体依赖的 caspase 通路,说明 Hup A 对血管性痴呆(VD)有潜在治疗前景^[25]。

4.4.5 抑制 NO 的神经毒性:研究表明,NO 能够抑制人成神经细胞瘤 SK-N-SH 系细胞的生长和诱导细胞的凋亡。用 Hup A、银杏苦内酯 A 和 B 能够阻断硝普钠(NO 供体)对 SK-N-SH 系细胞的凋亡和生长抑制作用。此外,Hup A 和银杏苦内酯 A 和 B 还能抑制小鼠胶质细胞的 NO 的产生及人和鼠星形胶质细胞的 NO 的产生。以上结果显示,这 3 种化合物提高 AD 患者记忆力的作用可能与其减少 NO 的水平,降低 NO 诱导的神经毒性有关^[26]。

4.5 记忆损害的修复作用:大量动物试验表明,Hup A 是有效的促智剂。如用被动电击回避试验、水迷宫逃离试验、八臂迷宫定向及猴子的延迟反应操作等均证实 Hup A 能够改善

学习记忆功能,Hup A 的作用呈典型的倒 U 形量效关系。并且 Hup A 对东莨菪碱、电击、环己酰亚胺、亚硝酸钠、二氧化碳、64AFA 诱导认知障碍的啮齿类和灵长类动物有明显的促智作用^[27]。已有的研究结果表明,Hup A 的改善认知功能作用通过抑制脑内乙酰胆碱酯酶,提高脑胆碱能功能,它的神经细胞保护作用也可能参与。

4.6 镇痛作用:用热板法(热刺激)和腹部收缩(化学刺激)法证实了 Hup A 能够对大鼠产生剂量依赖性提高疼痛阈的作用,说明了 Hup A 具有一定的镇痛效果^[28]。

5 毒理学研究

通过对不同种属的动物进行 Hup A 的毒性研究发现,相对其他胆碱酯酶抑制剂如加兰他敏、他克林,Hup A 产生严重的胆碱能副作用较少,产生流涎副作用很弱。阿托品对 Hup A 产生的毒性有明显的拮抗作用,Hup A 对大鼠肝极性作用与肝毒性无关^[29]。组织病理学检查显示狗 im (0.6 mg/kg)和大鼠 po (1.5 mg/kg) Hup A 180 d,其肝脏、心脏、肾脏、肺未见变化。未发现其在鼠类中有致突变作用,在鼠和兔子中未发现致畸性。

6 药动学研究

小鼠放射自显影的研究表明,³H-Hup A 分布在各个脑区,在皮层额顶叶、文状体、海马回及伏隔脑区分布较为集中^[30]。小鼠 iv 放射性标记的 Hup A,15 min 后在肾和肝脏浓度最高,给药 12 h 后,其放射性在体内全部消失。妊娠期小鼠胎中检测到少量的放射物质。注射给药 24 h,Hup A 主要从尿中排泄(73%),在粪便中只发现 2.4%的放射物质。Hup A 在肾脏中部分为代谢产物,部分以原型消除^[31]。体外研究表明,Hup A 在大鼠肝脏微粒蛋白的代谢主要是细胞色素(CYP)同工酶 CYP1A2 及 CYP3A1/2 介导的,CYP2C11 和 2E1 不参与 Hup A 的代谢^[32]。

6 名健康志愿者 po Hup A,Hup A 吸收迅速,在体内分布广泛,以中等速度消除。Hup A 在体内的药时过程符合一级吸收的一室开放模型。超过治疗剂量以 0.99 mg 给药,达峰时间为 79 min,半衰期 288 min,提示每天应服药 2~3 次。在 0.18~0.54 mg 内没有明显的副作用^[33]。

7 制剂研究

由于 AD 属于慢性神经退行性疾病,需要长期进行药物治疗,所以十分有必要发展 Hup A 的缓控释制剂。与传统剂型如片剂、胶囊、注射剂相比,其缓控释制剂有减少 Hup A 的不良反应,减少用药次数,在体内较长时间保持一定的药物浓度等优点。目前,有关 Hup A 制剂的研究和专利有 1)注射缓释制剂:Hup A 注射用持续释放微球^[34]、Hup A 注射微球;2)经皮给药制剂:Hup A 透皮贴、Hup A 透皮控释贴片^[35]、Hup A 透皮缓释微球^[36];3)经鼻腔给药制剂:Hup A 鼻腔给药制剂^[37]。这些新剂型主要还处于研发阶段,商品化的产品较少。

8 临床研究

Hup A 的临床研究主要在我国开展,并有大量文献报道(表 1),目前 Hup A 国内已经进入 4 期临床试验。

表 1 石杉碱甲临床研究

Table 1 Clinical study on huperzine A

用 途	目 的	病例数	给药方式和剂量	结 论	文献
治疗重症肌无力	治疗重症肌无力的临床疗效及安全性评价	59 69	im 0.4 mg/d Hup A 至少 10 d 5 d 注射 Hup A 0.4 mg/d, 另 5 d 注射新斯的明 0.5 mg/d	Hup A 是治疗重症肌无力的有效药物	38
治疗 AD	治疗 AD 的疗效及其安全性评价	50 例 AD 患者 53 例 AD 患者	Hup A 0.1 mg (治疗组) 安慰剂 2 片一日 2 次 563 d (对照组)	明显优于安慰剂组, Hup A 是安全有效的治疗 AD 药物	39
	不同作用机制的药物联合应用对 AD 的疗效评价	25 例 AD 和 35 例 VD 患者分为 5 组	Hup A (治疗 A 组); 用药外加尼麦角林 (治疗 B 组); 用药外加洛芬阿司匹林 (治疗 C 组); 用药外加雌激素 (治疗 D 组); 安慰剂 (对照 E 组)	D 组疗效最好, 联合用药疗效更佳	40
治疗 VD	治疗多梗死性痴呆 (MID) 临床疗效评价	20 例 MID 患者	Hup A 0.15 mg, 42 d	有一定的改善作用	41
提高记忆功能	治疗良性衰老性遗忘症的疗效及其安全性	50 例良性衰老性遗忘症的患者分为 2 组	Hup A 0.075 mg (治疗组); 安慰剂 (对照组)	Hup A 是治疗良性衰老性遗忘症的理想药物	42
	治疗轻中型颅脑外伤患者记忆障碍的疗效评价	60 例颅脑外伤患者分为 2 组	脑康复 0.8 g、尼莫地平 20 mg (常规治疗组); Hup A 0.1 mg (治疗组)	Hup A 可改善轻中型颅脑外伤患者记忆功能	43
	治疗恢复期精神分裂症患者记忆障碍疗效评价	60 例患者分为 2 组	抗精神病药 + Hup A 0.2 mg; 抗精神病药	Hup A 对恢复期精神分裂症的记忆障碍的改善有明显的促进作用	44
促智及提高学习记忆功能	评价小儿语言发育迟缓的治疗效果及其副作用	40 例	Hup A 0.050 mg, 3 个月	有一定疗效但可能诱发癫痫病人癫痫的发作	45
	对初中学生记忆和学习成绩的效能评价	68 名初中生均分为 2 组	Hup A 0.1 mg, 28 d; 安慰剂	Hup A 可能提高青春后期学生的记忆和学习成绩	46
	对碘缺乏地区人群智力低下 (MR) 疗效评价	28 例患者 14 例 MR 患者	Hup A 0.05 mg 3 个月 安慰剂	Hup A 主要提高记忆、空间思维及结构推理方面的能力, 但对概念能力和抽象思维方面无提高	47

9 展望

Hup A 能够提高 AD 患者和记忆衰退患者的记忆能力。Hup A 易透过血脑屏障, 对 AChE 抑制作用强而可逆, 不良反应小, 并且能够起到神经保护作用, 所以在化学武器预防方面也有很大的开发潜力。Hup A 来源问题是最迫切需解决的问题, 所以一方面利用生物细胞工程快速有效的对 Hup A 来源植物进行细胞培养, 保护和可持续利用 Hup A 天然来源资源是急需开展的课题; 另一方面, Hup A 的生物合成及其衍生物的筛选方面研究仍需加强, 在 Hup A 结构改造过程中, 广泛应用了分子对接技术和计算机辅助设计技术, Hup A 与 AChE 复合物晶体结构的 X 射线单晶分析揭示 Hup A 与 AChE 活性部位相互作用的大量信息, 这为 Hup A 的结构改造提供了方便, 减少了工作的盲目性。另外, 对衍生物活性筛选标准不能以 AChE 抑制效果作为唯一标准, 而忽视候选药物潜在的神经保护活性, 以及候选药物能否通过血脑屏障更是不可忽视的指标。

References:

- [1] Liu J S, Yu C M, Zhou Y Z, et al. The studies on huperzine A and huperzine B [J]. *Acta Chim Sin* (化学学报), 1986, 44: 1035.
- [2] Wang H X, Wang J. Progress in studies on huperzine A [J]. *Chin Wild Plant Resour* (中国野生植物资源), 2001, 20(6): 4-10.
- [3] Wang J, Wu W, Pan S L. Determination of huperzine A in six plants of Huperziaceae [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(7): 607-608.
- [4] Sun Y M, Yu H Y, Yang Y S, et al. Determination of huperzine A in *Huperzia serrata* by HPLC [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(12): 1079-1080.
- [5] Pei G, He G X, Zhou P H, et al. Study on the content of huperzine A in *Huperzia crispata* from different areas in Hunan Province [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2003, 25(11): 891-893.
- [6] Shen S R, Yu H N, Jin C F. Isolation and purification of huperzine A [J]. *J Zhejiang Univ: Agric Life Sci* (浙江大学学报: 农业与生命科学版), 2002, 28(6): 591-595.
- [7] Xiang Z T, Feng S X. Extraction huperzine A from *Huperzia serrata* [P]. CN: 1448390, 2000-03-28.
- [8] Tan C H, Zhu D Y. Progress in the research of *Lycopodium alkaloids* [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2003, 1(1): 1-7.
- [9] Paul R, Du D M, Han Y F. Dimerization of an inactive fragment of huperzine A produces a drugs with twice the potency of the natural product [J]. *Angew Chem*, 2000, 112: 10.
- [10] Albert B, Josep E, Pelayo C. Synthesis and evaluation of tacrine-huperzine A hybrids as acetylcholinesterase inhibitors of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 6: 427-440.
- [11] Dawn M, Harry M, Hay D. Acetylcholinesterase complexed with bivalent ligands related to huperzine A: experimental evidence for species-dependent protein-ligand complementarity [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 363-373.
- [12] Sun J X, Weng J, Gao Y L. Study on the method for dissolution determination of huperzine A tablets [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药理学学报), 2003, 19(6): 464-466.
- [13] Wang Y W, Chu D F, Gu J K, et al. Liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the quantitation of huperzine A in dog plasma [J]. *Chromatogr B*, 2004, 803: 375-378.
- [14] Li C, Du F F, Chen Y, et al. A sensitive method for the determination of the novel cholinesterase inhibitor ZT-1 and its active metabolite huperzine A in rat blood using liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2004, 18: 651-665.
- [15] Rajendran V, Prakash K R C, Ved H S, et al. Synthesis, chiral chromatographic separation, and biological activities of the enantiomers of 10, 10-dimethylhuperzine A [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10: 2467-2469.
- [16] Slikhuis C, Hartog K D, Van Alphen C, et al. Analysis of optically active compounds using conventional chromatography with a circular dichroism detector [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 32: 905-912.

- [17] Dvir H, Jiang H L, Wong D M, *et al.* X-ray structures of torpedo californica acetylcholinesterase complex with (+)-huperzine A and (-)-huperzine B: Structural evidence for an active site rearrangement [J]. *Biochemistry*, 2002, 41: 10810-10818.
- [18] Tang X C, Han Y F. Pharmacological profile of huperzine A, a novel acetylcholinesterase inhibitor from Chinese herb [J]. *CNS Drugs Rev*, 1999, 5: 281-300.
- [19] Dai T J. Effects of huperzine A to reverse general anesthesia and antagonize muscular relaxation [J]. *J Clin Anesthesiol* (临床麻醉学杂志), 1992, 8(5): 247-249.
- [20] Tonduli L S, Testylier G. Effects of huperzine used as pre-treatment against soman-induced seizures [J]. *Neuro Toxicol*, 2001, 22: 29-37.
- [21] Zhang J M, HU G Y. Huperzine A, a nootropic alkaloid, inhibits N-methyl-D-aspartate-induced current in rat dissociated hippocampal neurons [J]. *Neuroscience*, 2001, 105(3): 663-669.
- [22] Ved H, Koenig M L, Dave J R, *et al.* Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate [J]. *Neuro Report*, 1997, 8(4): 963.
- [23] Wang R, Xiao X Q, Tang X C. Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate [J]. *Neuro Report*, 2001, 12(12): 2629-2634.
- [24] Xiao X Q, Zhang H. Huperzine A attenuates amyloid β -peptide fragment 25-35-induced apoptosis in rat cortical neurons via inhibiting reactive oxygen species formation and caspase-3 activation [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 67: 30-36.
- [25] Zhou J. Neuroprotection and molecular mechanism of huperzine A against ischemic injury [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Shanghai Institute of Material Medica Chinese Academy of Sciences* (中国科学院上海药物研究所博士学位论文) [D]. Shanghai: Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, 2002.
- [26] Zhao H W, Li X Y. Ginkgolide A, B, and huperzine A inhibit nitric oxide-induced neurotoxicity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2: 1551-1556.
- [27] Wang T, Tang X C. Reversal of scopolamine-induced deficits in radial maze performance by (-)-huperzine A: comparison with E2020 and tacrine [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 19(2): 128.
- [28] Nicoletta G, Carla G, Cesare M, *et al.* Antinociceptive profile of the natural cholinesterase inhibitor huperzine A [J]. *Drug Deve Res*, 2001, 54: 19-26.
- [29] Ma X C, Xin J, Wang H X. Acute effects of huperzine A and tacrine on rat liver [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(3): 247-250.
- [30] Tang X C, De Sarno P, Sugaya K, *et al.* Effect of huperzine A, a new cholinesterase inhibitor, on the central cholinergic system of the rat [J]. *J Neurosci Res*, 1989, 24(2): 276.
- [31] Wang Y E, Feng J, Lu W H, *et al.* Pharmacokinetics of huperzine A in rats and mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1988, 9(3): 193-196.
- [32] Ma X C, Wang H X, Xin J. Identification of cytochrome P450 1A2 as enzyme involved in the microsomal metabolism of huperzine A [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 461: 89-92.
- [33] Qian B C, Wang M, Zhou Z F, *et al.* Pharmacokinetics of tablet huperzine A in six volunteers [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1995, 16: 396-398.
- [34] Chu D F, Liu K. Zn-jatable sustained release microspheres of huperzine A compounds [P]. WO: 03004024, 2003-01-16.
- [35] Shi H, Ye J C, Zhang G W. Effects of huperzine A controlled release sticker on memorial enhancement of rats [J]. *Zhejiang Acad Med Sci* (浙江省医学科学院学报), 2003, 52: 16-18.
- [36] Liu K, Wang H. Slow releasing microspheres of transcutaneous huperzine A and its derivative or salt for injection and its preparing process [P]. CN: 1393220, 2003-01-29.
- [37] Wang Q, Y J C. Nasal cavity administrated huperzine prep [P]. CN: 1383824, 2002-12-11.
- [38] Cheng Y S, Lu C Z, Ying Z L, *et al.* 128 Cases of myasthenia gravis treated with huperzine A [J]. *New Drugs Clin Rem*, 1986, 5: 197-199.
- [39] XU S S, GAO Z X, Weng Z *et al.* Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition, and behavior in Alzheimer's disease [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1995, 16(5): 391-395.
- [40] Zhou Z Q, Kuang Y F. Effectiveness of polydrug therapy for senile demetia [J]. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2004, 8(7): 1214-1215.
- [41] Chen Y P, Mei Y W, Cheng S Q, *et al.* Treatment of multi-farct dementia with huperzine A [J]. *Herald Med* (医药导报), 2002, 21(5): 275-276.
- [42] Xu S S, X H B, Du Z M, *et al.* Efficacy of tablet huperzine-A on memory and cognition in patients with benign senescent forgetfulness [J]. *Chin J Clin Pharmacol Therape*, 1997, 2(1): 1-4.
- [43] Zhang J H, Fan J Z, Deng A. A clinical study of huperzine A an mild and moderate traumatic brain injury in memory and cognitive impairment [J]. *Chin J Rehabil Med* (中国康复医学杂志), 2002, 17(3): 162-165.
- [44] Yang J Z. Effect of huperzine A on memorial impediment of schizophrenia patients in convalescence [J]. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2003, 7(9): 1440.
- [45] Liao J X, Chen L, Huag T S, *et al.* Pilot trail of huperzine A to treat child language delay [J]. *J Pedia Pharm* (儿科学杂志), 2002, 8(1): 26-27.
- [46] Sun Q Q, Xu S S, Pan J L, *et al.* Huperzine A capsules enhance memory and learning performance in 34 pairs of matched adolescent students [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1999, 20(7): 601-603.
- [47] Qu C Y, Wang H M, Xue Z W, *et al.* Test of treatment of mentalretardation in iodine-lackarea by hyperzine A—principle report [J]. *Shanxi Med J* (山西医药杂志), 1995, 24(1): 47-48.

鳞毛蕨属植物化学成分和药理活性研究进展

左 丽, 陈若芸*

(中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘 要: 鳞毛蕨属中主要的药用植物为传统驱虫药, 应用历史悠久, 始载于《神农本草经》; 在国外作为驱虫药使用开始于 1750 年, 后在英国、德国、日本和美国药典均有收录。除了传统的药理功效外, 良好的抗病毒、抗肿瘤、抗菌、消炎、止血及子宫收缩等活性是当代研究者们关注的主要原因。化学研究表明该属植物的有效成分为其特征性成分——间苯三酚类化合物。以国内、外近期文献为依据, 对鳞毛蕨属植物的化学及药理研究进展予以综述, 并概述相关的合成、生物合成、分离和鉴定等方法。为进一步开展该属植物的化学成分和药理研究提供参考。

关键词: 鳞毛蕨科; 鲜鳞毛属; 间苯三酚类

收稿日期: 2004-11-17

作者简介: 左 丽(1980—), 女, 陕西省耀县人, 2002 年毕业于北京医科大学(现为北京大学医学部)药学院, 现为中国协和医科大学硕士研究生。

* 通讯作者 陈若芸 Tel: (010)63165325 E-mail: ruoyunchen@hotmail.com.