

浅谈黄连素临床新用途

崔连泉

(天津市中央药业有限公司, 天津 300400)

黄连素又名小檗碱, 属异喹啉类生物碱, 是从毛茛科黄连属植物黄连的根状茎中提取的主要有效成分, 具有广谱抗菌作用, 对多种革兰氏阳性及阴性菌、结核杆菌和真菌均有抑制或杀灭作用, 临床适应症为治疗肠道感染与腹泻。近年来临床研究拓宽了黄连素的适应症范围, 现综述如下。

1 药理作用

黄连素除具有广谱抗菌作用, 对多种革兰氏阳性菌和阴性菌、结核杆菌和真菌有抑制或杀灭作用外, 对心血管功能也有影响, 随着剂量和用法不同可产生正性助力、负性频率、减慢传导、降低外周阻力, 具有改善心功能作用, 临床和实验证明黄连素具有抗心律失常和降压作用。同时, 黄连素能降低交感神经活性, 从而使糖原增生、分解减少, 胰岛素代谢减慢, 提高机体对胰岛素的敏感性, 另外黄连素还可以促进实验性糖尿病动物的胰岛 β 细胞的修复, 促进胰岛素释放。黄连素具有抑制羟自由基的产生和血小板聚集的作用, 减少脂质过氧化物对细胞的损伤, 提高组织器官应激水平, 改善血管的通透性和血液的流变性, 减轻肠黏膜充血和水肿, 同时黄连素具有促进环磷酸腺苷(c AMP)、环磷酸鸟苷(c GMP)和 Ca^{2+} 的作用及抑制前列腺素 E_2 (PGE₂) 诱发的离子转运改变, 减少肠液分泌过多而直接抗腹泻作用。

2 临床应用

2.1 降血糖作用: 采用黄连素治疗 224 例糖尿病人, 随机分成两组: 黄连素组, 15~45 mg/次, 每日 3 次; 糖适平组 0.5~1.0 g/次, 每日 3 次。结果黄连互治疗糖尿病的有效率达 90%, 糖适平组 93%。王国锋^[1]报道了 33 例对控制饮食无效的肝性糖尿病患者给予黄连素 0.5 g/次, 每日 3 次, 共治疗 3 周。与加用黄连素前血糖对照比较, 患者应用黄连素治疗后血糖浓度较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 且未见明显不良反应。

2.2 降血压作用: 魏银福^[2]报道了 38 例高血压患者, 以单盲法给患者口服黄连素片, 每次 0.4~0.6 g, 每日 3~4 次, 疗程 4 周。治疗期间门诊病人每周测量血压 2~3 次, 住院病人每日测量血压, 结果治疗后显效 19 例, 有效 10 例, 有效率 76.3%。另有报道黄连素治疗 53 例原发性高血压, 其总有效率达 69.8%, 在用药后 3~5 d 后血压开始下降, 6~9 d 达最低值, 平均收缩压下降 1.9~3.6 kPa, 舒张压平均下降 1.3~2.2 kPa。

2.3 治疗心律失常: 31 例经其他抗心律失常药物治疗无效的室性早搏盐酸黄连素, 每次 0.3~0.4 g, 每日 3 次, 4 周为

一疗程。结果显效 9 例, 有效 15 例, 总有效率 77.4%, 早搏次数由每分钟 (6.8±1.4) 次降至 (2.6±0.9) 次 ($P < 0.01$), 治疗前后心电图 P-R 间期、Q-T 间期等无明显改变 ($P > 0.05$), 未发生严重不良反应。韩芳化^[3]回顾性总结 20 年来采用黄连素治疗室性早搏 2 000 例, 并以其他抗心律失常药物治疗为对照。结果治疗组的有效率为 84.9%, 对照组为 84.4%, 无明显差异。不良反应发生率: 治疗组为 4.2%, 对照组为 12.8%, 有显著差异 ($P < 0.001$)。宋淑娟^[4]收集 16 例妊娠合并心律失常应用黄连素治疗的病例。其中室性早搏 8 例、阵发性室上性心动过速 2 例、房颤和房扑 2 例、房性早搏 3 例、交界性早搏 1 例。用药前后测胎心, 计算平均胎心率。治疗方法根据病情轻重用黄连素 0.2~0.4 g/次, 3 次/日, 疗程 2~4 周。结果显效 8 例, 有效 5 例, 无效 3 例, 总有效率 85%, 治疗前后对比有显著差异 ($P < 0.01$)。16 名孕妇用药过程中均未出现异常反应; 用药前后胎心率对比无明显差异 ($P < 0.05$), 且胎儿在出生后均健康。

2.4 降脂作用: 孙杰^[5]报道应用黄连素治疗高脂血症, 结果 25 例高胆固醇血症患者显效 20 (80%), 有效 5 例 (20%), 总有效率 100%; 28 例高甘油三酯血症患者, 显效 21 例 (75%), 有效 7 例 (25%), 总有效率 100%。用药中除出现便秘 13 例 (35.1%) 外, 未出现其他不良反应。

2.5 治疗脓疱疮: 采用黄连素片磨粉调成糊外用治疗新生儿脓疱疮 32 例, 1 日 3 次, 对照组用 1% 龙胆紫 1 日 2 次, 结果治疗组全部治愈, 疗程平均 3.1 d, 对照组 20 例, 5 例未愈, 平均疗程 5.5 d, 治疗组疗效优于对照组。

2.6 治疗充血性心力衰竭: 康巧真^[6]对 17 例口服黄连素治疗充血性心力衰竭患者进行疗效观察, 检查当日停用其他药物, 一次顿服黄连素片 0.8 g, 服药后外周阻力下降 23.9%, 心脏指数上升 39.7%, 心缩指数增加 26.9%, 每搏量增加 41.1%, 心搏功增加 57.7%, 射血分数增加 31.4% 以上 ($P < 0.05$)。肺毛楔压、平均动脉压、心率无显著性变化。

2.7 治疗慢性盆腔炎: 采用 0.2% 黄连素药液直流电导入和超短波综合治疗 51 例慢性盆腔炎, 并与单纯超短波治疗 51 例进行对照, 时间 20 min, 1 次/d, 20 次为一疗程。结果治疗组的治愈显效率明显高于对照组 ($P < 0.01$), 治疗组的总有效率亦高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.8 治疗病毒性角膜炎: 采用 0.1% 黄连素药液直流电导入法治疗病毒性角膜炎共 35 例, 无选择性地将住院患者 30 例作为对照, 每日 1 次, 每次 20 min, 15 d 为 1 个疗程。黄连

素直流电导入组的治愈率为 82.86%，平均有效治疗天数为 17.09 d，对照组的治愈率为 56.67%，平均有效治疗天数为 27.22 d，治愈率两者相比差异显著 ($P < 0.01$)，平均有效治疗天数两者相比差异显著 ($P < 0.05$)。

2.9 其他：近年来国内外的研究还发现黄连及黄连素及其衍生物对动物具有抗肿瘤作用。另外，黄连素能增加血小板的核苷酸量，有效降低血小板聚集率，应用黄连素与阿斯匹林合并潘生丁几乎有相同的疗效。国内首次报道了黄连素可提高环孢素 A (CsA) 血浓度，与 CsA 联合应用可减少 CsA 用量，因而具有较高的费用效率比^[7]。

3 结语

近年来，老药新用成为临床医药工作者研究的一个方面，老药新用可以大大降低新药研究的巨额开支，而且因为在临床的时间较长，其安全性高，疗效一般较为确切。但是，应用看到，现有关于黄连素在临床上的新用途的报道没有一篇是严格按照新药临床实验要求进行验证的，而且，鲜有经过统计这处理的分组与结果分析，所有报道均是零散的，没有严格的与治疗某病的经典药物进行临床对照。随着医疗事故处理新条例的出如，责任举证倒置制度将使医生用药非常谨慎，所有偏离药品常规适应症未列在药品说明书上的新用途都是不受法律保护的。同时另一方面，对于那些在临床上

发现新用途的药物，也应该予以重视，从新药研究角度进行临床试验。黄连素药源广泛，并具有价格低廉、安全、方便、不良反应小等优点，是极具潜力，值得挖掘的药物。

References:

- [1] Wang G F, He W Y, Zhou J. Clinical analysis of 33 cases chronic hepatitis accompanying diabetes treated with berberine [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med* (现代中西医结合杂志), 2001, 10(16): 1512.
- [2] Wei Y F, Liu H Y. Effect observation of 38 cases treated hypertensive with berberine [J]. *Nei Moigolia Med J* (内蒙古医学杂志), 2000, 32(3): 192.
- [3] Han F H, Huang Z R. 2000 cases of ventricular premature beats treated with berberine [J]. *China J Mod Med* (中国现代医学杂志), 2001, 11(5): 104-105.
- [4] Song S J. Clinical observation of 16 cases pregnancy complicated with cardiac arrhythmias treated with berberine [J]. *J Tradit Chin Med Chin Mater Med Jilin* (吉林中医药), 1997 (5): 19.
- [5] Sun J. Clinical observation of effect of berberine on reducing the blood lipid [J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2002, 22(4): 269.
- [6] Kang Q Z, Ye F, Yang S Y. Efficacy of berberine intreating 17 patients of congestive heart failure [J]. *Chin J Nat Med* (中国自然医学杂志), 2002, 4(2): 83.
- [7] Tang L G, Xie S, Pan T J, et al. Effect of berberine on the blood concentration of cyclosporine A in the renal transplant recipients [J]. *Chin J Org Transplant* (中华器官移植杂志), 2001, 22(2): 109.

灯盏乙素药理学研究进展

李丽, 刘东阳, 江骥, 胡蓓

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院临床药理中心, 北京 100730)

灯盏花素是从灯盏花经醇提后的一类总黄酮，其主要包括灯盏乙素和灯盏甲素，灯盏乙素是其活性成分。黄芩素苷 (scutellarin, 又名灯盏乙素、野黄芩苷) 临床主要用于治疗脑血栓形成及脑栓死等所致完全性及不完全性瘫痪。同时对冠心病、高黏滞血症、白斑癌变等疾病也有一定疗效。现将灯盏乙素的药理学研究进展概述如下。

1 药效学研究

有大量文献报道了灯盏乙素对心脑血管及血液流变学影响等方面的研究。由于灯盏花素中的主要活性成分是灯盏乙素，所以常用主要含灯盏乙素的灯盏花素注射液或片剂进行研究。

1.1 对脑血管的作用：Hu 等^[1]用灯盏花素对缺血大鼠进行实验研究，发现灯盏花素能显著减少脑梗死体积，改善神经损伤和减少血脑屏障的渗透度。当使用灯盏乙素 (50 或 75 mg/kg) 对大鼠进行预处理后，与对照组相比，灯盏乙素可以上调内皮型-氧化氮合酶 (eNOS) 表达和下调内皮细胞生长因子 (VEGF) 等血管因子的表达。Liu^[2]等也发现灯盏

乙素的这种脑缺血保护作用可能与调节 eNOS 的表达有关。

1.2 对心血管的作用：赵佩琪等^[3]采用灯盏细辛注射液 10 μg/kg 静脉滴注，观察其对犬急性心肌梗血时抗凝血酶 III (AT-III) 活性，纤溶酶原激活因子 (tPA) 和纤溶酶原激活抑制物 (PAI) 的影响，结果显示，灯盏细辛注射液可能通过维持凝血-抗凝血以及纤溶的相对平衡，从而改善心肌缺血的范围，最终达到抗心肌缺血的目的。

1.3 对血凝的作用：王兆铨等^[4]发现新盏花素 (灯盏花素的复盐)，在家兔的主动脉血栓模型中能减轻血小板的破坏与 5-羟色胺释放反应，对血栓形成有明显的抑制作用，这种作用与剂量成正相关性。实验结果表明该药在体内有强烈的抗血栓效应。新灯盏花素的作用除升高血小板环磷酸腺苷外，还可能与抑制钙流有关。

通过整体动物实验，观察灯盏花注射液对正常家兔体外血栓形成、血小板功能、凝血功能及纤维蛋白 (原) 溶解活性的影响。实验结果显示灯盏花注射液主要通过抑制体内凝血功能及促进纤溶活性来抑制凝血。家兔 1 次 iv 40 mg/kg，共