

数分光光度法对血浆中的马兜铃酸进行了测定,消除血浆光谱的干扰,对于成分复杂的天然药物,该法有一定指导作用。

5 极谱法(polarography)

由于马兜铃酸的分子结构上有硝基基团,在滴汞电极上能产生还原波,利用这一性质可以用极谱法对马兜铃酸进行测定。张秀琴等^[16]报道了在(25±1)℃,pH=8.5 Britton-Robinson 缓冲溶液做底液条件下测定朱砂莲中马兜铃酸的量,获得满意的回收率。目前报道的极谱法中最低检测限为 0.01 mg/L。极谱法专属性相对较差,应用的最少。

6 讨论

HPLC 法是目前应用比较广泛、比较好的检测方法。建议实际应用时采用 HPLC 法进行马兜铃酸的测定或限量检查,并进行系统的方法学研究,以客观、真实地反映药材及制剂中马兜铃酸的状况。在实际应用时应关注以下问题:(1)检测限是 HPLC 方法学考察的重要内容,应尽量降低检测限。一般以信噪比为 3:1 或 2:1 时相应浓度或注入仪器的量确定检测限。如果检测限过高,则应对检测方法或条件进行调整。(2)药材中所含成分较多,不同植物中所含成分也各不相同,相关中成药中的成分则更复杂,所以进行方法学研究时,应当关注方法的属性。(3)测定用样品的制备也会对测定结果产生很大影响。当供试样品的浓度较低时,会影响马兜铃酸的检出。应尽量提高供试样品的浓度。(4)马兜铃酸类成分有多种,总酸类成分大都具有毒性,目前的文献报道和药品注册申报的资料中都只是对马兜铃酸 A 进行了定量控制,有条件时,应当鼓励对其他的马兜铃酸类成分,或对总酸类成分进行研究。

马兜铃酸的测定方法很多,每种方法的方法学研究还不很完善,由于马兜铃酸的毒性作用大,所以十分有必要建立一个检测限度低,线性范围宽,重现性好的质量控制方法,这不仅关系到用药安全问题,也关系到我国的中药能否通过技术壁垒走向国际市场。马兜铃酸的控制办法还有待于深入研究。

References:

[1] Kite G C, Yule M A, Leon C, et al. Detecting aristolochic acids in herbal remedies by liquid chromatography/serial mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spect*, 2002, 16: 585-590.

[2] Liu Y, Wang B Q, Determination of aristolochic acid A in *Aristolochia Contorta* by HPLC [J]. *Chin Tradit Herb Durgs* (中草药), 1990, 21(6): 15-16.
[3] Lee T Y, Wu M L, Deng J F, et al. High-Performance liquid chromatographic determination for aristolochic acid in some medicinal plants and sliming products [J]. *J Chromatogr B*, 2002, 766: 169-174.
[4] Ioset J R, Raelison G R, Hosttettmann K. Detection of aristolochic acid in Chinese phytomedicines and dietary supplement used as slimming regimes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2003, 41(1): 29-36.
[5] Chang Y S, Deng J S, Ku Y R. Determination of aristolochic acid in traditional Chinese prescriptions, containing *Radix Aristolochiae Fangchi* by HPLC [J]. *J Liquid Chromatogr Relat Technol*, 2002, 25(6): 961-975.
[6] Singh D V, Singh B L, Verma R K, et al. Quantitation of aristolochic acid using high performance liquid chromatography with photodiode array detection [J]. *J Indian Chem Soc*, 2001, 78(9): 487-488.
[7] Ye Z M, Zhang Y, Wang Y M. Determination of aristolochic acid A content in *Caulis Aristolochiae manshuriensis* and other four Aristolochic Chinese herb drugs by HPLC [J]. *Fudan Univ J: Med Sci* (复旦学报:医学版), 2003, 30(5): 491-493.
[8] Jong T T, Lee M R, Hsiao S S. Analysis of aristolochic acid in nine sources of Xixin, a traditional Chinese medicine, by liquid chromatography/atmosphere pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 33: 831-837.
[9] Zhao N, Lai J F, Bi K S. Determination of aristolochic acid A in *Radix Aristolochiae* by RP-HPLC [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2001, 18(2): 125-127.
[10] Wei Li, Runkai Li, Tao Bo, Huwei Liu, et al. Rapid determination of aristolochic acid I and II in some medicinal plants by High-performance liquid chromatography [J]. *Chromatographia*, 2004, 59(3/4): 233-236.
[11] Chen Y Y, Luo G A, Jin C S, et al. Determination of total aristolochic acid, cinnamic acid and cinnamic acid benzylethylester in Guanxinshuhe Pills [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1991, 13(4): 10.
[12] Chen H A, Xu G J, Jin R L, et al. Determination of aristolochic acid I and total alkaloids in fangchi [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1994, 19(6): 323-324.
[13] Fu G X, Zhao S P, Chen W, et al. TLCS Determination of aristolochic acid in Longdanxiegan Pills [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2002, 22(3): 171-173.
[14] Li W, Gong S X, Wen D W, et al. Rapid determination of aristolochic acid I and II in *Aristolochia* plants from different regions by β -cyclodextrin-modified capillary zone electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1049: 211-217.
[15] Shang M Y, Li J, Hu B, et al. Determination of total aristolochic acid in stem of *Aristolochia manshuriensis* [J]. *Chin Tradit Herb Durgs* (中草药), 2000, 31(12): 899-890.
[16] Zhang X Q, Xu L X. Determination of aristolochic acid in *Aristolochia tuberosa* C. F. Liang et S. M. Hwang Willd [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1982, 13(10): 448-451.

松龄血脉康胶囊治疗心脑血管疾病临床研究进展

张庆平

(义乌中医院,浙江义乌 322000)

心脑血管疾病是循环系统和神经系统的一大类严重疾病,是由动脉血管粥样硬化引起的心脏、脑缺血或出血的疾病。据世界卫生组织公布的数据显示,心脑血管疾病已经成为危害人类健康的第一杀手,目前,我国约有 1.1 亿人患有

高血压、动脉硬化等心脑血管疾病,6 000 万人患有冠心病,7 000 万人患有脑梗死或者脑溢血,40 岁以上的人中,约有 57% 的人患有不同程度的心脑血管疾病。心脑血管疾病以其发病率高,兼有高死亡率、高复发率、高致残率的特点,成为

当今防治研究的重点之一。

松龄血脉康胶囊是一种治疗和预防心脑血管疾病的纯天然中药制剂。该药是根据祖国传统医学对肝风、头痛眩晕等症的辨证理论,选用具有平胆潜阳、营养阴血、活血化痰、镇心安神之功效的葛根、松叶、珍珠层粉等中药组方而成的新型降压调脂中成药。近年来应用松龄血脉康胶囊进行心脑血管疾病的临床防治研究,其安全稳定性与独特的临床疗效得到肯定。

1 基础研究

中医学认为心脑血管病属于心悸、胸痹心痛、眩晕、头痛、中风等多种病症范畴,与瘀血、痰浊、气滞密切相关。松龄血脉康以葛根、松针、珍珠层粉三药合方,药性平和,攻补兼施,标本并治,共奏平肝潜阳、活血化痰、镇心安神之功能,适用于肝阳上亢或阴虚阳亢、气滞血瘀等所致的头痛、眩晕、心悸失眠、颈项强痛、口苦口干、耳鸣健忘、中风等症。现代研究认为心脑血管疾病病理基础为动脉粥样硬化。冠心病与脑梗中由于有共同的病理基础,也可同时合并存在,因而积极防治高血压、动脉粥样硬化,对防治心脑血管疾病有重要意义。

松龄血脉康胶囊的药理研究证明:该药可起到稳定血压,且对正常血压无影响;显著降低高血脂血症的血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平;对主动脉环具有直接舒张作用(内皮依赖性);调节甲状旁腺功能,使钙代谢恢复正常;改善血液流变学效应,抗血小板聚集。松龄血脉康胶囊可用于与高血压、动脉粥样硬化密切相关的心脑血管疾病的预防和治疗。而急性和长期毒性试验均未观察到任何毒性反应或异常变化,证明该药的安全性。

2 临床研究

松龄血脉康胶囊作为防治心脑血管疾病的新型中成药投入临床以来,在改善相关疾病症状方面效果显著。

2.1 心前区疼痛:比较了松龄血脉康胶囊与消心痛片对153例稳定型心绞痛的疗效,疗程4周。两药总有效率分别为93.1%和90.2%,组间比较二者无显著差异。于戈辉等^[1]比较松龄血脉康胶囊与心可舒片对100例冠心病心绞痛(包括稳定型、不稳定型、梗死型)病人临床疗效,两药减少心绞痛的发作次数总有效率分别为96%与84%($P>0.05$),对心肌缺血改善的总有效率分别为60%和43%,对血脂及血黏度的影响以及降低凝血因子I,松龄血脉康胶囊优于心可舒片($P<0.01$)。吕勇等^[2]采用松龄血脉康胶囊联合常规疗法治疗不稳定型心绞痛4周。治疗组50例病人中,心绞痛发作次数和持续时间减少总有效率为94%;治疗组心绞痛消失天数为(9.20±3.23)d,用药后心衰发生率为12%,心律失常发生率为16%,与对照组比均有显著统计学意义。提示松龄血脉康胶囊可作为常规辅助用药治疗不稳定型心绞痛。黄超坚对60例冠心病患者随机分组,分别予以松龄血脉康胶囊和心脉康胶囊口服,总有效率为87.5%和55%,有显著差异。对167例心血管病患者临床观察,松龄血脉康胶囊治疗稳定劳累型心绞痛总有效率为100%,不稳定型心绞痛达85.7%。

2.2 偏瘫、失语:是脑卒中的局灶性症状,并根据受累血管

而异。松龄血脉康胶囊具有软化动脉血管,改善微循环,提高抗缺氧能力的功效,可减轻水肿区,降低颅内压;并可以平稳降压,降低血黏度和血小板聚集率,降低血脂等,对脑卒中原发病的预防与控制以及后遗症症状的改善具有一定功用。

采用松龄血脉康胶囊配合肢体功能锻炼对18例中风后遗症进行康复治疗,结果显效率66.7%,总有效率达94.4%。张仲华等^[3]通过对82例高血压合并脑梗死患者的临床观察,对比松龄血脉康胶囊与疏甲丙脯酸的疗效。结果显示患者瘫痪肢体的肌力平均提高I级左右,而疏甲丙脯酸组改善不明显,甚至加重瘫痪程度,可能与该药加重颈内动脉狭窄有关。此外松龄血脉康胶囊组治疗后血清总胆固醇及甘油三酯均明显下降;两药降压总有效率分别为85.7%和71.4%,松龄血脉康降压幅度明显高于对照组,且降压作用平稳;而两组治疗前后心率均无明显变化。

2.3 偏头痛:吴树忠^[4]运用松龄血脉康胶囊营养阴血、平肝潜阳、活血化痰的功用治疗偏头痛,实证效果优于虚证,尤其适用于瘀阻脑络者。120例患者中,临床治愈55例,总有效率达94.2%。一般在发作周期前1周服药,可预防发病或减轻症状。作用机制可能与其扩张动脉血管,改善血液流变性有关,是治疗颅内外血管舒缩障碍所致血管性头痛的新药。

2.4 视力模糊:金靖^[5]运用松龄血脉康治疗高血压性视网膜病变,交叉视力逐征减轻,视网膜出血渗出吸收,视乳头及网膜水肿消退,其改善眼底血管有效率达70%,明显优于疏甲丙脯酸组(46.7%),并有效控制了血压。为临床眼科用药提供思路。

2.5 其他相关常见症状:心脑血管疾病伴随的临床症状繁多,且因人而异,如头晕、头痛、颈强、耳鸣、面红目赤、烦躁易怒、脑闷、短气、心悸、失眠、肢麻、乏力、口干口苦、溲赤便秘等。诸多症状可归属于中医之肝阳上亢证、心气虚衰或阴虚阳亢等证型。

运用松龄血脉康与西药得高宁对比治疗原发性高血压患者80例,观察患者主要临床症状:头晕、头胀、精神差、少寐等。治疗组与对照组中症状基本消失者分别占35.6%和28.6%,症状减轻40%~70%者占51.1%和37.1%,无效分别为13.3%、34.3%,杨明均^[6]比较了松龄血脉康和脑立清丸对高血压肝阳上亢型症状疗效,连续用药4周,停用其他药。松龄血脉康组对眩晕、面红目赤、口苦、耳鸣、失眠、苔黄等症状的总显效率分别为65.05%、45%、76.32%、69.05%、76.06%、66.67%,与对照组有显著性差异($P<0.05$),此外对头痛、急躁易怒、口干、溲赤便秘、心悸、舌红、脉弦数等症状也有有效的改善。

2.6 临床报道均未见明显不良反应,血、尿常规,肝肾功能均无明显变化,患者生活质量明显提高。仅有少量报道患者服药后有轻微腹胀、恶心、胃部不适、腹泻,不影响治疗,均未进行处理。此外,有报道一患者服药后出现四肢水肿、气短、血压升高,考虑松龄血脉康可引起变态反应,对特异体质患者甚用。

3 结语

心脑血管疾病是临床常见的危害极大的一大类疾病,松龄血脉康胶囊的研发与运用丰富了临床治疗手段,改善临床症状,提高了患者的生活质量。然而目前临床研究仅局限于几种病种个别症状,关于该药在心脑血管其他相关病变的应用与疗效研究有待进一步开展。

References:

[1] Yu G Q, He Y, Cai X J. Songlingxuemaikang Jiaonang vs Xinkeshu Pian in treating angina pectoris and myocardial ischemia [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed* (中国新药与临床杂志), 1991, 18(1): 32-33.
 [2] Lü Y, Wang Z, Liu Z D, et al. Clinical observation of unstable angina treated by Songling Xuemaikang Capsule [J].

Sichuan Med J (四川医学), 2002, 23(11): 1148-1149.
 [3] Zhang Z H, Ji B K, Wang J, et al. Clinical observation of 42 cases of hypertension complicated with cerebral infarction in the elderly by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *Agri Reclam Med* (农垦医学), 1997, 19(33): 203-205.
 [4] Wu S Z. Clinical observation of 120 cases of migraine treated by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *Sichuan Med J* (四川医学), 2002, 21(4): 334.
 [5] Jin J. Analysis of essential hypertension complicated with retinopathy treated by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med* (成都中医药大学学报), 2001, 24(4): 33.
 [6] Yang M J, Wang Z, Kou M K, et al. Clinical studies of 163 cases of hypertension treated by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med* (成都中医药大学学报), 1999, 22(1): 13-17.

哥纳香三醇衍生物抗肿瘤活性研究进展

陈立军, 于利人, 姚 丽, 靳秋月

(中国人民武装警察部队医学院, 天津 300162)

印度的 Talapatral 于 1985 年首次从民间常用草药 *Goniothalamus sesquipedalis* Wall. 的枝叶中分离得到哥纳香三醇。随后, Fang 和 Alkofahi 等又从该植物中分离得到了天然海南哥纳香醇甲(哥纳香醇甲, howiinol A)及其衍生物, 体外研究显示它们均具有抗肿瘤活性^[1,2]。于德泉^[3]在番荔枝科哥纳香属植物海南哥纳香的根、茎皮中分离得到了具有明显抗肿瘤活性的天然哥纳香衍生物——哥纳香醇甲(图 1)。1995 年, 孙绍毅合成了(+)-哥纳香三醇及部分衍生物, 并证实了天然的哥纳香醇的立体构型为 5*S*, 6*R*, 7*R*, 8*R*^[4]。1996 年, 陈虹开始探索合成了一系列哥纳香三醇衍生物(图 2): (+)-哥纳香醇甲及其衍生物、(-)-8α-异哥纳香醇甲其衍生物、对-甲基哥纳香醇及其类似物、对-氯哥纳香醇及其类似物^[5-7]。

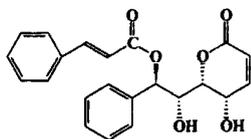
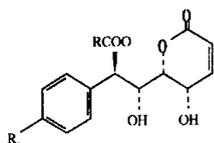


图 1 哥纳香醇甲结构

Fig. 1 Structure of howiinol A



R₁=H, R=different substituted groups

图 2 哥纳香三醇衍生物结构

Fig. 2 Structure of goniothriol derivatives

1 哥纳香三醇衍生物的构效关系

哥纳香三醇衍生物中部分化合物具有明显的肿瘤抑制作用, 陈虹等在哥纳香三醇母核苯环上引入甲基合成了多种*p*-甲基-哥纳香三醇衍生物, 并经 MTT 筛选出大部分化合物对 A2780、HCT-8、Be1742、KB 菌株具有较强的抑制作用, 并具有选择性。8(*R*)-*O*-肉桂酰基哥纳香三醇具有 4 个手性碳原子, 选择 8 位的构型差异发现: 具有异丙亚基保护的六元环结构, 其 8 位立体构型差异对其抗肿瘤活性无影响; 但水解脱去丙酮保护基时, 六元环状结构消失, 8(*S*)构型的 5 个衍生物抗肿瘤活性明显下降, 甚至消失。因此, 8 位立体构型差异对其抗肿瘤活性具有显著影响, 8(*R*)抗肿瘤活性高于 8(*S*)构型。

2 哥纳香三醇衍生物抗肿瘤活性

对哥纳香三醇衍生物最初的研究发现, 从海南哥纳香中分离出的海南哥纳香醇甲(GHM-10), 通过体外细胞生长曲线法、MTT 试验、软琼脂集落形成分析法及体内移植性肿瘤试验研究了其抗肿瘤作用, 发现 GHM-10 对肿瘤细胞有较强的抑制作用, IC₅₀ 在 2 μg/mL 左右; 对正常细胞影响较小, 骨髓祖细胞的敏感性则更低; 耐药的 KB/VCR2000 细胞及其亲本 KB 细胞具有相似的敏感性。体内动物移植性肿瘤试验进一步证明了 GHM-10 的抗肿瘤作用, 对小鼠肝癌 H22、小鼠 Lewis 肺癌最敏感, *po* GHM-10 60 mg/kg 10 次, 抑制率可达 79.2%。说明其无论在体内还是体外都具有较强的抗肿瘤活性。应用流式细胞技术对 L1210 细胞进行细胞周期动力学的分析表明, GHM-10 可在一定程度上阻断 G₁ 期细胞向 S 期移行, 还可增加 L1210 细胞膜的流动性, 说明哥纳香三醇衍生物可抑制细胞的 DNA 合成, 影响膜正常功

收稿日期: 2005-05-16

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目(003608611)

作者简介: 陈立军(1967—), 女, 天津人, 副教授, 毕业于天津医科大学, 主要从事肿瘤相关基因表达的研究。

Tel.: (022)60578076 E-mail: chenlijun67@eyou.com