

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，灯盏乙素是其主要活性成分。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，改善神经学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：王兆敏等^[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

作用通常可维持 4 h 左右,不超过 6 h。这种结果与赵佩琪等^[3]研究结果一致。

1.4 对肝细胞的作用:Yang^[5]观察了灯盏乙素对大鼠中动脉闭塞大鼠肝细胞的保护作用,结果显示肝组织中 NO 水平与对照组相比有极显著性降低,并且灯盏乙素可以保护 CYP3A 酶活性不受动脉闭塞影响。结果说明灯盏乙素可以减少脑缺血引起的肝细胞损伤,并推测可能由于其抗氧化活性引起。

1.5 抗癌变:周曾同等^[6]采用二甲苯并丙蒽(dimethylebenzanthracene)制作的金地鼠颊囊白斑癌变模型,用灯盏花流浸膏(稀释 17.5 倍)实行干预,联合应用组织病理、墨汁灌注、微血管树脂铸型和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)检测等方法进行观察研究,结果表明灯盏花确有防止白斑癌变作用,其机制可能与上调 α -SMA 表达水平有关。并对血管构型、空间配置和血管壁的完整性有保护作用。

1.6 其他作用:刘宏等^[7]采用化学发光法检测灯盏花乙素对邻菲罗林-抗坏血酸体系产生的羟自由基、黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶-鲁米诺体系产生的超氧阴离子及过氧化氢的清除作用,结果显示灯盏花乙素具有清除羟自由基、超氧阴离子及过氧化氢的作用。

2 药动学研究

2.1 吸收:灯盏乙素吸收极差,普通片剂的绝对生物利用度仅为 0.4% 左右^[8]。丁江生等^[9]采用大鼠在体循环方法研究灯盏花素的小肠吸收和肠壁通透性,并探讨了灯盏花素的吸收机制。结果显示灯盏花素在大鼠小肠主要以被动扩散方式吸收,提高药物溶解度和采用促进方法可以提高通透性,这将能有效地促进灯盏花素的吸收,达到提高生物利用度的;灯盏花素在整个肠段均有吸收,提示可以将灯盏花素研制成缓释片剂。Hao 等^[10]通过比较肝门内给药及静脉给药两种给药方式,发现肝首过消除是灯盏乙素低生物利用度的重要原因。而且推测首过效应可能主要发生在胃肠道。这些研究结果都有助于灯盏乙素口服新剂型的研发。

2.2 分布:蔡锡麟^[11]用³H-灯盏乙素研究灯盏乙素在体内的分布情况,结果显示 iv 10 mg/kg³H-灯盏乙素 1 h 后其主要在胆囊、小肠、肝、心肌中较多,4 h 在胆囊、小肠、肝和心肌中较多,脑中分布也明显增高,24 h 后在胆囊、小肠及脑中仍有一定残留,这与其吸收不好且对脑血管有益处相符。Lv 等^[12]比较了经静脉给予灯盏乙素脂质体和灯盏细辛注射液后大鼠脑中灯盏乙素浓度,发现灯盏乙素脂质体有助于灯盏乙素进入大鼠脑内并使其具有更长的消除时间。

2.3 代谢及排泄:静脉给药后,灯盏乙素在体内迅速消除,其半衰期大部分小于 2 h。蔡锡麟^[11]用³H-灯盏乙素研究灯盏乙素在体内的排泄情况,发现 24 h 内,³H-灯盏乙素从尿中排泄总量为注入量的 19.1%,从粪中排泄总量为注入量的 24.1%。

口服给药后,灯盏乙素绝对生物利用度低,但是药效持续时间长于其半衰期,显示其可能有活性代谢产物,由小肠和肝中分布较多可以推断有可能在肝肠循环中灯盏乙素被代谢,但目前对灯盏乙素的代谢情况研究较少,仅 Zhang

等^[13]用 HPLC-MS 和 HPLC-NMR 做过 po 给药灯盏乙素的代谢研究,发现了 5 个灯盏乙素的代谢物分别为 2 个硫酸结合物(M1 和 M3)、灯盏花乙素苷元(M2)、6-甲基灯盏花乙素(M4)及共苷元(M5)。并且还推断出两条可能代谢途径:1)先吸收入血后再分别经甲基化酶代谢为 M4 和经葡萄糖醛酸酶代谢为 M2,2 个代谢产物再分别进行甲基化结合和葡萄糖醛酸结合生成 M5。2)先代谢后入血。灯盏乙素经肝肠循环代谢为 M2,M2 进入系统后再被代谢为 M1、M3 和 M5,M5 再经葡萄糖醛酸结合为 M4 代谢物。虽然推测出灯盏乙素可能的代谢产物,但是活性产物的寻找仍需研究。

2.4 药代参数:iv 灯盏细辛注射液后灯盏乙素的药代参数参见表 1。

表 1 iv 灯盏细辛注射液后灯盏乙素的药代参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of scutellarin in difference animals after iv Scutellarin Injection

参数	家兔 ^[16] (26.1 mg/kg)	兔 ^[17] (20 mg/kg)	犬 ^[18] (120 mg/kg)	犬 ^[10] (15.5 mg/kg)
K_{12}/min^{-1}	0.116	0.08	0.5	0.22
K_{21}/min^{-1}	0.087	0.09	0.5	0.12
K_{13}/min^{-1}	—	0.08	0.07	0.05
K_{31}/min^{-1}	—	0.003	0.02	0.01
K_{10}/min^{-1}	0.116	0.35	0.3	0.24
$t_{1/2}/\text{min}$	—	1.2	1.0	1.97
$t_{1/2\alpha}/\text{min}$	1.286	12	7.0	11.3
$t_{1/2\beta}/\text{min}$	10.398	288	52	55.7
V_c/mL	148.1	110	880	718.8
$CL/(\text{mL} \cdot \text{min}^{-1})$	57.5	36.67	190	139.1
$AUC_{0-t}/(\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1})$	—	588	574	575.1
$AUC_{0-\infty}/(\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1})$	1 271.53	606	599	—
房室模型	二室	三室	三室	三室

葛庆华等^[8]还对犬 po 310 mg/kg 灯盏花素后的药动学做了考察, $C_{\max}$ 为 0.385 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $t_{\max}$ 为 115.7 min, $t_{1/2}$ 为 79.98 min, AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 45.27 和 49.35 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。Yulan 等^[17]使用 SPE 方法制备样本,使用 LC-MS/MS (ESI⁺) 系统分析了人血浆中的灯盏乙素的浓度,线性范围为 0.2~20 ng/mL,使用这种方法成功检测了 20 名受试者 po 60 mg 灯盏乙素后的药代参数。结果显示,人体内消除项半衰期约为 2 h,大约在 6 h 左右达峰,灯盏乙素经 po 给药后呈现双峰现象,这些药代特征均与临床前药动学研究结果相似。

3 结语

灯盏花素具有很高的药用价值,尤其是灯盏乙素。目前已广泛用于临床治疗各种心、脑血管疾病。其药理活性远远不止心血管疾病,最近,Zhang 等^[18]发现灯盏乙素在体外对于 3 株人体免疫性病毒具有抑制作用,以上药效学研究说明灯盏乙素的药效学作用广泛,可能机制途径多样,研究结果提示其药效学机制需要进一步确定,并有待临床观察。

灯盏乙素的针剂对于心血管疾病具有良好的临床效果,但由于针剂临床给药不方便,所以其剂型研究主要集中于口服制剂研发。灯盏乙素经口服给药后,具有生物利用度极低、代谢广泛和消除快等药代特征。生物利用度极低可能由于胃肠道及肝部的首过消除现象,但其作用机制并不清楚,药物的这种进入系统前消除现象可能会引起药物的吸收高变异、

非线性吸收药动学等特征。吸收高变异可能导致灯盏乙素口服制剂在某些患者未起效的同时在另一些患者体内出现不良反应,这些吸收药动学特征将会对其口服制剂的临床应用产生非常大的不利影响。以上生物药剂学研究提示灯盏乙素口服制剂的药物制剂学有待进一步研究,以解决这种“不良”吸收特征。

灯盏乙素的分析已达到 0.2 mg/mL 的最低定量限^[17],这极大地解决了灯盏乙素给药后因为血药浓度低而造成其人体内药动学研究困难的问题。灯盏乙素的吸收差、药效好,起效时间远长于其半衰期和药物总成分排泄速率这小于原药的排泄速率等药效、药代学特点显示其体内药学尤其是其活性代谢产物仍有待进一步研究,这对于新活性成分的研发,灯盏乙素口服制剂的改进,人体内药动学特征的研究和临床给药均有很大帮助。

References:

- [1] Hu X M, Zhou M M, Zeng F D. Neuroprotective effects of scutellarin on rat neuronal damage induced by cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26 (12): 1454-1459.
- [2] Liu H, Yang X, Tang R, et al. Effect of scutellarin on nitric oxide production in early stages of neuron damage induced by hydrogen peroxide [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(3): 205-210.
- [3] Zhao Q. The effects of breviscapin on AT-Ⅱ activity, tPA and PAI in dogs during acute myocardial ischemia [J]. *Acta Univ Med Second Shanghai* (上海第二医科大学学报), 1996, 16(1): 26-28.
- [4] Wang Z Y. Inhibitory effects of new-breviscapine on thrombosis in vivo [J]. *J Chin Integr Med* (中西医结合学报), 1989, 9(1): 26-28.
- [5] Yang X F, He W, Lu W H, et al. Effects of scutellarin on liver function after brain ischemia/reperfusion in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2003, 24(11): 1118-1124.
- [6] Zhou Z T, Zhang S L, Hua L, et al. Study of Resisting leukoplakia canceration and angiogenesis of Herba Erigerontis [J]. *Shanghai J Stomatol* (上海口腔医学), 2000, 9(2): 110-113.
- [7] Liu H, Yang X, Zhou L, et al. Study on effects of scutellarin on scavenging reactive oxygen [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2002, 25(7): 491-493.
- [8] Ge Q H, Zhou Z, Zhi X J, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of breviscapine in beagle dogs [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2003, 34(12): 618-621.
- [9] Ding J S, Zhang J S. Absorption of breviscapine in small intestine of rat [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2003, 34(1): 65-69.
- [10] Hao X, Cheng G, Yu J E, et al. Study on the role of hepatic first-pass elimination in the low oral bioavailability of scutellarin in rats [J]. *Pharmazie*, 2005, 60(6): 477-478.
- [11] Cai X L. Absorption, distribution and excretion of 3H-scutellarin in mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1981, 12(2): 26.
- [12] Lü W, Guo J, Li J, et al. Distribution of liposomal breviscapine in brain following intravenous injection in rats [J]. *Int J Pharm*, 2005, 306(1-2): 99-106.
- [13] Zhang J L, Che Q M, Li S Z, et al. Study on metabolism of scutellarin in rats by HPLC-MS and HPLC-NMR [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5(4): 249-256.
- [14] Li S, Jiang X, Yang Q, et al. Pharmacokinetics of scutellarin in rabbits [J]. *J Biomed Eng* (生物医学工程杂志), 2003, 20(4): 692-694.
- [15] Liu Y M, Lin A H, Chen H, et al. Study on pharmacokinetics of scutellarin in rabbits [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(10): 775-778.
- [16] Jiang X H, Li S H, Lan K, et al. Study on the pharmacokinetics of scutellarin in dogs [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(5): 371-373.
- [17] Yulan S, Fang F. Sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of scutellarin in human plasma; Application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B*, 2006, 830(1): 1-5.
- [18] Zhang G H, Wang Q, Chen J J, et al. The anti-HIV-1 effect of scutellarin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334 (3): 812-816.

利用 CrossFire Beilstein 数据库检索天然产物信息

沈雪砚

(天津药物研究院,天津 300193)

CrossFire Beilstein 是世界上最大的关于有机化学数值与事实数据库,由 Beilstein Chemie Daten und Software GmbH 与 MDL Information Systems GmbH 共同推出,数据库以其优异的分子结构搜寻界面和各种资料间的超链接设计,使检索变得非常方便。为满足科研及药物创新的需要,2006 年本院图书馆购买了该数据库的使用权,通过在线联机方式使用。本文从利用 CrossFire Beilstein 数据库检索天然产物文献信息的角度,介绍了数据库的概况、主要检索方法和特点。

1 数据库概况

CrossFire Beilstein 数据来源于 1779 年至 1959 年出版的 *Beilstein Handbook*、*Beilstein Handbook of Organic Chemistry* 从正编到第四补编的全部内容和 1960 年以来的原始文献(各种国际性的科学杂志以及专利文献、重要的学

位论文和会议报告等)中报道的所有有机化合物的性质及其制备方法^[1]。数据可追溯到 1771 年,来源于 180 种期刊,其主要原始数据的索引分为 3 部分内容:化学物质部分(substances)已收录约 921 万个有机化合物的结构式信息,每年新增 55 万余个新化合物,60 万余个生物活性数据,14 万余条药理学、生态学信息;反应部分(reactions)已收录约 1 000 万条有机反应式,详细记载了化合物的制备,包括反应物及中间产物的合成路线、反应条件,用户通过反应式检索选择和研究特定的反应路径,并提供化学物质制备的详细资料;文献部分(citations)包括近 200 万篇引文、题录及文摘^[2]。这 3 部分数据信息之间实现了超链接,可在不同的数据类型间进行全面的搜索。

数据库中还包含大量天然产物(来源于动物、植物、微生物