

野罂粟生物碱化学成分和药理作用研究进展

杨宇杰¹, 王春民^{2*}

(1. 承德医学院, 河北 承德 067000; 2. 承德颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000)

野罂粟是我国北方地区使用的一种草药, 具有镇痛、止咳、平喘等作用。据文献记载^[1], 野罂粟植物来源有两种, 一种是野罂粟 *Papaver nudicaule* L., 另一种为山罂粟 *P. nudicaule* L. subsp. *rubro-aurantiacum* (DC.) Fedde var. *chinense* (Regel.) Fedde, 民间以全草或蒴果入药, 主要活性成分为生物碱。由于野罂粟具有显著的药理活性, 近年来引起了医药界的关注, 现将野罂粟生物碱的化学和药理学的研究报道综述如下。

1 野罂粟生物碱的化学成分

在20世纪70年代末, 康少文等^[2-4]首先在野罂粟中分离得到了4个生物碱单体, 分别为黑龙辛甲醚(amurensinine)、瑞美热米定(reframidine)、野罂粟碱(nudicauline)和野罂粟醇, 之后又进一步在野罂粟中分离得到了7个微量生物碱单体, 分别是黑龙辛(amurensine)、刺罂粟碱(stylopine)、海罂粟胺(glucamine)、丽春花宁(rhoeagenine)、丽春花定(rhoeadine)、乙基丽春花宁(ethylrhoeagenine)和refractamine^[5-7]。野罂粟碱属于吗啡烷类生物碱, 野罂粟醇属于阿朴菲类生物碱; 黑龙辛、黑龙辛甲醚、瑞美热米定和refractamine属于异罂粟碱类生物碱; 海罂粟胺、丽春花宁、丽春花定、乙基丽春花宁属于半缩醛丽春花定类生物碱, 其中野罂粟碱为首次从植物中提取的新的单体。

2 野罂粟生物碱的药理作用

2.1 镇咳作用^[8]: 野罂粟总生物碱(total alkaloids of *Papaver nudicaule* L., TAPN)可显著抑制小鼠咳嗽反射, 且呈剂量依赖性。TAPN对电刺激豚鼠气管引起的异常呼吸曲线(咳嗽反射)有显著抑制作用, 使咳嗽次数(呼吸曲线幅度异常增大次数)较用药前明显减少。TAPN镇咳作用强度约为吗啡的1/8~1/5, 约为可待因的7/10(ip)和9/10(po)。

2.2 平喘作用^[9,10]: TAPN对过敏性支气管平滑肌收缩和血管通透性增加均有显著的抑制作用, 此作用可持续24 h以上。

白三烯(LT)是重要的炎症介质, 在哮喘发病的病理生理过程中起重要作用。TAPN及黑龙辛对白细胞三烯D₄(LTD₄)所致豚鼠气管平滑肌收缩具有显著拮抗作用, 且呈剂量相关性, 初步推断两药是通过阻断LTD₄受体来发挥作用的。TAPN及野罂粟碱、黑龙辛、野罂粟醇对磷脂酶A₂(PLA₂)活性无抑制作用, 而TAPN及野罂粟醇对LTB₄生物合成有抑制作用, 并呈现良好剂量相关性, 此作用与抑制

PLA₂活性无关, 很可能是通过抑制5-脂氧酶(5-LO)的活性实现的。

TAPN及野罂粟碱、黑龙辛、野罂粟醇对肥大细胞脱颗粒均具有不同程度的抑制作用, 并呈现良好的剂量相关性, 此作用可能为其抗哮喘作用机制之一; 另外, 它们对多形核白细胞钙离子内流均有抑制作用, 并与剂量呈正相关, 说明它们具有钙拮抗作用, 通过阻断钙离子内流, 舒张支气管平滑肌, 抑制与气道炎症有关的细胞效应可能为其抗哮喘作用的又一重要环节。

2.3 镇痛作用^[11-12]: TAPN对小鼠、大鼠、犬及猴均有明显镇痛作用, 并表现出良好的剂量相关性, TAPN的镇痛作用持续时间明显长于吗啡。野罂粟碱和野罂粟醇对小鼠和大鼠均有明显的镇痛作用, 而前者的镇痛作用显著强于后者, 镇痛作用强度分别为吗啡的0.38和0.11倍; 且有效镇痛作用时间显著长于吗啡, 分别为吗啡的4和3倍。

2.4 对心血管系统的作用

2.4.1 对离体心脏的作用^[13]: TAPN具有较明显的钙拮抗作用, 钙拮抗方式与维拉帕米相似。TAPN可明显抑制CaCl₂诱发兔离体左心房及乳头肌的收缩功能, 呈明显的剂量依赖性, 表明TAPN具有明显抗Ca²⁺内流作用, 但抑制强度明显弱于维拉帕米; TAPN还可剂量依赖地抑制兔离体右心房自发收缩频率, 故认为其负性变频作用可能也是通过阻滞Ca²⁺内流而形成的; TAPN能翻转兔离体左心房的正性阶梯现象, 抑制程度不如维拉帕米明显, 但仍显示出频率依赖性或使用依赖性; TAPN可明显抑制兔离体左心房的静息后增强效应, 表明TAPN还具有减弱心肌细胞内钙动员及释放的作用, 这也可能是TAPN抑制心肌收缩力的机制之一。

2.4.2 对血压、心率及心电图的影响^[13]: TAPN具有短暂降压及减慢心率作用, 这种一过性降压作用, 可能是由于TAPN对心肌的抑制作用造成的。TAPN对麻醉大鼠窦房结慢反应细胞有明显的抑制作用; 可剂量依赖性地延长麻醉大鼠P-R间期, 说明它具有减慢房室传导的作用; 较高浓度的TAPN使R波降低, QRS波增宽, 说明心室肌细胞动作电位的除极受到抑制, 从离子转运的观点来看, 可能与抑制Na⁺内流有关。TAPN可剂量依赖性地延长麻醉大鼠Q-T间期, 增加Q-Tc值, 提示TAPN对心室的复极化也有一定的延缓作用。

2.4.3 对实验性心律失常的影响^[13]: TAPN具有明显的抗

收稿日期: 2004-11-16

作者简介: 杨宇杰(1969—), 女, 医学硕士, 副教授, 研究方向为中药新药开发与研究。

* 通讯作者 王春民 (0314)2154521 (0314)2023945

心肌缺血作用,以及能明显对抗乌头碱诱发的大鼠各种室性心律失常,表明 TAPN 可能对 Na^+ 内流有一定的抑制作用; TAPN 的负性肌力、负性频率及负性传导作用可能是其抗心律失常作用的药理基础,而且主要是通过钙拮抗、 α 阻断及可能的阻碍 Na^+ 内流而发挥作用的。

2.5 对平滑肌作用

2.5.1 对血管平滑肌的作用: TAPN 可使 KCl 和 CaCl_2 收缩兔主动脉环的量效曲线非平行右移,最大反应压低,说明 TAPN 对高钾去极化引起的电压依赖性钙通道(PDC)的开放和随之引起的外钙内流有明显的抑制作用,显示出非竞争性钙拮抗作用。对于去甲肾上腺素(NA)引起兔胸主动脉环的收缩, TAPN 表现出竞争性拮抗作用,表明 TAPN 对 α 受体也有一定阻断作用,而且作用强度与钙拮抗作用相似^[13,14]。

野罂粟碱、瑞美热米定、黑龙辛甲醚、黑龙辛、野罂粟醇和 refractamine 对 KCl 引起的离体兔胸主动脉环收缩,6 种单体均有不同程度的抑制作用。6 种单体中以瑞美热米定作用最强,但较维拉帕米弱,作用强度为维拉帕米的 1/216。实验发现在所观察的单体中,异罂粟碱类对经 PDC Ca^{2+} 内流抑制效果较强,瑞美热米定抑制作用最强,黑龙辛甲醚、refractamine A 的抑制作用是它的 1/2;在阿朴菲中除野罂粟醇具有一定的抑制作用外,其他单体对 KCl 量-效曲线均无影响,表明阿朴菲类可能对 KCl 引起的收缩影响较小。

瑞美热米定能明显抑制 NA 引起的两种收缩,表明其不仅抑制主动脉平滑肌细胞外钙内流,也阻滞平滑肌细胞内结合钙的释放。瑞美热米定能抑制 KCl、 CaCl_2 、NA 引起的收缩,且所用浓度与 IC_{50} 较为接近,表明其对 PCD 及受体操纵性钙通道(ROD)均有阻滞作用,但选择性较低,此特征不同于维拉帕米。

2.5.2 对气管平滑肌的作用: TAPN 对豚鼠离体气管平滑肌具有舒张作用,此作用与激活肾上腺素 β 受体无关,在相似的剂量水平上, TAPN 对乙酰胆碱和组胺收缩豚鼠离体气管平滑肌具有非竞争性拮抗作用。 TAPN 对电场刺激豚鼠离体肺门支气管环引起的收缩反应呈剂量相关性的抑制作用, TAPN 还可阻断外源性 P 物质对气管平滑肌的收缩作用,使其量-效曲线平行右移,提示 TAPN 对分布于呼吸道内的 P 物质受体有明显阻断作用。因此,可以认为 TAPN 对支气管平滑肌的松弛作用可能与其钙拮抗作用和阻断 P 物质受体有关^[15]。

黑龙辛可剂量依赖性拮抗 LTD_4 所致正常豚鼠离体气管平滑肌收缩,初步推断其对平滑肌的松弛作用与竞争性拮抗 LTD_4 受体有关。通过进一步研究药物作用的分子机制,观察其对细胞内钙离子内流的影响,可剂量依赖性抑制趋化三肽(Fmlp)刺激的多形核白细胞钙离子内流,使细胞内钙离子浓度降低,此作用为其舒张支气管平滑肌的重要环节之一;同时,黑龙辛可使细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平升高,可使支气管平滑肌中游离钙离子浓度减少,收缩蛋白系统兴奋性降低,平滑肌舒张,这一作用为其舒张支气管平滑肌的又一分子机制。

2.5.3 对肠管平滑肌的作用^[16,17]: TAPN 对兔及大鼠离体小肠及豚鼠回肠作用的活动曲线呈现明显的抑制作用;吗啡不影响 TAPN 对豚鼠回肠的抑制作用,且此作用不被纳洛酮所对

抗,提示 TAPN 对豚鼠回肠的抑制作用与 μ 受体无关。心得安、妥拉苏林不影响 TAPN 对豚鼠回肠的抑制作用,表明 TAPN 对肠管的作用与 α 、 β 受体无直接关系。氯化钡为已知的直接兴奋肠管平滑肌的物质,实验证明它对 TAPN 的抑制肠管作用呈拮抗作用。基于以上 3 点,初步推断 TAPN 对肠管平滑肌的抑制作用是直接的。

野罂粟碱具有抑制小肠平滑肌肌电活动的作用,其作用体现在两个方面:一是抑制小肠峰电活动;二是使恢复后移行性综合肌电(MMC)Ⅲ相活动的持续时间明显缩短。野罂粟碱通过对小肠平滑肌动作电位的抑制而抑制小肠平滑肌的收缩,且其抑制作用不能被纳洛酮所阻断。

2.6 致躯体依赖性的研究^[16,18]: 不论在纳洛酮催瘾实验、在停药戒断实验,还是在替代实验中, TAPN 均无致躯体依赖性作用,提示 TAPN 对小鼠、大鼠和猴可能无致躯体依赖性作用。野罂粟碱和野罂粟醇的致躯体依赖作用明显低于吗啡,可能无致躯体依赖性作用。

2.7 中枢抑制作用^[16]: TAPN 具有镇静作用,但未出现吗啡样的对兔呼吸的明显抑制现象,对麻醉犬通气量和呼吸频率均无明显抑制作用, TAPN 对小鼠协调运动有明显抑制作用。

2.8 急性毒性^[8,18]: TAPN 对小鼠镇咳作用(ED_{50})相对于死亡(LD_{50})的治疗指数为 5.5,相对于大鼠死亡(LD_{50})的治疗指数为 8.3,提示 TAPN 的用药安全性较大。im 和 iv 野罂粟碱对小鼠镇痛相对于死亡的治疗指数分别为 6.6 和 10.9,对大鼠分别为 9.2 和 19.0;im 和 iv 野罂粟醇对小鼠镇痛相对于死亡的治疗指数分别为 12.9 和 5.2,对小鼠分别为 19.8 和 10.0。提示二者的用药安全性较大。

3 结语

目前国内外镇咳、平喘药物均以合成药物为主,现有的可镇咳、平喘又无致躯体依赖性的中药多数作用较弱、起效较慢, TAPN 兼具镇咳、平喘作用,而又无致躯体依赖性,若作为镇咳、平喘药物应用于临床,有可能成为一种高效又无致躯体依赖性的新型镇咳药。

寻找不致躯体依赖性的镇痛药,是自吗啡问世以来,人们一直努力的方向,一百多年来的研究表明,镇痛作用强的化合物,往往致躯体依赖性作用也强, TAPN 及野罂粟碱表现出较强的镇痛作用和致躯体依赖作用相分离的特点,提示二者有可能成为一种镇痛作用强、持续作用时间长,不具有致躯体依赖性,较为安全的新型镇痛药应用于临床,或作为先导化合物通过人工合成而进入临床。野罂粟生物碱的镇咳及镇痛作用机制仍有待进一步探讨。

References:

- [1] Ran X D. *Comprehensive Lexicon of Chinese Materia Medica* (中华药海) [M]. Harbin: Harbin Publishing House, 1993.
- [2] Kang S W. Studies on effective components of wild poppy (*Papaver nudicaule*) (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1979, 10(12): 8-10.
- [3] Kang S W. Studies on effective components of wild poppy (*Papaver nudicaule*) (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1980, 11(1): 14-15.

- [4] Kang S W. Studies on effective components of wild poppy (*Papaver nudicaule*) (Ⅱ) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草藥), 1989, 11(11): 481-483.
- [5] Kang S W, Yu Y F, Li C Q. Studies on amurensine of alkaloids of *Papaver nudicaule* [J]. *J Chengde Med Coll* (承德医学院学报), 1985, 2: 1-3.
- [6] Zhang Y J, Yu Y F, Kang S W. Studies on the chemical constituents of Capsule of wild poppy (*Papaver nudicaule*) (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草藥), 1997, 28(1): 7-10.
- [7] Zhang Y J, Kong M, Li J, et al. Studies on the chemical constituents of Capsule of wild poppy (*Papaver nudicaule*) (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草藥), 1998, 29(5): 296-298.
- [8] Li J, Yuan Y F, Zhang H J, et al. Antitussive effect of 9104 in mice and guinea pigs and its acute toxicity [J]. *Bull New Drugs Res Found* (新药研究基金会报), 1993, 3: 133-135.
- [9] Zhang H J, Cheng G F. Antagonistical effect of total alkaloids and its monomer of *Papaver nudicaule* on LT [J]. *Commun Chin Pharm Acad* (中国药理学学会通讯), 1999, 16(3): 45.
- [10] Zhang H J, Cheng G F. Antagonistical mechanism of total alkaloids and its monomer of *Papaver nudicaule* on asthma [J]. *Commun Chin Pharmacol Acad* (中国药理学学会通讯), 1999, 16(3): 45.
- [11] Hao X J, Jin H W, Li J, et al. Studies on analgesic and body-dependent effects of alkaloids of *Papaver nudicaule* [J]. *Northwest Pharm J* (西北药學杂志), 1997, 12 (Suppl): 10.
- [12] Li J, Zhang Y J, Zhang H J, et al. Analgesic effects of 9104 I and 9104 W [J]. *Bull New Drug Res Found* (新药研究基金会报), 1994, 4: 135-138.
- [13] Jin H W. Cardiovascular effects of total alkaloids of *Papaver nudicaule* [A]. *Graduate Students Thesis of Hebei Medical University* (河北医科大学硕士研究生毕业论文) [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 1993.
- [14] Jin H W, Li J, Fu J, et al. Effect of 9104 on the contraction of isolated rabbit aortic rings [J]. *Bull New Drug Res Found* (新药研究基金会报), 1994, 4: 127-130.
- [15] Zhang H J, Hao X J, Wang R T, et al. Antagonistical effect of amuresin on isolated tracheal smooth muscle of guinea pigs induced by LTD₄ and its mechanism [J]. *J Hebei Acad Sci* (河北省科学院学报), 1999, 16(3): 415-418.
- [16] Tong J M, Zhao L K, Fu J. The comparison of pharmacological effects between APN and AM [J]. *J Chengde Med Coll* (承德医学院学报), 1985 (2): 4-8.
- [17] Xu J D, Liu Y A, Li J, et al. Effect of 9104I on myoelectric activity of the small intestine in rats [J]. *Bull New Drug Res Found* (新药研究基金会报), 1995, 5: 109-111.
- [18] Li J, Yang H S, Jin S Z, et al. Body-dependent effects of 9104 I and 9104 W and their acute toxicity [J]. *Bull New Drug Res Found* (新药研究基金会报), 1994, 4: 131-134.

《国外医药·植物药分册》2006年征订启事

《国外医药·植物药分册》是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的集学术、技术和信息于一体的医药专业期刊,创刊于1980年,是目前国内全方位报道国外植物药领域研究信息与动态的国家级专业期刊。本刊设置的栏目包括综述与编译、特别报道、文摘(包括植化研究、药理研究、质量研究、临床研究等)、法规与管理、市场动态、专利摘要、植物药数据库、综合信息、参考资料等。全方位向读者提供国外有关植物药有效成分的提取、分离和结构鉴定,生化药理活性与临床研究,生产工艺与质量控制,组织培养与生物工程,各国民间药、传统药的开发与植物药专利,市场动态与植物药管理法规等方面新颖、翔实的信息。从2006年开始,本刊改为大16开、彩色封面,报道容量也随之增加。

本刊为双月刊,全年共6期,公开发行,可随时向编辑部订阅。每期定价13.00元,全年78.00元(含邮资)。现有少量1996~2005年的年度合订本,每年一本,每本80元(含邮资)。

地址:天津市鞍山西道308号《国外医药·植物药分册》编辑部

邮编:300193 电话:(022)23006823 传真:(022)27381305

网址:www.TJIPR.com 电子信箱:zhiwuyao@163.com

开户银行:天津市工商银行南门外支行 户名:天津市药物研究院

帐号:0302070109009716502