

体治疗理念。

3.2 系统的复方配伍研究方法:有关中药复方配伍的研究报道较多,中药化学成分的体内过程研究近年来也逐渐得到重视,但将中药方剂配伍化学成分变化与体内过程、药效相结合还比较系统的研究。

朱央央等<sup>[16]</sup>采用薄层色谱和小鼠醋酸扭体法、热板镇痛实验两种模型比较元胡止痛方提取物、单味延胡索和单味白芷提取物的化学成分和镇痛作用的关系。结果元胡止痛方提取物薄层色谱斑点与单味延胡索和单味白芷提取物的斑点相对应;镇痛实验结果表明,复方提取物、单味延胡索和单味白芷提取物均具有镇痛作用,前者作用明显强于后两者,提示元胡止痛方中延胡索和白芷具有协同作用。罗佳波等<sup>[17,18]</sup>以经方麻黄汤为研究对象,以君药麻黄为重点,以药理效应和效应成分为核心,从药效、效应成分、生物利用度、药动学等方面,揭示各药在方中的作用、地位和相互关系,进而综合分析该方组方的合理性。体外不同配伍化学成分有所变化,主要化学成分的量也有差异;发汗及抗炎平喘等药理效应均以全方最佳;其他药味的加入对君药麻黄的减毒作用明显;药动学研究表明其他药对君体内吸收、分布、排泄过程均有影响,阐释了“君、臣、佐、使”各药在方中的地位和作用,以及“七情合和”方剂配伍规律的内涵。

#### 4 结语

将传统的中药配伍理论与中药化学、中药分析学、中药药理学、中药药动学等多学科知识紧密结合,应用主成分分析、聚类分析、逐步回归分析等现代多元数据统计分析方法对配伍前后的体内外变化进行全面分析,并在此基础上进一步运用整体动物模型对药效进行验证,能够较为完整和科学的阐释中药复方配伍的物质基础和作用机制,从而指导中药新药研究开发。

#### 参考文献:

- [1] 富杭育,刘干中.我国中药药理学研究十年进展[J].中国药理学通报,1996,12(3):201-206.
- [2] 徐晓娟,金沈锐.芍药甘草汤不同配伍比例对痛经大鼠 $\beta$ -内啡肽的影响研究[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(6):40-41.
- [3] 施旭光,王沛坚,葛峥,等.乌头汤及其配伍对AA大鼠血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的影响[J].中药药理与临床,2007,23(4):10-11.
- [4] 张伯礼,王永炎,商洪才.组分配伍研制现代中药的理论和方法[J].继续医学教育,2006,20(19):89-91.
- [5] 王阶,郭丽丽,郑军,等.中药有效组分配伍干预缺血性心肌重塑的研究[J].中国中药杂志,2008,33(11):1287-1290.
- [6] 陈丽华,冯怡,徐德生,等.芍药甘草汤复方效应组分对大鼠胃底环形肌条作用的研究[J].中药药理与临床,2007,23(6):1-4.
- [7] 曹兰秀,邓中甲,文跃强.细辛及其配伍镇痛的效量药动学参数的估测[J].中华临床医学杂志,2008,9(2):1-3.
- [8] 余绍蕾,蔡宇,冯笑珍,等.芪丹煎剂抗胃癌转移的配伍研究[J].中成药,2008,30(4):487-489.
- [9] 王勇,邓晓春.丹皮与关木通配伍对马兜铃酸I的影响[J].中草药,2008,39(12):1805-1807.
- [10] 岳磊,朱丹妮,严永清,等.生脉散复化化学动态变化与药效关系研究—生脉散中五味子化学动态变化(VI)[J].中国中药杂志,2006,31(12):1010-1012.
- [11] 冯年平,都广礼,狄斌,等.试论中药方剂配伍—代谢关系[J].上海中医药杂志,2007,41(10):6-9.
- [12] 林力,刘建勋,张颖,等.复方丹参制剂不同配伍对丹酚酸B在大鼠血浆中药物代动力学参数的影响[J].中国中药杂志,2008,22(11):2683-2687.
- [13] 杨祖贻,刘荣敏,程佳,等.经温里药配伍的活血药赤芍效应成分芍药苷药动力学研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2005,7(2):22-25.
- [14] 杨明,冯怡,徐德生,等.现代中药复方释药系统的构建[J].世界科学技术—中医药现代化,2006,8(5):10-16.
- [15] 陈丽华,徐德生,冯怡,等.流化床包衣法制备芍药总苷缓释微丸的研究[J].中草药,2009,40(3):379-383.
- [16] 朱央央,余伯阳.元胡止痛方配伍的化学和药效学比较研究[J].中国药科大学学报,2003,34(5):461-464.
- [17] 罗佳波,余林中,贺丰,等.麻黄汤组方原理的研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2007,9(2):6-14.
- [18] 魏凤环,罗佳波.麻黄汤不同配伍对大鼠脑内抑制性氨基酸水平的影响[J].中草药,2008,39(7):1062-1063.

## 治疗良性前列腺增生的天然药物研究进展

杨必成,杨义芳\*

(上海医药工业研究院,上海 200040)

**摘要:**多组分多靶点治疗良性前列腺增生的天然药物,由于其作用全面而温和,不良反应较小,适合长期服用等特点,越来越受到良性前列腺增生患者的欢迎。通过查阅国内外治疗良性前列腺增生天然药物相关文献,综述了治疗良性前列腺增生的天然药物在临床应用、药效物质基础和作用机制方面的研究进展,以期为研究和开发治疗良性前列腺增生的天然药物提供参考。

**关键词:**良性前列腺增生;天然药物;物质基础

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)12-2000-06

收稿日期:2009-04-17

基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项“十一五”计划资助项目(2009ZX09301-007);2009年上海市中药现代化专项资助项目(09DZ1975200);2008年上海市中药现代化专项项目(08DZ1971801)

作者简介:杨必成(1985—),男,江西人,硕士研究生,专业方向为中药创新药与中药现代化。Tel:13761559273

E-mail:ybc258429312@126.com

\*通讯作者 杨义芳 Tel:(021)62473018 E-mail:yangyf4912@163.com

## Advances in studies on natural medicines for treatment of benign prostatic hyperplasia

YANG Bi-cheng, YANG Yi-fang

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

**Key words:** benign prostatic hyperplasia (BPH); natural medicines; material basis

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是老年男性的多发病之一, 其发病率高, 痛苦大, 根治难, 是危害人民健康和生产质量重大疾病之一<sup>[1]</sup>。对于 BPH 的治疗可分为手术治疗和药物治疗。然而由于 BPH 患者大多年事已高, 大部分患者可能有严重的心脑血管等合并症, 不能进行手术治疗<sup>[2]</sup>。而且研究表明, 前列腺除分泌前列腺液参与精液的组成外, 还能产生多种免疫球蛋白, 合成具有抗菌作用的含锌多肽。此外, 前列腺还具有保护生殖系统免遭细菌和其他病原微生物侵袭的局部免疫功能。有人主张在可能的情况下前列腺应尽量保留<sup>[3]</sup>。因此 BPH 的药物治疗显得非常重要。目前, 临床上用于治疗 BPH 的药物主要有: (1) 只针对某一特定靶点的合成药物, 如 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂、 $\alpha$ 1-受体拮抗剂等, 但由于 BPH 发病机制复杂, 治疗疗程一般较长, 这些药物在长期服用中引起的头痛和性功能障碍等不良反应令人关注<sup>[4,5]</sup>。(2) 天然产物制剂<sup>[6-9]</sup> (表 1), 由于其作用比较温和, 不良反应较小, 适合长期服用, 越来越受到 BPH 患者欢迎。治疗 BPH 的天然药物在美国一般作为非处方药上市, 每年销售额达数 10 亿美元。在很多欧洲国家和发展中国家是以处方药上市并被列为医保用药<sup>[10]</sup>。在国际市场上, 舍尼通、伯泌松、通尿灵占据了抗 BPH 天然药物市场的很大份额。通过查阅国内外治疗 BPH 天然药物的相关文献, 本文综述了治疗 BPH 天然药物在药效物质基础和作用机制, 以及临床应用方面的研究进展, 以期为研究和开发治疗良性前列腺增生的天然药物提供参考。

表 1 治疗良性前列腺增生的常用天然药物

Table 1 Common natural medicines used in treatment of BPH

天然药物	来源(俗名)	来源(学名)
舍尼通(Cernilton)	裸麦花粉	黑麦花粉 <i>Secale cereale</i>
伯泌松(Permixon)	锯叶棕果	蓝棕果 <i>Serenoa repens</i>
通尿灵(Tadenan)	非洲梅	非洲臀果木 <i>Pygeum africanum</i>
Harzol	南非星草	星草 <i>Hypoxis rooperi</i>
前列康普乐安(pulean)	油菜花粉	油菜花粉 <i>Brassica campestris</i>
提取物	南瓜子	西葫芦子 <i>Cucurbita pepo</i>
提取物	蕈刺荨麻	异柱荨麻 <i>Urtica dioica</i>
提取物	云杉	云杉( <i>Picea</i> )
提取物	松树花	松树花 <i>Pinus flower</i>
提取物	仙人掌花	仙人掌花 <i>Opuntia flower</i>
提取物	紫果挪威云杉花	紫锥花 <i>Echinacea purpurea</i>
提取物	角胡麻根	胡麻根 <i>Aletris farinosa</i>
提取物	杨木	白杨 <i>Populus tremula</i>

### 1 物质基础和作用机制

1.1 物质基础研究: 治疗 BPH 天然药物的化学成分非常复杂, 而且由于这些天然药物生产基地自然环境的不确定性以及各生产厂家生产工艺的差异性, 使得大部分即使是来源相同的天然药物疗效也不尽相同。目前的研究发现这些天然

药物治疗 BPH 的物质基础主要有脂肪酸、黄酮、甾体类、生物碱类化合物等(表 2)<sup>[9-13]</sup>。李永辉等<sup>[14,15]</sup>以抗炎和抗丙酸睾丸素诱导大鼠前列腺增生为药理筛选模型, 以阿司匹林、舍尼通和前列康为阳性对照, 以小鼠耳肿胀、大鼠足跖肿胀、腺脏器总质量、前列腺脏器指数和前列腺增生组织学变化, 筛选了青菜花粉的乙醇提取物、丙酮提取物、超临界二氧化碳流体萃取物的抗 BPH 活性, 结果发现青菜花粉的超临界提取物具有较强的抗 BPH 活性和 5 $\alpha$  还原酶、芳香化酶抑制活性。花粉超临界提取物中含有大量的脂肪酸类成分, 对其进行皂化、甲酯化后, 运用气相色谱法对青菜花粉超临界提取物的主成分棕榈酸和亚麻酸的量进行了测定, 运用聚类分析对不同花粉中的棕榈酸和亚麻酸抗前列腺增生的药效进行了相关性分析。结果显示青菜花粉超临界二氧化碳提取物中棕榈酸和亚麻酸的量与药效呈显著相关性 ( $P < 0.01$ ), 说明了花粉中长链脂肪酸棕榈酸和亚麻酸及其衍生物为主要药效物质。李坤<sup>[16]</sup>采用抗炎与抗 BPH 的整体动物药效筛选模型, 结合酶破壁、超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取、超声波提取、大孔树脂富集、膜分离等现代提取分离技术, 对油菜花粉进行了有效成分提取研究和药效筛选研究, 得到了两个活性部位, 其药效明显好于前列康和舍尼通制剂 ( $P < 0.05$ ), 剂量仅为舍尼通的 1/2, 前列康的 1/40。通过化学成分预试和 TLC、HPLC-DAD-ELSD、GC-MS 等分析手段, 明确了这两个活性部位主要为长链脂肪酸及其衍生物、黄酮和生物碱类化合物; 运用各种色谱和 GC-MS 分析等手段, 分离并鉴定了 20 多个化合物。

表 2 天然药物治疗良性前列腺增生的物质基础

Table 2 Material basis of natural medicines for treatment of BPH

天然药物	物质基础
花粉制剂	脂肪酸类、多酚及黄酮类、甾体类、生物碱类、多糖、矿物质、维生素等
锯叶棕果制剂	多酚及黄酮类、脂肪酸类及植物油类、萜类化合物、植物固醇类、植物雌激素等
非洲臀果木制剂	外源凝集素、脂肪酸及其酯类、多酚及黄酮类、甾醇类、多糖、氨基酸、多肽等

1.2 作用机制研究: 近年来不少研究者试图通过体外实验来阐明天然药物治疗 BPH 的机制, 通过这些研究提出了很多可能的机制(表 3)<sup>[17-22]</sup>, 如抗炎作用、5 $\alpha$  还原酶抑制作用、抑制生长因子作用等。

1.2.1 抗炎作用: 黄酮类化合物作为一种植物雌激素, 在花粉和锯叶棕果等植物中都存在, 这类化合物一般都具有较强的抑制环氧合酶的活性。研究发现伯泌松可以抑制磷脂酶 A2 的活性, 进而减少精氨酸的代谢和前列腺素 E2 的合成, 因此其抗炎作用的机制可能是通过调节前列腺素的合成来实现的。通尿灵和伯泌松可以通过嗜中性粒细胞来减少脂

表 3 天然药物治疗良性前列腺增生可能的作用机制

Table 3 Suggested mechanisms of natural medicines for treatment of BPH

编号	作用机制	编号	作用机制
1	5 $\alpha$ -还原酶抑制作用	2	芳香化酶抑制作用
3	抗雄性激素作用	4	保护逼尿肌功能的作用
5	维持逼尿肌顺应性作用	6	抑制生长因子作用
7	抗炎作用	8	减少性激素结合球蛋白作用
9	清除自由基作用	10	抗水肿作用
11	雌激素作用	12	改善胆固醇代谢作用
13	$\alpha$ -肾上腺素能受体阻断作用	14	改善脂质过氧化作用
15	抑制催乳素诱导的前列腺增生作用	16	保护膀胱功能作用
17	抑制前列腺特异性抗原分泌作用	18	收缩膀胱肌作用
19	松弛尿道平滑肌作用	20	调节内分泌分泌功能作用
21	调节免疫作用	22	安慰剂作用

氧合酶和白细胞三烯的产生<sup>[9]</sup>。

1.2.2 5 $\alpha$ -还原酶抑制作用:5 $\alpha$ -还原酶抑制作用被认为是天然药物治疗 BPH 的重要机制之一,人类前列腺中的 5 $\alpha$ -还原酶有 1 和 2 两个亚型,但主要以亚型 2 存在,其可以催化睾酮转化为二氢睾酮,而二氢睾酮在前列腺增生中发挥着重要作用,因此可以通过 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂来降低二氢睾酮水平达到减小前列腺体积的目的<sup>[23]</sup>。很多研究发现治疗 BPH 的天然药物可以非竞争性抑制 5 $\alpha$ -还原酶亚型 1 和 2。如研究发现伯泌松可以在以上表皮纤维细胞、转染的 sf9 昆虫细胞、DU145 癌细胞株、前列腺增生细胞等为实验模型时抑制 5 $\alpha$ -还原酶的活性;月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、油酸具有抑制离体的肥大前列腺组织中的 5 $\alpha$ -还原酶的活性,其中油酸和棕榈酸的抑制率达 95% 以上,月桂酸和肉豆蔻酸的抑制率也大于 55%,而舍尼通、伯泌松等这些治疗 BPH 的天然药物中这些脂肪酸化合物的量较高<sup>[11]</sup>。

1.2.3 生长因子抑制作用:治疗 BPH 的天然药物也被认为具有抑制生长因子作用,Yablonsky 等研究发现通尿灵和伯泌松具有抑制碱性纤维细胞生长因子(bFGF)、表皮生长因子(EGF)和催乳素(PRL)的作用,而这 3 种生长因子可以诱导人和老鼠的前列腺成纤维细胞增殖。此外,研究也发现服用通尿灵和伯泌松的 BPH 病人组织中 EGF 明显降低,在尿道周围组织中最为明显。

1.2.4 抑制前列腺特异性抗原分泌作用:Han 等<sup>[13]</sup>从前列康中的醋酸乙酯层应用生物活性追踪法分离到了十六烷酸 1-O- $\beta$ -D-果糖苷、9,12,15-十八烷三烯酸甘油酯、9,12,15-十八烷三烯酸 1-O- $\beta$ -D-果糖苷、山柰酚及其苷、三羟基二氢黄酮、四羟基黄酮、二羟基二氢黄酮,实验发现这些活性化合物能明显抑制前列腺癌 LNCaP 细胞前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)的分泌。前列腺疾病患者血清中 PSA 水平一般都高于正常值,如果患者经过治疗,血清中 PSA 水平下降,则可以初步认为治疗是有效的。这些化合物抑制 PSA 的分泌可能是通过其雌激素作用和抗雄性激素作用来实现的,而雄性激素可能是产生前列腺增生的一个重要因素,抗雄性激素药物也可用于治疗前列腺增生。

1.2.5 多靶点协同作用:李坤<sup>[16]</sup>运用体外 5 $\alpha$ -还原酶抑制

试验、 $\alpha_1$ -受体拮抗试验、芳香化酶抑制试验和抑制前列腺特异性抗原抑制试验,对从油菜花粉中提取得到 20 多个化合物进行了活性筛选,针对单一靶点,3 类成分中的大部分单体化合物生物活性低于化学药物,但这些化合物可以通过作用于不同的靶点发挥作用,如长链脂肪酸类化合物具有显著的 5 $\alpha$ -还原酶抑制活性,同时具有明显的芳香化酶抑制活性与  $\alpha_1$ -受体拮抗活性;生物碱类化合物具有明显的  $\alpha_1$ -受体拮抗活性,其中分离得到的神经酰胺类化合物是一类不同于油菜素内酯的新型植物生长素;黄酮类化合物不仅具有保护不稳定的不饱和长链脂肪酸及其衍生物的作用,本身具有显著的芳香化酶抑制活性与  $\alpha_1$ -受体拮抗活性,同时还可能通过作用于前列腺细胞生长环节,抑制前列腺细胞增殖,发挥抗 BPH 活性。长链脂肪酸及其衍生物可能是油菜花粉抗 BPH 的有效成分群中活性最强一类化合物,与动物整体实验结果相吻合。对靶点相互作用结果还表明,这 3 类成分之间具有协同作用。

虽然大量的实验研究提出了很多天然药物治疗 BPH 可能的机制,但由于这些研究中的剂量一般都高于临床中的实际剂量,而且多数实验是通过组织培养等来进行的,所以这些体外实验可能不能完全反映抗 BPH 天然药物在体内的效应,其具体的机制也还不确切。

治疗 BPH 的天然药物是一个复杂的体系,其多成分性和多组分性决定了其作用机制的多样性,这些药物在治疗 BPH 中,不同的组分、化学物质及其组合对不同的组织细胞、靶点通过不同的作用机制发挥不同的生物学效应,不同的组分及其作用机制间发挥协和作用和互补作用,通过多组分多机制治疗 BPH,这也是天然药物在治疗 BPH 的独特之处和优势所在。

## 2 目前主要治疗 BPH 的天然药物

2.1 花粉制剂:花粉是植物有性繁殖的雄性配子体,不仅含有丰富的营养成分,而且还含有许多与生命科学有关的药效成分。花粉用于治疗前列腺疾病的历史较长,早在 1960 年瑞典乌普萨拉大学医院报道一种花粉制剂用于治疗前列腺功能紊乱和前列腺炎有很高的治愈率。国内外几十年的临床实践均证实花粉及其制剂是治疗前列腺疾病的理想药物且无不良反应。花粉治疗 BPH 可能的药效物质基础和作用机制见表 2。目前我国市场上用于治疗 BPH 主要有前列康(普乐安)和舍尼通(普适泰)等。

2.1.1 前列康:前列康普乐安片是由浙江康恩贝药业研制,为浙江康恩贝药业的拳头产品。前列康由天然植物油花粉直接入药,是未经任何提取纯化的粗制剂。前列康上市 20 多年,不良反应报道少,仅有 4 例不良反应报道<sup>[24,25]</sup>。大量的临床研究表明<sup>[26-29]</sup>,前列康作为治疗前列腺增生性疾病的药物,疗效确切,能有效的缓解前列腺增生性疾病所引起的尿频、尿急、排尿困难,使患者的生活质量明显改善。符伟军等<sup>[26]</sup>将 BPH 患者 80 例前瞻性随机分为两组,治疗组 60 例,给予前列康 3 片,每天 3 次,口服;对照组 20 例,给予保列治 1 片,口服,1 日 1 次;疗程均为 90 d。观察治疗前后

BPH患者的国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量评分(QOL)、前列腺体积、残余尿量及最大尿流率( $Q_{max}$ )的改善情况。结果普乐安片治疗BPH安全有效,总有效率为93.3%。随访观察3月,能明显改善患者主客观症状。治疗组IPSS及QOL评分由治疗前平均 $14.4 \pm 3.8$ 和 $3.1 \pm 0.6$ 分别下降至 $10.0 \pm 2.7$ 和 $1.7 \pm 0.6$ ,最大尿流率由治疗前( $13.2 \pm 1.9$ ) mL/s增加至治疗后( $17.5 \pm 4.7$ ) mL/s,治疗前后比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前后残余尿量、前列腺体积及PSA变化比较无统计学意义,治疗组与对照组治疗效果比较差异无显著意义( $P > 0.05$ )。表明前列康治疗BPH疗效确切。

2.1.2 舍尼通:舍尼通普适泰片为瑞典 Pharmacia & Upjohn Allergon 公司研制的瑞典纯种裸麦花粉制剂,在中国由南京美瑞制药有限公司生产销售,每片有60 mg 裸麦花粉水提取物 P5 和 3 mg 裸麦花粉丙酮提取物 EA10。P5 中含有水溶性物质阿魏酰  $\gamma$ -丁二胺等,EA10 中含有脂溶性物质植物生长素和  $\beta$ -谷甾醇等。研究表明,P5 与 EA10 可以抑制环氧合酶和脂氧合酶活性,阻止白三烯和 PGE1 的合成,促进膀胱逼尿肌收缩与尿道平滑肌松弛。前者可以通过抗炎作用而有效地缓解局部疼痛不适,后者可以改善排尿症状。舍尼通在很多欧洲国家、韩国、日本以及中国等都是药品注册在市场上流通,在美国是以营养补充剂注册在市场上流通。国内外的临床研究均表明舍尼通在治疗 BPH 方面有一定的疗效<sup>[30~34]</sup>。Buck 等<sup>[35]</sup>采用多中心安慰剂双盲临床试验研究舍尼通治疗 BPH 的疗效,将 60 例 BPH 患者随机分为治疗组和安慰剂组,疗程为 6 个月,结果治疗组中 69% 的患者症状明显缓解,安慰剂组中 30% 患者症状明显缓解;通过 B 超检查,治疗组中患者的前列腺体积明显减小,但治疗组中治疗前后在尿流速率和排尿量方面无明显改善,通过这个多中心安慰剂双盲临床试验表明舍尼通在 BPH 的治疗中有一定的疗效,比较适合于轻度和中度的 BPH 患者的治疗。徐骏<sup>[36]</sup>研究了不同剂量舍尼通防治 BPH 疾病进程的疗效和安全性,其将国际前列腺症状评(IPSS)  $> 7$  的用舍尼通治疗的 BPH 患者 240 例分成两组,试验组 120 例为口服舍尼通 750 mg/次,2 次/d;对照组 120 例为口服舍尼通 375 mg/次,2 次/d,疗程均为 4 年,观察 2 组治疗前后 IPSS、前列腺体积、残余尿、 $Q_{max}$ 、PSA 的变化,以及尿潴留和接受外科治疗的发生率,结果试验组和对照组在 IPSS、前列腺体积、残余尿、 $Q_{max}$ 、PSA 的变化,以及尿潴留和接受外科治疗的发生率方面的差异均无统计学意义,而治疗 4 年后这些方面的差异均有统计学意义。结果表明用舍尼通治疗 BPH,可用较大剂量,并且可以长期服用,且无明显不良反应。

2.2 伯泌松:伯泌松为美洲棕榈果提取物,其主要成分为脂肪酸类、植物固醇类以及甾醇类化合物,《美国药典》规定锯叶棕提取物中脂肪酸的量应为 70.0%~95.0%,主要含癸酸、己酸、辛酸、亚油酸、亚麻酸、肉豆蔻酸、油酸、棕榈酸和硬脂酸;甾醇量应为 0.2%~0.5%,主要含胆固醇、油菜甾醇、豆甾醇、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾烷醇。当采用亲脂性方法提取时,

提取物中长链脂肪醇量应为 0.15%~0.35%,采用含水醇提取时,提取物中脂肪醇量应为 0.01%~0.15%,主要含二十四醇、二十六醇、二十八醇和三十烷醇。伯泌松在美国的年销售额达 2 亿多人民币。体外试验证明伯泌松能够抑制 I 型和 II 型  $5\alpha$ -还原酶,同时竞争性抑制双氢睾酮与前列腺细胞质中雄激素受体结合。动物试验和体外研究认为伯泌松还能抑制催乳素和生长因子以减少前列腺细胞增生。另外,伯泌松能够抑制磷脂酶 A2,减弱前列腺中炎症过程,减轻前列腺水肿。伯泌松轻度减少前列腺上皮增生,与其降低双氢睾酮水平有关,已由针刺活检人前列腺所证实。伯泌松与非那雄胺 1 项比较试验显示 6 个月时两者效果相当。伯泌松(320 mg)和非那雄胺(5 mg)降低 IPSS 得分,增加峰值尿流率 2.5 mL/s;非那雄胺可降低血清前列腺特异抗原水平,伯泌松则不能;伯泌松轻度降低前列腺体积,从  $47.3 \text{ cm}^3$  降到  $41.5 \text{ cm}^3$ ,而非那雄胺则从  $44.0 \text{ cm}^3$  降到  $36.7 \text{ cm}^3$ ;伯泌松耐受性较好,引起阳痿者(1.5%)也少于非那雄胺(2.8%)。Andrew<sup>[37]</sup>对伯泌松进行了详细的安全性评价,给予 225 名轻度和中度 BPH 患者伯泌松进行为期 1 年的治疗,在治疗期间收集患者各种不良反应信息,包括性功能、尿液和血液的实验室分析等。结果伯泌松治疗组和安慰剂组均未出现明显的不良反应,两者无明显差异,但伯泌松治疗组在总胆红素、钾素水平、糖尿病发病率这几个方面有所变化。张晓春<sup>[38]</sup>等观察了伯泌松治疗 BPH 的有效性与安全性,全国 45 家医院 529 例 BPH 病人口服伯泌松 3 个月,用量为 160 mg,每天 2 次。结果口服伯泌松 3 个月后,病人 IPSS 减少 37.5%,评分减少  $\geq 3$  分者占 89.6%;最大尿流率从( $11.1 \pm 7.8$ ) mL/s 增加到( $14.9 \pm 7.8$ ) mL/s,最大尿流率改善  $\geq 3$  mL/s 的病人占 56.5%;生活质量评分改善  $\geq 1$  分的人占 78.4%,前列腺体积平均减少 9.1%;性生活也有所改善,膀胱残余尿量减少 43.5%;耐受性良好,服药过程中无血压下降,表明伯泌松治疗 BPH 安全、有效。

2.3 通尿灵:通尿灵为法国利博福尼制药公司研制的蔷薇科非洲臀果木提取物,在欧洲国家已上市使用 20 多年。其主要成分为脂肪酸固醇类、脂肪醇、萜酸、三萜类、维生素 E 等物质。通尿灵在 BPH 的治疗中,具有多种药理性能,特别是可以抑制由碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)导致的前列腺组织中成纤维细胞增生。bFGF 是一种相对分子质量为  $1.76 \times 10^4$ ,拥有 155 个氨基酸的肽类,可与肝素结合,其与肝素结合的特性可能是 bFGF 在组织中的重要生化特性。bFGF 是纤维间质生长的刺激因子,是前列腺内的主要生长因子。它在前列腺内的浓度高于许多其他器官和组织内浓度的一倍,在增生前列腺组织内呈区域性分布,即尿道周围组织浓度高于远离尿道的区域。bFGF 具有促人类前列腺匀浆中几乎所有细胞的有丝分裂作用。由此,Lawson 提出关于 bFGF 在 BPH 发生过程中所起作用模式的假说,即排尿、射精或感染导致的尿道周围前列腺组织长期慢性微损伤,使尿道周围导管上皮细胞、基质细胞或基底膜释放 bFGF,增多的 bFGF 可通过自分泌作用使间质中的成纤维细

胞增殖,或通过旁分泌作用实现上皮细胞增生。此外,对于BPH所致的下尿路梗阻所引起的膀胱的变化,Buttayan等应用分子生物学方法,在兔的动物模型上测定了不同状态下膀胱bFGF的mRNA的表达情况,结果发现,在膀胱出口慢性不全梗阻时,膀胱bFGF增多。由此认为,增多的bFGF同时可以通过旁分泌或自分泌方式刺激浆膜及肌间的成纤维细胞增殖,最终导致膀胱壁不可逆性肥厚。所以bFGF通过两种途径促进前列腺膀胱的各种细胞,特别是成纤维细胞的增殖,导致BPH及膀胱壁增厚,引起各种排尿困难症状。通尿灵可抑制bFGF所致的成纤维细胞增殖,从而治疗与BPH有关的膀胱出口梗阻引起的排尿困难症状,并可改善由于膀胱出口梗阻引起的膀胱收缩机能障碍,使前列腺体积缩小,最大尿流率增加,使患者主客观症状改善,从而减轻患者症状,提高患者的生活质量<sup>[39]</sup>。

广州地区通尿灵临床疗效协作组选择经临床确诊的BPH患者59例,口服通尿灵50mg,每天2次,共8周。分别于用药前、治疗后4周及8周行IPSS评分、尿流率、残余尿量、PSA及前列腺体积等指标测定,同时对出现的不良反应进行记录。结果用药8周后IPSS平均降低6.23分,尿流率平均升高4.8mL/s,残余尿量平均减少21.79mL,PSA均降至正常,前列腺体积无明显变化。59例中仅1例出现轻微的消化道不适症状。表明通尿灵对改善BPH患者主观症状、客观体征和提高生活质量有明显效果,且不良反应少。通尿灵的临床研究资料<sup>[39~41]</sup>证实,通尿灵在BPH的治疗上是一种经得起安全性和有效性检验的药物。

2.4 中药复方制剂,前列腺增生按中医辨证为虚实夹杂,以温补肾阳,化痰散结为治疗原则。临床常用中成药有逍遥丸、补中益气丸、桂枝茯苓丸、金匱肾气丸、前列舒丸、泽桂癭爽等,根据不同症型选用不同药物。这些中药复方制剂对于缓解症状、延迟手术时间、减少尿潴留甚至缩小增生的前列腺腺体有一定作用,无明显不良反应。癭闭舒胶囊是纯中药制剂,由补骨脂、山慈菇、海金沙、金钱草、琥珀等天然药物组成,具有温肾化气、利水通淋、活血化痰、散结止痛等功能,临床研究证明癭闭舒对BPH的治疗有效安全,适合长期服用,其还可改善其他化学药物引起的直立性低血压的不良反应。

近年来,临床上推荐天然药物与合成药联合用药治疗BPH,主要有:天然药物与 $\alpha$ -受体阻断剂联合用药;天然药物与5 $\alpha$ -还原酶抑制剂联合用药;天然药物与抗生素等抗菌药联合用药。

### 3 结语与展望

目前在国际市场上,花粉制剂、伯泌松和通尿灵占据了抗BPH天然药物市场的绝大部分份额。研究人员在阐明这3种天然药物的药效物质基础、作用机制和临床疗效方面做了大量的工作,这3种天然药物共同的特点是:药效物质基础主要都为脂肪酸类、多酚及黄酮类、植物雌激素类以及甾体类化合物等;都是通过多组分、多机制治疗BPH;作用都比较温和而全面;治疗疗程一般都较长,都在3个月左右;大量的多中心安慰剂双盲临床试验研究均表明这3个天然药

物都是经得起安全性和有效性检验的药物;但都有剂量较大、疗程长、见效慢的缺点。由于这些天然药物有大量的临床研究证明其有效性和安全性,随着科学技术的进步和发展,可以利用现代的化学和生物方法,对这些天然药物进行二次开发;采用制药新技术、新工艺保留主要药效物质去除无效成分,明确活性部位或活性部位组合物,追踪活性成分,阐明药效物质基础和作用机制,进而确定指标成分,制定药效支撑的质量评价标准;选择合适的剂型,有望开发出剂量小、疗程短、见效快、不良反应小的抗BPH天然药物。

### 参考文献:

- [1] Edwards J L. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia [J]. *Am Fam Physician*, 2008, 77(10): 1403-1410.
- [2] Fourcade R O, Theret N, Taieb C. Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four European countries [J]. *BJU Int*, 2008, 101(9): 1111-1118.
- [3] Patel A K, Chapple C R. Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches [J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2008, 5(4): 211-219.
- [4] Schlenker B, Gratzke C, Weidlich P, et al. Benign prostatic hyperplasia: medical therapy [J]. *MMW Fortschr Med*, 2007, 149(33-34): 29-31.
- [5] Wallner L P, Clemens J Q, Sarma A V. Prevalence of and risk factors for prostatitis in African American men: the Flint Men's Health Study [J]. *Prostate*, 2009, 69(1): 24-32.
- [6] Suzuki M, Ito Y, Fujino T, et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(3): 227-281.
- [7] Madersbacher S, Berger I, Pohnholzer A, et al. Plant extracts: sense or nonsense? [J]. *Curr Opin Urol*, 2008, 18(1): 16-20.
- [8] Dedhia R C, Mc Vary K T. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urol*, 2008, 179(6): 2119-2125.
- [9] Romics I. Conservative treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. *Orv Hetil*, 2008, 149(40): 1875-1880.
- [10] Log T. *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008, 128(11): 1293-1294.
- [11] 杨必成, 杨义芳. 花粉治疗前列腺疾病的物质基础研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(1): 144-149.
- [12] Edgar A D, Levin R, Constantinou C E, et al. A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS [J]. *Neurourol Urodyn*, 2007, 26(4): 458-463.
- [13] Han H Y, Shan S, Zhang X, et al. Down-regulation of prostate specific antigen in LNCaP cells by flavonoids from the pollen of *Brassica napus* [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(5): 338-343.
- [14] 李永辉, 杨义芳, 孔德云, 等. 花粉超临界提取物中棕榈酸和亚麻酸的含量测定及药效相关性分析 [J]. *中国医药工业杂志*, 2008(11): 1740-1744.
- [15] 李永辉. 青菜花粉抗前列腺增生的药效物质基础研究 [J]. 上海: 上海医药工业研究院, 2009.
- [16] 李 坤. 油菜花粉抗良性前列腺增生的有效成分群及其作用机理研究 [D]. 上海: 上海医药工业研究院, 2008.
- [17] Sugaya K, Nishijima S, Tasaki S, et al. Mechanisms by which a phytotherapeutic drug influences bladder activity in rats [J]. *J Urol*, 2008, 179(2): 770-774.
- [18] 金莉莉, 李 坤, 杨义芳. 抗良性前列腺增生药物的作用靶点 [J]. *中国药理学杂志*, 2009, 49(3): 161-165.
- [19] Zhu Y S, Imperato-McGinley J L. 5 Alpha-reductase isozymes and androgen actions in the prostate [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155: 43-56.
- [20] Li Y H, Yang Y F, Li K, et al. 5 Alpha-reductase and aromatase inhibitory constituents from *Brassica rapa* L. pollen [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2009, 57(4): 401-404.
- [21] Yang N Y, Yang Y F, Li K, et al. Aromatase inhibitory fatty acid derivatives from the pollen of *Brassica campestris* L. var. *oleifera* DC. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(2):

- 132-137.
- [22] 李 坤, 杨义芳. 天然产物及其衍生物中的芳香化酶抑制剂 [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1417-1424.
- [23] 李永辉, 杨义芳, 孔德云. 植物中抑制 5 $\alpha$ -还原酶的活性成分研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37: 1740-1744.
- [24] 张俊忠. 普乐安片致肝损伤 [J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 144-146.
- [25] 程 绩, 刘 波, 高文兰. 前列腺致凝血功能障碍 1 例诊治分析 [J]. 重庆医学, 2008, 37(22): 2544-2545.
- [26] 符伟军, 何学西, 史立新. 普乐安片治疗良性前列腺增生症对比研究 [J]. 军医进修学院学报, 2008, 29(1): 6-10.
- [27] 晏学新, 王如伟. 前列腺牌普乐安片治疗良性前列腺增生症 50 例 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25(8): 765-769.
- [28] 杜小文, 张春霖. 前列腺普乐安片治疗良性前列腺增生的临床效果观察 [J]. 中国社区医师, 2007, 23(2): 30-31.
- [29] 祝匡善, 刘 明. 前列腺治疗良性前列腺增生症的药效分析 [J]. 中国社区医师, 2006, 22(1): 15-16.
- [30] Rugendorff E W. Results of treatment with pollen extract (Cernilton R N) in chronic prostatitis and prostatodynia [J]. *British J Urol*, 2008, 71(5): 376-381.
- [31] Shaplygin L V. Cernilton efficacy in prostatic adenoma and chronic prostatitis [J]. *Urologiya (Moscow)*, 2007, 39(3): 35-37.
- [32] Aslamazov E G. Cernilton in the treatment of prostatic adenoma and chronic prostatitis [J]. *Urologiya (Moscow)*, 2007, 39(5): 54-56.
- [33] 李 晔. 普适泰治疗前列腺痛的临床观察 [J]. 海南医学, 2007, 18(4): 98-102.
- [34] 阎家骏, 张关富, 潘建刚, 等. 前列腺与舍尼通治疗慢性前列腺炎的疗效比较 [J]. 医药导报, 2006, 25(3): 218-223.
- [35] Buck A C. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study [J]. *Br J Urol*, 2008, 71(4): 433-438.
- [36] 徐 骏, 钱伟庆, 宋建达. 比较不同剂量舍尼通在防止良性前列腺增生疾病进程中的作用 [J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(6): 335-340.
- [37] Andrew L. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract [J]. *Complement Ther Med*, 2008, 16: 147-154.
- [38] 张晓春, 那彦群, 韩文科, 等. 伯泌松治疗良性前列腺增生症(附 529 例报告) [J]. 中华泌尿外科杂志, 1999, 20(11): 673-676.
- [39] 刘树硕, 戴晓滨. 生长因子抑制剂一通尿灵治疗前列腺增生症 [J]. 中国全科医学杂志, 1999, 2(1): 31-35.
- [40] 赵 鼎, 高 新, 邱剑光, 等. 生长因子抑制剂(通尿灵)对前列腺增生症疗效观察 [J]. 广州医药, 1998, 29(1): 24-28.
- [41] 李贤初, 郭和清, 石孝民, 等. 通尿灵对 BPH 患者影像尿动力学的影响 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2001, 16(3): 107-110.

## 细菌内毒素定量检测方法在中药注射剂质量控制中的应用研究

马 莉<sup>1</sup>, 鄢 丹<sup>2</sup>, 曹俊岭<sup>3</sup>, 袁鹏飞<sup>1</sup>, 肖小河<sup>2\*</sup>

(1. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069; 2. 解放军第 302 医院全军中药研究所, 北京 100039;

3. 北京中医药大学东直门医院药学部, 北京 100700)

**摘 要:** 现有中药注射剂的质量监控模式是以终产品为研究对象的静态控制模式, 缺乏事前监控指标, 难以获得生产过程的有效控制手段和途径, 有待进一步完善。细菌内毒素定量检测方法作为快速、定量的热原控制手段, 可用于中药注射剂生产过程中内毒素的过程分析和动态监控, 实现中药注射剂的在线检测, 从而减少其不良反应。通过查阅文献, 对热原种类, 内毒素检测方法、原理及应用于中药注射剂的现状进行综述。

**关键词:** 中药注射剂; 质量控制; 内毒素定量检测; 动态浊度法

**中图分类号:** R286.01 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)12-2005-04

### Applying quantitative determination of endotoxin in quality control of Chinese materia medica injection

MA Li<sup>1</sup>, YAN Dan<sup>2</sup>, CAO Jun-ling<sup>3</sup>, YUAN Peng-fei<sup>1</sup>, XIAO Xiao-he<sup>2</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. PLA Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China; 3. Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Key words:** Chinese materia medica (CMM) injection; quality control; quantitative determination of endotoxin; kinetic turbidimetric assay

中药注射剂作为现代中药剂型的发展方向之一, 近年来不良反应频发, 其安全性受到质疑。引起不良反应的原因众

多, 过敏、热原反应(发热、大汗、寒战)是其临床不良反应的主要表现, 过敏原、不溶性微粒和热原是影响注射剂安全的

收稿日期: 2009-07-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30701091); “重大新药创制”科技重大专项(编号: 2009ZX09502-003); 2007 年国家公益性行业专项(编号: 200708006)

作者简介: 马 莉(1977—), 女, 四川崇州人, 博士, 讲师, 研究方向为中药质量控制, 中药炮制新工艺与新技术。

E-mail: maryty66@yahoo.com.cn

\* 通讯作者 肖小河 Tel: (010)66933323 E-mail: pharmacy302@126.com