

抗菌肽的研究进展

顾琳娜¹, 顾昊^{2*}

(1. 湖州市食品药品检验所, 浙江 湖州 313000; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京 100020)

摘要: 抗菌肽是生物体在抵御病原性微生物时产生的一类防御性小肽, 是生物免疫防御系统的重要组成部分。广泛地存在于昆虫、植物、动物以及人体内。抗菌肽具有非特异性抗革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、病毒的作用以及杀伤肿瘤细胞的作用, 但对正常的真核细胞无毒或低毒。目前, 抗菌肽广泛应用于动物基因工程、药物开发、工业、农业、畜牧业等多个领域。就抗菌肽的结构、生物活性、抗菌机制以及应用前景等进行综述。

关键词: 抗菌肽; 抗菌机制; 生物活性

中图分类号: R284.191

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)06-1004-04

1980 年 Boman 等^[1]从惜古比天蚕 *Hyalophora cecropia* 蛹的血淋巴中分离出一种具有免疫功能的抗菌肽——天蚕素 (cecropin)。随着研究的深入, 人们又相继发现了 ceropin A、B、C、D 等亚型^[2]。同时, 在昆虫^[3]、两栖类、海洋生物、包括人在内的哺乳动物以及植物、细菌^[4]中分离到了各种抗菌肽, 不同来源的抗菌肽具有不同的抗菌谱^[5,6]。抗菌肽 (antibacterial peptide) 又称为抗微生物肽 (antimicrobial peptide) 或肽抗生素 (peptide antibiotics), 是生物机体在抵御病原性微生物时产生的一类防御性小肽, 是生物免疫防御系统的重要组成部分。抗菌肽具有以下共同特点: 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、病毒等均有抑制作用^[7], 亦可杀伤肿瘤细胞和寄生虫等; 但对正常的真核细胞无毒性或低毒性^[8], 并且几乎无耐药性。相对分子质量小, 一般由 15~45 个氨基酸残基组成。带正电荷^[9], α -螺旋具有两亲结构, 即在溶液中呈现出亲水性和亲脂性; 具有较好的热稳定性^[10], 经 100℃ 处理 30 min 后仍可保留大部分活性。高效性^[10], 一般抗菌肽在很低的浓度下即可抑制微生物生长, 其 MIC 在 1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。除少数外, 抗菌肽在生物机体中可被快速合成, 因此构成了宿主抵抗外来病原菌感染的第一道防线。

目前, 抗菌肽在动植物基因工程、药物开发、农业、临床应用等领域都具有广阔的应用和开发前景。本文对抗菌肽的结构、抗菌机制、生物活性以及应用前景等方面进行综述。

1 抗菌肽的分类及结构

抗菌肽根据结构和特征大致可分为 4 类: 一是杀菌肽类, 如天蚕素 (cecropin)。二是富含半胱氨酸残基的防御素 (defensin) 类。1984 年 Selster 等^[11]首次从兔的肺巨噬细胞中发现两个阳性很强的小分子抗菌肽—— α -防御素。三是富含脯氨酸残基的抗菌肽, 如滑爪蛙素 (magainin)。Zaslloff 研究组在 1987 年研究非洲爪蟾时发现其外科手术伤口始终不受感染, 因此在其皮肤和胃黏膜中发现了滑爪蛙素^[12]。四是富含甘氨酸残基的抗菌肽, 如蜂毒素 (melittin), 是蜜蜂

毒液中的一种多肽, 占蜂毒干质量的 50%。

杀菌肽含 31~39 个氨基酸残基, 无半胱氨酸, 不形成分子内二硫键, 具有两亲的 α -螺旋结构; N -末端区域富含亲水性碱性氨基酸残基, 如赖氨酸和精氨酸, 所带正电荷有利于吸附到细菌细胞膜上; C -末端含较多的疏水性氨基酸, 有利于其插入细胞膜的双层脂质膜中^[13]。Steiner 等应用肽模型理论和圆二色谱法研究了杀菌肽 A 和 B 的溶液构象, 证实了杀菌肽 A 和 B 分子的 N 端形成一个双亲的 α -螺旋结构, 螺旋的一侧为带正电荷的氨基酸残基, 而另一侧为疏水性氨基酸; C 端的部分残基亦可形成一个 α -螺旋结构。

防御素以二硫键稳定的 β -片层结构为显著特征, 相对分子质量为 $2 \times 10^4 \sim 6 \times 10^4$, 富含半胱氨酸, 形成 3 对分子内二硫键。最初被发现于哺乳动物组织中, 后来在植物、昆虫和脊椎动物等多种生物中发现了防御素分子, 使其成为抗菌肽家族中最大的亚族。根据防御素的来源、分子结构特征以及表达部位的不同, 将其分为昆虫防御素、植物防御素、 α -防御素和 β -防御素。 α -防御素一般含 29~34 个氨基酸, 3 对分子内半胱氨酸二硫键位于 Cys1-Cys6, Cys2-Cys4, Cys3-Cys5。 β -防御素起初发现于牛的气管黏膜的上皮细胞, 后被发现广泛存在于各种不同的上皮组织中^[14]。 β -防御素比 α -防御素分子稍大一些, 一般含 38~42 个氨基酸, 通过 Cys1-Cys5, Cys2-Cys4, Cys3-Cys6 的方式形成二硫键^[15]。近年来, Trabi 等^[16]通过 RP-HPLC 法从猕猴的白细胞中分离出一种成环状结构的新型防御素——防御素, 由 18 个氨基酸残基组成, 连接成环状结构, 3 对分子内二硫键为 Cys1-Cys6, Cys2-Cys5, Cys3-Cys4。

滑爪蛙素也是一种具有两亲 α -螺旋结构的抗菌肽, 一般含 21~27 个氨基酸残基, 无半胱氨酸。微量的滑爪蛙素就能杀死革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌和原生动物, 甚至真核的肿瘤细胞, 但却不伤害细胞和红细胞。自滑爪蛙素被发现后, 人们又相继发现了多种蛙类抗菌肽。不同的蛙类抗菌肽具有协同效应, 但很少具有同源性, 如 bombing^[17]和 mar-

* 收稿日期: 2009-03-06

作者简介: 顾琳娜(1955—), 女, 副主任中药师, 研究方向为中药鉴定和中药检验。 Tel: (0572) 2750808 E-mail: gln8168@sina.com

gainin 在氨基酸顺序上几乎无关。

蜂毒素是一类水溶性的小分子肽,具有膜进攻性,对革兰阳性、阴性菌均有很强的抑制作用^[18]。蜂毒素由26个氨基酸残基组成,其单体的空间结构可分为4个区域:1~10残基为N末端螺旋结构;11~12残基以120°角连接两个螺旋结构;13~20残基为螺旋结构;21~26残基为C末端的正电荷区域^[19~21]。根据晶体学数据显示,蜂毒素四聚体是其生物活性形式。它的构象和聚集状态取决于肽的浓度、离子强度、pH值等,而且只有在高浓度和高pH值的条件下,四聚体形式才能维持稳定。蜂毒素在血浆中呈自由螺旋状态,但当插入细胞膜时则维持折叠结构^[22,23]。

2 抗菌肽的生物活性

2.1 抗菌活性:抗菌肽具有广谱抗菌活性,可杀伤或抑制革兰阳性菌、革兰阴性菌和一些多重耐药菌。与传统抗生素相比,抗菌肽不仅具有良好的抗菌活性,而且不会导致抗药菌株的产生。因此,其在开发新一类抗生素药物中前景广阔。

近年来,抗菌肽在抗结核分枝杆菌方面的作用引起了人们的关注。如从猪小肠分离到的抗菌肽PR-39被证实在外具有抗结核杆菌活性。人中性粒细胞肽-I(human neutrophil peptide-I)也具有杀伤结核分枝杆菌的作用^[24]。来源于人类T淋巴细胞和自然杀伤细胞的粒溶素(granulysin)以及来源于猪的自然杀伤细胞溶素(NK-lysin)是目前被深入研究的抗菌肽。实验证明granulysin、NK-lysin及其合成肽GranF1、GranF2、NKL F1、NKL F2具有抗结核分枝杆菌的作用^[25,26]。粒溶素通过损伤结核分枝杆菌的细胞膜和增加膜通透性,而最终导致其渗透性溶解。现在有研究表明,粒溶素与其他抗结核药(如ethambutol)联用具有协同作用^[27]。这为抗结核杆菌尤其是多重耐药的菌种提供了新的方向。

2.2 抗病毒活性:研究表明,某些抗菌肽具有抗病毒作用。Magainin 2及合成肽modelin1和moderln 5对疱疹病毒型(HSV-)和疱疹病毒型(HSV-)有一定的抑制效果。Wachinger等^[28]研究结果表明蜂毒素和天蚕素可在亚浓度下抑制HIV-1的基因表达,减少HIV-1的增殖。实验发现人中性粒细胞多肽HNP-1、HNP-3不仅具有抗HIV^[29,30]的作用,而且还能降低HSV-1病毒颗粒的感染力^[31]。

2.3 抗肿瘤活性:研究证明,天蚕素、蛙皮素^[32~34]以及人抗菌肽HNP-1等均表现出对肿瘤细胞,如纤维瘤细胞、宫颈癌细胞、肺癌细胞等的杀伤活性。Chen等^[35]研究了3种抗菌肽ceropin B、B₁和B₃的抗肿瘤机制,发现三者均可以使细胞的双分子层溶解,微管崩解,肿瘤细胞皱缩、死亡。实验证实抗菌肽不仅可以使肿瘤细胞细胞膜发生穿孔,而且还可以破坏微管的正常功能,影响细胞骨架的完整性,阻止纺锤丝形成和有丝分裂,破坏细胞器,从而最终杀伤肿瘤细胞^[36]。由于抗菌肽能特异性地抑制肿瘤细胞,而对人体正常细胞不造成不可逆的损伤^[5],因此为抗癌药物的开发提供了新的方向。

2.4 抗真菌活性:随着更多的抗菌肽被发现,人们对其抗真菌机制进行了大量的研究。结果表明,抗菌肽能阻止、破坏真菌细胞壁的合成;能与膜作用,在膜脂上形成孔道使内容

物大量外泄;能与真菌细胞内线粒体、核酸大分子等重要细胞器相互作用,从而最终导致细胞死亡^[37,38]。代富英等^[39]从新疆棉株上分离到一株芽孢杆菌,利用HPLC法对该菌株培养液进行分离,制备出一种具有生物抑菌活性的抗真菌多肽捷安肽素。实验证明捷安肽素对疫霉、灰霉、辣椒炭疽病菌、棉花枯萎病菌具有抑制作用,能强烈的抑制其孢子萌发和菌丝生长。

3 抗菌肽的抗菌机制

细胞膜是抗菌肽的主要作用靶点^[40]。带正电的抗菌肽通过静电作用与细菌细胞膜相结合后,在细菌质膜上形成穿膜孔道,引起胞内物质渗出,从而最终导致细菌的死亡。抗菌肽与细菌细胞膜作用模式主要有“桶板模式”、“覆毯模式”、“胶束模式”等^[41]。其中,杀菌肽通过其两亲-螺旋结构上的正电荷与细菌细胞膜磷脂分子上的负电荷之间的静电吸引作用而使其结合聚集在质膜上,然后杀菌肽分子中的疏水段C端-螺旋结构插入到疏水的细菌细胞膜中央。双亲的-螺旋结构留在质膜表面,打乱了膜上蛋白和脂质原有的排列顺序,使得膜外正电荷增多,超过阈值时膜去极化。同时,杀菌肽分子相互聚集形成众多离子通道,使胞内K⁺大量外流,最终导致细胞死亡^[42~44]。抗菌肽的这种膜作用机制让细菌很难有机会产生具有抗性的突变型。

Okada等^[45]用麻蝇素I(sarcotoxin I)处理大肠杆菌*Escherichia coli*后,*E. coli*对脯氨酸和四苯基磷酸盐的吸收停止了,而这些物质的膜间运输需要膜间的化学电势。进一步研究发现sarcotoxin I扮演着离子泵的角色,使得细胞内的钾离子快速地被析出,ATP量急速下降。这些现象揭示抗菌肽的抗菌作用可能使其在细菌的细胞膜上形成孔道,造成细胞内物质泄漏,导致电化学势的丧失。Nakajima等将sarcotoxin IA与酸性磷脂制备的脂质体作用,发现包在脂质体里的葡萄糖分子被释放出来,并发现sarcotoxin IA与不同磷脂组成的脂质体相互作用,磷脂体的酸性越强,前者对其作用效果也越强。当磷脂体中含有胆固醇时,其作用效果明显降低。胆固醇是真核细胞细胞膜的固有成分,所以这可能是抗菌肽只作用于原核细胞而对真核细胞无效或作用甚微的重要原因。实验表明,脂质体对抗菌肽的敏感度随着脂质体所带电荷的减少而降低。这就证实了抗菌肽与细菌细胞膜表面的静电吸附是抗菌肽裂解细菌的第一步。

抗菌肽除了对细菌膜具有攻击作用外,还通过其他的作用机制来杀伤微生物和肿瘤细胞,如它能诱导细胞发生凋亡、抑制蛋白质及细胞壁的合成、进攻线粒体以及影响细胞核染色体等^[46,47]。

4 应用前景及存在问题

抗菌肽因其独特的功能、抗菌机制,在工业、农业、畜牧业、医药业等方面均具有广阔的应用前景。而抗菌肽在医药方面的应用尤其引人注目。目前,多种抗菌肽已进入临床前及临床试验的研究阶段。如美国的Magainin pharmaceutical公司研发的pexiganan(MSF-78)已进入二期临床试验阶段,该药为局部用抗糖尿病足溃疡感染;加拿大Micrologix

Biothec 公司研发的 MBF226(局部用抗导管脓毒症)和 MB1594AN(局部用治疗痔疮)已分别进入 期临床试验阶段和完成 期临床试验。

虽然抗菌肽药物的开发潜力巨大,但真正应用于临床仍存在一些待解决的问题。如至今尚无资料表明抗菌肽的体内外毒性问题,而且许多天然抗菌肽都有溶血作用^[48]。其次,关于抗菌肽及合成肽的药效学、药动学及体内应用稳定性方面研究较少。尚不确定抗菌肽被吸收进入血液循环时是否被蛋白水解酶降解,以及作为全身用药时,其代谢产物是否对人体有害。而且,抗菌肽作为生物体的天然免疫成分量极微,从生物体中直接提取的抗菌肽仅能满足有限的研究需要,因而需要通过基因工程^[49]的方法来实现大批量的生产。随着研究的进一步发展,相信这一系列的问题都会找到解决的方案。

参考文献:

- [1] Boman H G, Ingrid N F, Kerstin P, et al. Characteristics of an inducible cell-free antibacterial reaction in hemolymph of *Samiacynthia pupae* [J]. *Infect Immun*, 1974, 10: 136-145.
- [2] 肖业巨,温硕洋,黄亚东,等. 昆虫抗菌肽和抗真菌肽结构与功能的关系及分子设计 [J]. *昆虫学报*, 2004, 47(5): 659-669.
- [3] 刘建涛,苏志坚,王方海,等. 昆虫抗菌肽的研究进展 [J]. *昆虫天敌*, 2006, 28(1): 36-42.
- [4] 军东杰,顾觉奋. 微生物来源的新抗菌肽 [J]. *抗感染药学*, 2006, 3(4): 149-153.
- [5] 陈玉清,文少卿,张双全. 肽类抗生素对细胞选择性作用研究进展 [J]. *中国抗生素杂志*, 2006, 31(5): 257-266.
- [6] 尹文,徐晨,马戈甲. 抗菌肽的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2005, 21: 136-138.
- [7] Brogden K A, Ackermann M, McCray P B J, et al. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 22(5): 465.
- [8] Choi M J, Kang S H, Kim S, et al. The interaction of an antimicrobial decapeptide with phospholipids vesicles [J]. *Peptides*, 2004, 25: 675.
- [9] Skerlavaj B, Romeo R, Gennaro R. Rapid membrane permeabilization and inhibition of vital functions of gram-negative bacteria by bactericins [J]. *Infect Immun*, 1990, 58: 3724-3730.
- [10] Epanand R M, Vogel H J. Diversity of antimicrobial peptides and their mechanisms of action [J]. *Biochem Biophys Acta*, 1999, 1462(1-2): 11-28.
- [11] Ganz T, Selster M E, Szklarek D, et al. Defensins: natural peptide antibiotics of human neutrophils [J]. *Clin Invest*, 1985, 76(4): 1427-1435.
- [12] Zasloff M. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms and partial cDNA sequence of a precursor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 76: 5449-5453.
- [13] 周义文. 生物抗菌肽研究进展及应用前景 [J]. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2004, 25(2): 131-133.
- [14] Hiratsuka T, Nakazato M, Ihi T, et al. Structural analysis of human beta-defensin I and its significance in urinary tract infection [J]. *Nephron*, 2002, 85(1): 34-40.
- [15] 孙洁,祁克宗. 动物防御素的功能及其应用 [J]. *动物医学进展*, 2005, 26(9): 8-12.
- [16] Trabi M, Schirra H J, Craik D J. Three-dimensional structure of PTD2-1, a cyclic antimicrobial defensin from *Rhesus macaque* leukocytes [J]. *Biochemistry*, 2001, 40(14): 4211.
- [17] Mangoni M L, Papo N, Saugar J M, et al. Effect of natural L-to D-amino acid conversion on the organization, membrane binding, and biological function of the antimicrobial peptides bombinins H [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(13): 4266-4276.
- [18] 李顺子,阎虎生,刘国栋,等. 蜂毒肽类似物的合成和生物活性研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2003, 24: 449-453.
- [19] 孙丽萍,董捷. 蜂毒肽的结构、功能及分子生物学研究进展 [J]. *蜜蜂杂志*, 2002, 8: 7-9.
- [20] 王硕丰,扬本明. 蜂毒肽的药理作用研究及展望 [J]. *天津药学*, 2003, 15(4): 53-57.
- [21] Oren Z, Shai Y. Selective lysis of bacteria but not mammalian cells by diastereomers of: structure-function study [J]. *Biochemistry*, 1997, 36: 1826.
- [22] Terra R M, Guimaraes J A, Verli H. Structural and functional behavior of biologically active monomeric melittin [J]. *J Mol Graph Model*, 2007, 25(6): 76-77.
- [23] Glatli A, Chandrasekhar I, Gunsteren W F. A molecular dynamics study on the bee venom melittin in aqueous solution, in methanol, and inserted in a phospholipid bilayer [J]. *Eur Biophys J*, 2006, 35(3): 255-267.
- [24] Tomioka H. Prospects for development of new antituberculous drugs [J]. *Kekkaku*, 2002, 77(8): 573-584.
- [25] Anderson D H, Sawaya M R, Cascio D, et al. Granulysin crystal structure and a structure-derived lytic mechanism [J]. *J Mol Biol*, 2003, 325: 355-365.
- [26] Ernst W A, Thoma-Uszynski S, Teitelbaum R, et al. Granulysin a T cell product, kills bacteria by altering membrane permeability [J]. *J Immunol*, 2000, 165: 7102-7108.
- [27] Toro J C, Hoffner S, Lind C, et al. Enhanced susceptibility of multidrug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* to granulysin peptides correlates with a reduced fitness phenotype [J]. *Microbes Infect*, 2006, 8: 1985-1993.
- [28] Wachinger M, Kleinschmidt A, Winder D, et al. Antibacterial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression [J]. *J Gen Virol*, 1998, 79(4): 731-740.
- [29] Chang T L, Vargas Jr J. Klotman Dual role of α -defensin-1 in anti HIV-1 innate immunity [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115: 3.
- [30] Zhang L, Yu W, He T, et al. Contribution of human alpha-defensin1, 2 and 3 to the anti HIV-1 activator factor [J]. *Science*, 2002, 298(5595): 995-1000.
- [31] 刘娟,孙永涛. 人中性粒细胞多肽 HNP₁₋₃ 体外抗单纯疱疹病毒 1 型的作用 [J]. *中国病毒学*, 2005, 20(4): 366-369.
- [32] Sorenson G D, Bloom S R. Bombesin production by human small cell carcinoma of the lung [J]. *Regul Pept*, 1982, 4(2): 59-66.
- [33] Price J, Kruseman A C, Donicach I, et al. Bombesin-like peptides in human endocrine tumors: quantitation, biochemical characterization, and secretion [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60(6): 1097-1103.
- [34] 王东旺. 蛙皮素及其同类物与肿瘤的关系 [J]. *现代诊断与治疗*, 2005, 16(4): 225-227.
- [35] Chen H M, Leung K W, Thakur N N. Distinguishing between different pathways of bilayer disruption by the related antimicrobial peptides cecropin B₁ and B₃ [J]. *Eur J Biochem*, 2003, 270(5): 911-920.
- [36] 韩玉萍,翟朝阳. 抗菌肽的抗肿瘤作用 [J]. *生命的化学*, 2006, 26(2): 181-183.
- [37] Lee D G, Park J H, Shin S Y, et al. Design of novel analogue peptides with potent fungicidal but low hemolytic activity based on the cecropin A-melittin hybrid structure [J]. *Biochem Mol Biol Int*, 1997, 43: 489-498.
- [38] Delucca A J, Walsh T J. Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(1): 1.
- [39] 代富英,周金燕. 抗真菌多肽捷安肽素的抑菌性能研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2005, 30(9): 516-520.
- [40] Epanand R M, Epanand R F. Modulation of membrane curvature

- by peptides [J]. *Biopolymers*, 2000(55): 358-363.
- [41] 王辉, 杨桂文. 抗菌肽作用机制的研究进展 [J]. 济南大学学报: 自然科学版, 2007, 21(1): 48-52.
- [42] Bulet P, Dimarcq J L, Hetru C, et al. A novel inducible antibacterial peptides of *Drosophila* carries an O-glycosylated substitution [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(20): 14893-14899.
- [43] Hancock R E W. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials [J]. *Lancet Infect Dis*, 2001(1): 156-164.
- [44] Michael R. Mechanism of antimicrobial peptide action and resistance [J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55(1): 27-55.
- [45] Okada M, Natori S. Primary structure of sarcotoxin I, an antibacterial protein induced in the hemolymph of *Sarcophaga peregrina* (flesh fly) [J]. *Larvae Biol Chem*, 1987, 262: 1665-1669.
- [46] 尹文, 徐晨, 马戈甲. 抗菌肽的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21: 136-138.
- [47] 申吉泓. 抗菌肽作用机制研究现状 [J]. 国外医学肿瘤学分册, 2003, 30(5): 347-350.
- [48] 李顺子, 孙学军. 蜂毒肽及其类似物的抗菌活性、溶血活性及与磷脂膜的作用 [J]. 高等学校化学学报, 2005, 26(1): 73-77.
- [49] 胡金川. 基因工程技术在肽抗生素制备中的应用进展 [J]. 医学研究生学报, 2003, 16(8): 611-613.

冠心丹参制剂药理临床及质量标准研究进展

钱霞¹, 张洁², 范玫玫^{1*}, 杨世林¹, 侯莉¹, 何秀菊¹, 游剑^{1*}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006; 2. 江西中医学院, 江西 南昌 330006)

摘要:冠心丹参制剂具有降低血清磷酸肌酸和乳酸脱氢酶水平, 减少心肌组织中丙二醛的生成, 保护心肌组织超氧化物歧化酶的活性等作用, 是治疗心血管疾病的重要中药。综述了冠心丹参制剂在治疗心绞痛, 提高胰岛素敏感指数, 治疗高血压肾病和透析时的心血管并发症等临床应用, 以及冠心丹参制剂的质量标准研究现状, 为深入研究和综合利用冠心丹参制剂提供参考。

关键词:冠心丹参制剂; 临床研究; 质量标准

中图分类号: R286.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)06-附3-03

冠心丹参制剂主要用于治疗气滞血瘀型冠心病、症见胸闷、胸痹、心悸、气短, 具有活血化瘀、理气止痛等功效, 由丹参、三七、降香3味中药提取制成。近年来, 关于冠心丹参制剂质量控制方法的报道较多, 主要有薄层色谱鉴别、分光光度法、液相色谱-紫外分光光度法(HPLC-UV)和气相色谱-质谱联用(GC-MS)法等。本文对冠心丹参制剂的药理活性、临床研究及其质量标准研究概况进行综述, 为冠心丹参制剂的进一步研究提供依据。

1 药理作用

冠心丹参制剂用于气滞血瘀型冠心病所致的胸闷、胸痛、心悸气短。对垂体后叶素引起的大鼠心电图缺血性改变有一定的作用, 可降低血清磷酸肌酸和乳酸脱氢酶, 减少心肌组织中丙二醛的生成, 保护心肌组织超氧化物歧化酶的活性, 增强注射异丙肾上腺素小鼠耐缺氧的能力。

王怡等^[1]采用大鼠舌下静脉注射垂体后叶素(Pit)造成急性心肌缺血的方法, 比较了冠心丹参滴丸与复方丹参滴丸抗实验性心肌缺血的作用, 结果表明两种药物均具有明显对抗Pit致大鼠急性心肌缺血的作用, 无明显差异。蔡中方^[2]通过对无症状性心肌缺血病人服用冠心丹参滴丸的临床观察发现, 冠心丹参滴丸通过降低血液黏滞性、聚集性及凝固性, 从而改善心肌缺血, 是治疗冠心病心肌缺血的有效药物。李森等^[3]采用小鼠常压耐缺氧法、小鼠气管夹闭法及Pit和

异丙肾上腺素(Iso)致大鼠急性心肌缺血法观察冠心丹参口服崩解片抗心肌缺血的作用。结果表明冠心丹参口服崩解片能显著延长小鼠常压耐缺氧和气管夹闭的存活时间, 减轻Pit和Iso所致心肌缺血大鼠的心电图变化。赵蕾等^[4]对大鼠以结扎冠脉30 min再通90 min造成心肌缺血再灌注损伤模型评价冠心丹参片对心肌保护作用。结果表明冠心丹参片可有效改善缺血再灌注心脏的缩舒功能, 降低缺血再灌注末血中乳酸脱氢酶和磷酸肌酸激酶活性, 能明显减轻心肌组织的损伤。鲁晓蓉等^[5]通过小鼠耐缺氧模型、小鼠耳廓微循环和大鼠急性心肌缺血模型, 证明冠心丹参胶囊能明显延长小鼠常压耐缺氧的存活时间, 可较好地对抗高分子右旋糖酐所引起的小鼠血瘀, 改善微循环, 对结扎冠状动脉所致心肌缺血具有保护作用。

2 临床应用

2.1 治疗心绞痛: 王晓霞等^[6]应用冠心丹参胶囊治疗冠心病心绞痛49例, 结果显效4例, 有效41例, 无效4例, 有效率为91.31%。汪芸云^[7]应用冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛76例, 显效52例, 有效20例, 无效4例, 总有效率96%。邓悦等^[8]应用冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛100例, 该药对心绞痛总有效率为93.33%, 对心电图总有效率为63.33%, 对心绞痛速效作用显著, 有效率为87.67%, 对造血系统肝肾功能无不良反应。陈燕^[9]应用冠心丹参滴丸

* 收稿日期: 2009-03-20

基金项目: 国际科技合作项目(2006DFB33080); 江西省科技支撑计划项目(赣科发计字[2007]189号)

作者简介: 钱霞(1982—), 女, 江西九江人, 研究实习员, 从事药事管理学研究。 Tel: 13970959899 E-mail: qx_0416@163.com

* 通讯作者 范玫玫 Tel: (0791) 7117101 E-mail: f_mei@163.com