

与缺失其固有的内生真菌有密切关系。中药作为国粹,国家应当从战略高度给予足够的重视,及时保护中药野生生境及中药中的内生菌,这对中药资源的持续发展具有十分重要的意义。

5 结语

内生真菌是寻找活性成分的理想资源,更容易得到新颖结构的化合物。内生真菌与中药资源开发有密切的关系。中药的成分形成、种植、抗病性、道地性可能都与内生真菌有密切的关系。作为中药的发源地,国家应该高度重视中药材内生真菌的研究,特别是加强对中药野生生境的保护,对生境破坏严重的中药,及时保存其内生真菌资源,以利于中药的长远发展。

References:

- [1] Gao X X, Zhou H, Xu D Y, et al. High diversity of endophytic fungi from the pharmaceutical plant, *Heterosmilax japonica* Kunth revealed by cultivation-independent approach [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 249: 255-266.
- [2] Arnold A E, Maynard Z, Gilbert G S. Fungal endophytes in dicotyledonous neotropical trees: patterns of abundance and diversity [J]. *Mycol Res*, 2001, 105: 1502-1507.
- [3] Schulz B, Boyle C. The endophytic continuum [J]. *Mycol Res*, 2005, 109(6): 661-686.
- [4] Yang C Y, Wang X H, Yang H Y, et al. Progress in research of activity chemicals in endophytic fungi [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(Suppl): 219-222.
- [5] Strobel G A. Endophytes as sources of bioactive products [J]. *Microb Infect*, 2003(5): 535-544.
- [6] Schulz B, Boyle C, Draeger S, et al. Endophytic fungi: a source of biologically active secondary metabolites [J]. *Mycol Res*, 2002, 106: 996-1004.
- [7] Petrini O, Sieber T, Toti L, et al. Ecology, metabolite production, and substrate utilization in endophytic fungi [J]. *Nat Toxins Metab Prod Subs Utiliz*, 1992(1): 185-196.
- [8] Huang Y J, Wang J F, Li C L, et al. Antitumor and antifungal activities in endophytic fungi isolated from pharmaceutical plants *Taxus mairei*, *Cephalataxus fortunei* and *Torreya grandis* [J]. *Immunol Med Microbiol*, 2001, 31: 163-167.
- [9] Wang X P, Zhong J, Wang X H, et al. Study on the bioactivity of the endophytic fungi isolated from *Sinopodophyllum hexandrum* and *Diphylleia sinensis* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2006, 18(1): 15-19.
- [10] Yang H Y, Wang X H, Peng Q. Application of microbes in modernization of Chinese materia medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(11): 1728-1731.
- [11] Jiang D F, Ma P, Yang J, et al. Formation of blood resin in abiotic *Dracaena cochinchinensis* inoculated with *Fusarium* 9568D [J]. *Chin J Appl Ecol* (应用生态学报), 2003, 14(3): 477-478.
- [12] Qi S Y, Lin L D, Hu H C. Formation of Chromone chemicals in *Aquilaria sinensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(9): 658-659.
- [13] Gao W W, Guo S X. Effect of three endophytic fungi on growth of *Dendrobium candidum* and *Anoetochilus roxburghii* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(6): 543-545.
- [14] Gao W W, Guo S X. Effect of endophytic fungal hyphae and their metabolites on the growth of *Dendrobium candidum* and *Anoetochilus roxburghii* [J]. *Acta Acad Med Sin* (中国医学科学院学报), 2001, 3(6): 556-559.
- [15] Barbara S, Christine B. The endophytic continuum [J]. *Mycol Res*, 2005, 109(6): 661-686.
- [16] Hashiba T, Narisawa K. The development and endophytic nature of the fungus *Heteroconium chaetosphaera* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 252: 191-196.
- [17] Hadacek F, Kraus G F. Plant root carbohydrates affect growth behaviour of endophytic microfungi [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2002, 41: 161-170.
- [18] Arnold A E, Mejia L C, Kylo D. Fungal endophytes limit pathogen damage in a tropical tree [J]. *Ecology*, 2003, 100(26): 15649-15654.
- [19] Wang J W, Xia Z H, Tan R X. Elicitation on artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua* hairy roots by the oligosaccharide extract from the endophytic *Colletotrichum* sp. B501 [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 2002, 44(10): 1233-1238.
- [20] Gloer J B. *The Mycota IV. Environmental and Microbial Relationships* [M]. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1997.

醛固酮对心室重构的影响及中药干预

郭娟, 陈长勋*, 杜军

(上海中医药大学 药理教研室, 上海 201203)

摘要:近期的研究提示醛固酮介导长期不良刺激引起心室重构。醛固酮促进心肌和血管的纤维化, 激活交感神经活性, 与其他神经内分泌因子, 如血管紧张素Ⅰ、内皮素等共同加剧心室重构的过程。拮抗醛固酮已成为防治心室重构、慢性心功能不全的有效途径。已初步发现有些中药和中药复方具有拮抗醛固酮和防治心室重构的作用, 进一步发掘疗效可靠的拮抗醛固酮和防治心室重构的中药及其复方中药具有重要研究价值。

关键词:醛固酮; 心室重构; 中药

中图分类号: R286.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)01-0143-05

收稿日期: 2006-04-28

作者简介: 郭娟(1974—), 女, 四川绵阳人, 上海中医药大学 2004 级在读博士, 研究方向为中药药理学。

Tel: (021) 51322398 E-mail: guojuan338@yahoo.com.cn

* 通讯作者 陈长勋 Tel: (021) 51322200 E-mail: cxchen6@hotmail.com

Effect of aldosterone on cardiac ventricular remodeling and intervention of Chinese materia medica

GUO Juan, CHEN Chang-xun, DU Jun

(Department of Pharmacology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Key words: aldosterone; cardiac ventricular remodeling; Chinese materia medica (CMM)

心室重构(cardiac ventricular remodeling)是指心室结构的改变,包括心肌细胞肥大、间质细胞(如成纤维细胞)增殖、胶原组织增生等,同时心脏的功能也受到明显影响。心室重构常继发于高血压和心肌梗死。随着心肌肥厚、心室重构的发生和发展,心律失常、心衰、卒死的发生率也提高。因此,尽早使用药物干预和逆转心肌肥大、心室重构是防治充血性心衰的有效手段。

醛固酮(aldosterone, Ald)是肾上腺盐皮质激素的主要成分,不仅作用于肾脏集合管,增加水钠重吸收和钾的排泄;而且在心脏、大血管等上皮组织中也有表达,并发挥特异效应。近期研究提示心脏可能是醛固酮作用的一个靶器官。与肾上腺合成的醛固酮相比,心脏分泌的醛固酮水平非常低,几乎不影响循环。然而,心肌醛固酮浓度比血清中高17倍。当因血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)后,血浆醛固酮水平可以短暂下降,但长期(3个月以上)使用ACEI,即使是高剂量ACEI,也不能抑制醛固酮水平的上升,即产生“醛固酮逃逸现象”^[1]。“醛固酮逃逸现象”的揭示和醛固酮受体拮抗剂安体舒通可有效降低心衰患者死亡率研究结果^[2]的发表,为防治心室重构和心衰提供了新的思路。近年,不少中医药研究者开始注意研究具有醛固酮拮抗作用的单味中药和复方,本文就醛固酮与心室重构的关系以及中药对其的调节作用做一综述。

1 醛固酮的合成

醛固酮是肾上腺皮质球状带合成并分泌的类固醇激素,主要靶器官是肾脏,具有调节钠、钾代谢及水钠平衡作用。

醛固酮的合成前体为脱氧皮质酮,其合成的关键酶醛固酮合成酶的编码基因为CYP11B2,是一种线粒体P₄₅₀氧化酶,主要分布在肾上腺皮质的球状带。相应的基因位于8号染色体(8q22),它与一个编码类固醇11 β -羟化酶(CYP11B1)的相关基因相邻,11 β -羟化酶是皮质醇生成所需要的酶。CYP11B2的突变引起醛固酮水平的变化。Silvestre等^[3]采用RT-PCR技术,不仅在大鼠心脏发现醛固酮合成酶,同时用血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)和脱氧皮质酮灌注离体大鼠心脏,发现醛固酮增加,脱氧皮质酮减少,说明大鼠心脏可以合成醛固酮。醛固酮的合成主要来自经典的肾上腺途径以及心血管等局部组织、器官自主形成的途径,通过与特异性盐皮质激素受体结合形成激素-受体复合物而发挥作用。

2 醛固酮在心室重构发展中的作用

临床研究发现,重症心力衰竭患者中血浆醛固酮水平较对照组高6倍以上,并有水钠潴留,造成血容量超负荷状态,使患者心功能进一步恶化。同时,心力衰竭患者血浆醛固酮水平升高还可以加剧心室重构过程,导致心力衰竭进行性加

重。研究显示醛固酮可以促进组织胶原沉积、纤维化,导致心脏、血管以及其他器官纤维化和结构重塑,在高血压、心衰等心血管疾病发展中起到重要的作用。

2.1 对心肌和血管纤维化的影响:醛固酮使成纤维细胞增殖^[4],促进胶原合成增加和心肌纤维化,损伤大动脉顺应性,诱发室性心律失常,因而循环和局部醛固酮合成增加被认为是心血管疾病新的危险因素^[5]。心肌细胞和心脏成纤维细胞以自分泌和旁分泌方式分泌多种细胞因子,调节心肌胶原网络的代谢,其中醛固酮是十分重要的因子之一^[6]。在大鼠皮下埋入小型真空泵,使持续分泌醛固酮(0.75 mg/h) 14 d,结果显示单独用醛固酮可以引起心室肥厚,但血压变化不大,甚至在没有盐负荷和肾切除的情况下,醛固酮也可导致心肌炎症和上调心脏的单核细胞化学诱导蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)及骨桥蛋白mRNA的过度表达^[7]。近年来有报道,经过广泛调查显示约10%的高血压患者醛固酮显著增高^[8]。

已发现血浆醛固酮水平与左室质量指数明显相关,在体研究表明血压及血浆醛固酮水平升高能引起心肌纤维化反应^[9],采用醛固酮阻断剂可减轻这一反应。这一研究结果为临床采用抗醛固酮预防及治疗高血压引起的病理性左室重构开辟了新思路。

2.2 对钾和镁的丢失及交感神经激活的影响:醛固酮具有促进钾、镁的丢失,交感神经激活的作用^[10],并损伤压力感受器、抑制副交感压力反射^[11]。细胞外的K⁺浓度是另一个决定醛固酮分泌的因素。醛固酮对细胞外K⁺浓度细微的变化也是非常敏感的,K⁺浓度增加,刺激醛固酮的分泌;细胞外的K⁺和Ang Ⅱ浓度对醛固酮的分泌具有协同作用^[12],K⁺浓度的增加导致了细胞膜Ica-Lt T-type通道的开放,Ca²⁺浓度增加,激活了CYP11B2基因的表达^[13],从而使醛固酮分泌增加。

2.3 与其他内分泌因子相互作用:醛固酮是心血管活性物质网络中重要的一员,可与多种内分泌因子,如Ang Ⅱ、内皮素、NO等相互作用。

2.3.1 血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ):醛固酮具有独立于Ang Ⅱ和相加于Ang Ⅱ的对心脏的不良作用,不仅引起钠水潴留、血压升高、血容量增加和心室负荷,还具有调节心脏血液动力学和血压效应以及心肌肥大、心室重构的作用^[14]。使用RT-PCR法测定培养的大鼠心脏组织血管紧张素转换酶基因表达的研究表明:暴露于血浆Ang Ⅱ中24 h后,基因的表达无明显改变,而在醛固酮中暴露24 h后,ACE基因的表达却增加(23.3 $\pm$ 7.9)倍,具有明显传统学意

义^[15]。经醛固酮处理1个月后,大鼠心室内的Ang II型受体(AT1R)浓度明显增加,这种正反馈调节可以被醛固酮受体拮抗剂螺内酯或洛沙坦所阻断,说明Ang II受体调节可能是醛固酮的作用靶标之一。

Ang II具有较强的致心肌纤维化的作用,它可以通过AT1R的介导直接作用于心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)引起胶原合成的增加^[16]。醛固酮与Ang II之间存在着相互作用:一方面Ang II可以刺激醛固酮合成;另一方面醛固酮又可以增加组织对Ang II的结合,使Ang II的生物学效应增强^[17],同时体内实验也发现在经醛固酮-盐处理后致心肌纤维化形成的大鼠模型中,其心肌组织Ang II受体的水平明显上调。Rombousts等^[18]研究证实大鼠心脏成纤维细胞中有醛固酮盐皮质激素受体的存在,因此当醛固酮作用于心脏成纤维细胞时,很可能通过上述途径上调AT1R的表达,使Ang II促进心脏成纤维细胞胶原合成的效应得以增强。另有证据显示醛固酮增加了血管内ACE的表达,从而导致Ang II的量增加^[19]。

2.3.2 内皮素(endothelin, ET):其具有收缩血管,促进血管平滑肌细胞增生、肥大,细胞外基质合成,及生长因子和黏附分子的释放和表达等多种生物学效应,在高血压发病中起着重要作用。研究发现,在原发性醛固酮增多症高血压患者和高肾素高血压患者,ET-1促进了血浆醛固酮分泌,对血管重塑产生了更为不利的影响^[20,21];心室重构时,血浆内皮素水平明显升高,其正性肌力作用可增加能耗,诱导心肌细胞肥大,引起心律失常,进一步恶化病情。此外,醛固酮可以增加内皮素受体的数量,从而使胶原合成上调。

2.3.3 一氧化氮(nitric oxide, NO):其存在于许多种属的许多组织细胞中,具有维持心肌细胞、平滑肌的完整性,抑制血小板和白细胞的黏附和聚集,抑制血管平滑肌细胞增殖等多种生物学效应。醛固酮是通过抑制一氧化氮合酶(NOS)而抑制大鼠血管平滑肌细胞合成NO,进而对血小板和血管产生影响,损伤内皮功能的^[22]。而NO具有促进肾脏 Na^+ 的排出作用,包括抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性、第3型的钠氢交换泵(type 3 Na/H exchanger, NHE3)及钠钾氯同向转化($\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ cotransporter, BSC1)等^[23],醛固酮通过抑制NO的合成而加重了水钠潴留。

另外, Bassett等^[24]研究认为,转录因子NURR-1是应答CYP11B2表达的关键因子NURR-1导致了醛固酮分泌的增加。由此可见,醛固酮的分泌与多种内分泌因子有关。

3 中药对心室重构醛固酮的影响

Vasan等^[25]研究发现,拮抗醛固酮受体将有利于阻断高血压的进一步发展。目前,醛固酮拮抗剂主要有非选择性醛固酮受体拮抗剂安体舒通(又名螺内酯, spironolactone, aldactone, SPI)和选择性醛固酮受体拮抗剂依普利酮(Eplerenone)。但它们的副作用使之广泛应用于临床受到限制。心室重构、心力衰竭在中医药古代医籍中并没有相应的病名,但是有一些症状性的描述与现代心力衰竭的表现极为相似。中医古代医家描述的这些症状散在于“喘”、“水肿”等

病症之中,而且中国古代医家认为这些病症的发病原因及病机主要关系到肺、脾、肾而非心。中医认为肺气壅闭或肺肾不足可致喘咳不能平卧;肺为水之上源,能通调水道,肾主水,脾制水,如肺气壅闭,脾肾功能失调,则不能通调水道,便会出现水液代谢失常而致水肿,这与心力衰竭失代偿期的病机及症状是相一致的。西医认为心衰时会出现体循环障碍、水肿或肺水肿、呼吸困难、颈静脉扩张等,中医的相对描述是喘、甚至不能平卧、水肿、颈静脉扩张等,两者的描述惊人的相似。中国古代医家虽然没有认识到这些病症的根本原因主要在于心,但却并不妨碍他们运用泻肺平喘、利水消肿之法及相应的方药治疗上述病症。

丹参能有效抑制高血压左室肥厚的发生、发展,其作用可能与降低心脏局部而不是循环中醛固酮水平有关^[26]。唐忠刚等^[27]认为丹参具有预防和逆转自发性高血压大鼠心肌纤维化作用,其机制可能与抑制心脏局部醛固酮分泌有关。占成业等^[28]认为丹参可能通过下调醛固酮合成酶基因CYP11B2的表达,降低醛固酮合成酶的活性,从而抑制心肌醛固酮的合成。

临床治疗高血压心肌病的经验方保心降压康,由黄芪、钩藤、三七等组成。李敬孝等^[29]通过建立压力负荷动物模型,观察到保心降压康具有降低大鼠心肌醛固酮水平,抑制其心肌纤维化的作用。人参强心滴丸由柴胡、郁金、红花、桃仁等组成。人参强心滴丸可明显降低自发性高血压大鼠血压,左室质量及血浆去甲肾上腺素、多巴胺(DA)浓度和血清醛固酮水平,从而达到逆转左室肥厚的目的^[30]。蔡辉等^[31]研究了由鹿角、补骨脂、女贞子、沉香等组成的鹿角方逆转大鼠由压力负荷造成的心肌纤维化。结果认为鹿角方可降低大鼠心肌I、II型胶原及其mRNA的表达,具有逆转心肌纤维化的作用;其作用与降低循环血浆和局部心肌的Ang II、血浆ANF、血清醛固酮水平有关。开心胶囊由西洋参、黄芪、麦冬、川芎、香附组成,用该方给结扎左冠状动脉的大鼠po 8周后,测大鼠非梗死区左室心肌胶原总量及循环和心肌局部Ang II、醛固酮量。结果显示开心胶囊可以抑制胶原蛋白的合成,增加心肌顺应性,对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响可能是其作用机制之一^[32]。程晓昱等^[33]用复方真武冲剂联用常规西药综合治疗充血性心力衰竭(CHF)患者,观察药物对患者神经内分泌因子的影响。将76例CHF患者按入院顺序的单、双号随机分为2组:对照组(36例)采用常规西医综合治疗(洋地黄、利尿剂、血管扩张药、ACEI);治疗组(40例)在常规西医综合治疗基础上加用中药复方真武冲剂,每日1剂,分2次po,2周为1个疗程。用放射免疫法测定治疗前后血浆Ang II、ET及醛固酮值的变化,并与健康人对照组(20例)对比;同时记录治疗前后临床症状、体征、心室壁运动幅度的积分变化。结果显示CHF患者和血浆Ang II、ET和醛固酮水平均明显高于健康人($P<0.01$),治疗组治疗后上述3项指标均显著降低($P<0.05, 0.01$);同时治疗组治疗后临床症状、体征评分有明显改善,与对照组比较差异均显著($P<0.05, 0.01$);治疗组心脏B超显示室

壁运动幅度的总有效率(87.15%)明显高于对照组(66.17%),有显著差异($P < 0.05$)。所以复方真武冲剂不仅能改善CHF患者心功能,而且可以影响神经内分泌因子活性。段可杰等^[34]为探讨中药新生脉片(党参、麦门冬、三棱、莪术、泽泻、五加皮)对CHF患者的治疗作用,在常规治疗基础上加用院内制剂新生脉片治疗4周,观察治疗前后临床症状、心衰积分、各症状积分、血浆肾素(PRA)、Ang II、醛固酮等指标的改善情况,并以常规治疗为对照组。结果显示两组患者在常规治疗基本相似的情况下,治疗组总有效率为83.72%,心衰积分、各症状积分、Ang II、醛固酮等改善均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),由此可见新生脉片具有一定的抗心室重构作用。

由上可知,在治疗心衰、心室重构时,上述单味中药和中药复方在抗醛固酮和降低心肌纤维化、保护心肌等方面都表现出良好的治疗效果。

4 结语

慢性心力衰竭时存在循环和心肌局部醛固酮合成增加,继发性醛固酮增多。醛固酮由于不仅具有钠水潴留、排钾作用,更由于它还具有引起排镁、交感神经激活、胶原合成增多和间质的异常重塑而促进心肌纤维化、损伤大动脉顺应性、损伤内皮功能等作用,使心室重构进行性恶化,形成恶性循环。目前有不少神经内分泌拮抗剂,如 β 受体阻滞剂、ACEI、Ang II受体拮抗剂等,在改善心脏功能的同时,亦抑制了神经内分泌的过度激活,包括醛固酮的合成与分泌。这也说明,CHF的发生、发展与神经内分泌紊乱密切相关。临床通过使用ACEI,虽可降低醛固酮水平,但长期应用常可出现醛固酮的逃逸现象,使血中醛固酮水平不能保持稳定持续的降低。近年醛固酮拮抗剂正越来越多被应用于CHF和左室功能降低的治疗,成为目前防治心力衰竭重要手段之一^[35]。然而醛固酮受体拮抗剂应用于心室重构患者存在许多危害性高的不良反应,如肾灌注不足和高钾血症等。因此现有的化学合成醛固酮受体拮抗剂的价值需要更进一步研究^[36]。

值得注意的是中药抑制醛固酮作用研究已经受到重视,并已有了一些重要发现。在心室重构这一复杂的过程中,神经内分泌的异常激活是重要因素,其中醛固酮是参与心室重构的重要因子,这一点已经得到公认,目前针对这方面的西药研究报道较多。中医中药在改善心室重构以及心肌和血管的顺应性,拮抗醛固酮的作用等研究虽已开展,但研究报道数量有限,作用环节还不很清晰,机制分析还不够深入。已有的研究结果提示,虽然中药抑制醛固酮活性及抗心室重构的作用还需深入探索,但已初步显示这些并无化学合成抗醛固酮药物副作用的缺点,提示可以进一步深入研究,开发出确有疗效的,具有抗醛固酮和抑制心室重构的单味中药或复方中药。

References:

- [1] Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: Implication for therapy [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995, 9: 145-149.
- [2] Pitt B, Zannad F, Remme W J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized aldosterone evaluation study investigators [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709-717.
- [3] Silvestre J S, Robert V, Heynes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(9): 4883-4891.
- [4] Neumann S, Huse K, Semrau R, et al. Aldosterone and D-glucose stimulate the proliferation of human cardiac myofibroblasts in vitro [J]. *Hypertension*, 2002, 39(3): 756-760.
- [5] Rocha R, Williams G H. Rationale for the use of aldosterone antagonists in congestive heart failure [J]. *Drugs*, 2002, 62: 723-731.
- [6] Gu F S. The harmful effect of aldosterone on congestive heart failure and aldosterone receptor antagonist [J]. *Chin Circ J* (中国循环杂志), 2002, 17(4): 264-265.
- [7] Yoshida K, Kim-Mitsuyama S, Wake R, et al. Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress [J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(5): 447-455.
- [8] Mulatero P, Stowasser M, Loh K C, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 1045-1050.
- [9] Harada E, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes [J]. *Circulation*, 2001, 104(2): 137.
- [10] Barr C S, Lang C C, Hanson J, et al. Effect of adding spironolactone to angiotensin converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76(17): 1259-1265.
- [11] Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog [J]. *Hypertension*, 1994, 24: 571-575.
- [12] Spat A. Glomerulosa cell—a unique sensor of extracellular K^+ concentration [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 217: 23-26.
- [13] Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(2): 489-539.
- [14] Claude D, Jeanebastien S, Anne G, et al. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling [J]. *Kidney Int*, 2000, 57: 346.
- [15] Takeda Y, Yoneda T, Demura M, et al. Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2002, 105(6): 677-679.
- [16] Shen J P, Li R F. The responsiveness of the fibroblasts from the myocardium-infarcted rats to angiotensin II [J]. *Chin J Arterioscler* (中国动脉硬化杂志), 2002, 10(2): 115-117.
- [17] Li J P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(3): 865-879.
- [18] Rombouts K, Niki T, Wielant A, et al. Influence of aldosterone on collagen synthesis and proliferation of rat cardiac fibroblasts [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(2): 224-232.
- [19] Macdonald J E, Kennedy N, Struthers A D. Effects of spironolactone on endothelial function, vascular angiotensin converting enzyme activity, and other prognostic markers in patients with mild heart failure already taking optimal treatment [J]. *Heart*, 2004, 90: 765-770.
- [20] Rossi G P, Ganzaroli C, Cesarni M, et al. Endothelin receptor blocker lowers plasma aldosterone levels via different mechanisms in primary aldosterone and high-to-normal rennin hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(1): 277-283.
- [21] Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel E R, et al. Aldosterone and vascular damage [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2000, 2(3): 327-334.
- [22] Ikeda U, Kanbe T, Nakayama I, et al. Aldosterone inhibits nitric oxide synthesis in rat vascular smooth muscle cell induced by interleukin 2 beta [J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 290: 69-73.
- [23] Kim J S, Choi K C, Jeong M H, et al. Increased expression of sodium transporters in rats chronically inhibited of nitric

- oxide synthesis [J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(1): 1-4.
- [24] Bassett M H, White P C, Rainey W E, et al. The regulation of aldosterone synthase expression [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 217: 67-74.
- [25] Vasan R S, Evans J C, Larson M G, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons [J]. *New Eng J Med*, 2004, 351: 33-41.
- [26] Gong L Y, Zheng Z. The effect of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on preventing left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Hypertension* (高血压杂志), 2003, 11: 257-259.
- [27] Tang Z Z, Wang Q Q. Effects of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on myocardial type I and II and cardiac aldosterone in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Chin Pract Med* (中华实用医学), 2002, 4(11): 25-28.
- [28] Zhan C Y, Huang Z Y. The inhibition of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on myocardial aldosterone synthesis in spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Hyper tension* (高血压杂志), 2004, 12(6): 547-450.
- [29] Li J X, Yuan L X. The research about Baoxinkang for phylaxins and cure of excessive fibrosis of cardiac muscle via stress rats [J]. *Inf Tradit Chin Med* (中医药信息), 2003, 20(3): 53-55.
- [30] Zhang Y X, Wang X G. Reverse left ventricular hypertrophy by Ginseng cordial dropping pill [J]. *Chin J Pract Chin Mod Med* (实用中医药杂志), 2003, 3(16): 121-124.
- [31] Cai H, Hu W Y. Mechanism of *Cornu Cervi* Oral Liquid in reversing myocardial fibrosis in rats with congestive heart failure [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2002, 3(19): 199-203.
- [32] Zhou Y C, Zhao F L. Effect of Kaixin Capsule in reconstructing the collagen of non-infarct region of left ventricle in rats after myocardial infarction [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2002, 3(19): 204-207.
- [33] Chen X Y, Zhang W D. Effect of compound Zhenwu Granules on neuroendocrine of chronic congestive heart failure patients [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care* (中国中西医结合急救杂志), 2002, 6(9): 317-320.
- [34] Duan K J, Guo L P. Clinical observation of effect of New Shengmai Tablet on chronic congestive heart failure [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med* (天津中医药), 2003, 2(20): 19-24.
- [35] Jessu P M. Aldosterone blockade and heart failure [J]. *New Eng J Med*, 2003, 348(14): 1380-1382.
- [36] Pitt B. Aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107(20): 2525, 2527.

茄科植物糖苷生物碱的药物活性研究进展

李盛钰, 赵雪淞, 何大俊, 周义发*

(东北师范大学生命科学院, 吉林 长春 130024)

摘要:糖苷生物碱是某些植物(特别是茄科植物)产生的重要次生代谢产物。现在普遍认为,其主要功能是保护植物免受外界侵害。这类化合物对人和动物有毒性,但是当茄科植物作为药物应用时,糖苷生物碱便是有效成分。研究表明,糖苷生物碱具有潜在的抗肿瘤、抗病原微生物、抗寄生虫等药物活性。综述近年来茄科植物中糖苷生物碱的药物活性和毒性研究工作,并总结其作用机制。

关键词:糖苷生物碱;毒性;生物活性

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)01-0147-04

Advances in studies on pharmacology and toxicology of glycoalkaloids from plants of Solanaceae

LI Sheng-yu, ZHAO Xue-song, HE Da-jun, ZHOU Yi-fa

(School of Life Sciences, Northeast Normal University, Changchun 130024, China)

Key words: glycoalkaloids; toxicity; bioactivity

糖苷生物碱(glycoalkaloids)是一类重要的植物次生代谢产物,主要存在于茄科(Solanaceae)和百合科(Liliaceae)的某些植物中。植物产生糖苷生物碱主要是为了抵抗外界环境中微生物和动物的侵袭,所以糖苷生物碱对人和动物有一定的毒性;同时,糖苷生物碱具有很强的生理活性和药物活性,具有潜在的药用价值。笔者已经报道了糖苷生物碱的化学研究进展^[1],本文就茄科植物糖苷生物碱的药物活性及其毒性的研究进展进行综述。

1 糖苷生物碱的药理活性

茄科植物中的糖苷生物碱有多种药物活性,具有潜在的药用价值,现已有抗肿瘤、抗疟疾、抗病原微生物、降低血浆低密度脂蛋白(LDL)和降低胆固醇等几方面的报道。

1.1 抗肿瘤活性

1.1.1 对肿瘤细胞增殖的抑制作用:Friedman^[2]等采用MTT分析的方法,检测了马铃薯 *Solanum tuberosum* L. 中的2种糖苷生物碱 α -卡茄碱(α -chaconine)、 α -茄碱(α -

收稿日期:2006-05-25

基金项目:吉林省科技发展计划资助项目(20040546)

作者简介:李盛钰(1977—),男,吉林人,博士在读,从事天然药物化学及构效关系研究。

*通讯作者 周义发 Tel:(0431)85098131 E-mail:zhouyf383@nenu.edu.cn