

四氢小檗碱药理作用研究进展

季宇彬¹, 刘欣^{1,2}, 于蕾¹, 窦利民^{1,2}, 张小坡^{2*}

1. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 海南医学院药学院, 海南 海口 571199

摘要: 四氢小檗碱 (THB) 属于四氢异喹啉类生物碱, 来源于罂粟科植物延胡索的块根, 也可由小檗碱氢化合成。与小檗碱比较, THB 同样具有多种显著的生物活性。目前研究发现 THB 具有抗高血压、抗心律失常、抗纤维性颤动、抗急性心肌梗死及对缺血再灌注损伤的治疗及保护作用。也有报道称 THB 具有抗氧化、调节胃肠功能等作用。通过检索 Pubmed、CNKI 等数据库, 查阅国内外相关文献, 旨在对 THB 的药理作用进行归纳总结, 为 THB 的深入研究提供参考。

关键词: 四氢小檗碱; 抗高血压; 抗心律失常; 抗纤维性颤动; 抗急性心肌梗死; 缺血再灌注损伤; 抗氧化; 调节胃肠功能

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)24-5270-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.24.032

Research progress on pharmacological effects of tetrahydroberberine

Ji Yu-bin¹, Liu Xin^{1,2}, Yu Lei¹, Dou Li-min^{1,2}, Zhang Xiao-po²

1. Research Center for Life and Environmental Science, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. School of Pharmaceutical Science, Hainan Medical University, Haikou 571199, China

Abstract: Tetrahydroberberine (THB) belongs to the alkaloid of tetrahydroisoquinoline, which is derived from the roots of *Corydalis yanhusu* and can also be hydrogenated from berberine. THB has a variety of significant biological activities compared to berberine. It is reported that THB has the effects of anti-hypertension, anti-arrhythmia, anti-fibrillation and against acute myocardial infarction, and also can treat and protect the injury of ischemic and reperfusion. Moreover, other research has found its effects upon anti-oxidant and regulating the functions of gastrointestinal tract. By searching literature of domestic and foreign from Pubmed, CNKI and other databases, pharmacological activities of THB were summarized in this paper, in order to provide reference for the further study of THB.

Key words: tetrahydroberberine; antihypertension; anti-arrhythmia; antifibrillation; against acute myocardial infarction; injury of ischemic and reperfusion; anti-oxidant; regulating functions of gastrointestinal tract

随着生活水平的提高以及人口老龄化的加剧, 心脑血管疾病的发生成为威胁生命的第一大杀手, 因此对其起保护作用的药物成为大批科研人员的研究重点。与此同时, 帕金森病、血栓、胃肠功能障碍等疾病也影响着人们生活质量, 甚至危害生命健康。天然药物中蕴含着结构奇特、活性显著的化合物, 是新型药物发现的重要源头。随着现代科学的进步, 天然产物的提取分离及化学合成技术也随之得到提升。四氢小檗碱 (tetrahydroberberine, THB) 来源于罂粟科植物延胡索的块根, 属于四氢异喹啉类生物碱, 也可由小檗碱氢化而成, 具有多种生物活性^[1], 结构式见图 1。现已研究表明 THB 具有阻断 Ca^{2+} 通道、 β -肾上腺

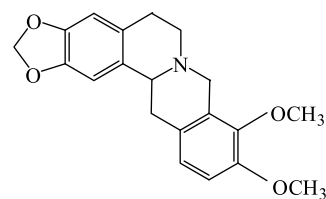


图 1 四氢小檗碱的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of tetrahydroberberine

素受体作用, 可用于治疗高血压和心律失常等疾病; 同时对急性心肌梗死、纤维性颤动及缺血再灌注损伤有良好的治疗及保护作用。此外, THB 可阻断与帕金森病发病相关的 ATP 敏感性 K^+ 通道, 预防神经元退

收稿日期: 2017-07-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760628, 81560696)

作者简介: 季宇彬 (1956—), 男, 黑龙江人, 博士生导师, 教授, 主要从事抗肿瘤药物研究。E-mail: liuxin07_70@163.com

*通信作者 张小坡 (1982—), 男, 河北人, 研究生导师, 教授, 主要从事南药黎药的研究与开发。E-mail: z_xp1412@163.com

化, 发挥治疗帕金森病作用; 对多巴胺 (DA) 受体表现出显著的阻滞作用, 从而发挥受体相关调控机制; 抑制血小板聚集, 表明其在抗血栓方面有重要作用; 具有一定的抗氧化作用, 并且已发现 THB 衍生物具有良好的抗炎活性, 有望成为抗炎药物^[2-4]。本文对国内外 THB 的药理作用研究进展进行归纳总结, 为 THB 的深入研究提供参考。

1 对神经的保护作用

THB 已经在生物化学和神经药理学研究中被证明是新一代的多巴胺 (DA) 拮抗剂^[5]。

金国章等^[6]利用放射免疫法测定大鼠纹状体内乙酰胆碱 (ACh) 量的变化, 并以此生化指标探索 THB 对 DA 受体的作用。结果显示 ip 100 mg/kg THB 可降低大鼠纹状体内 ACh 水平, 作用与典型的多巴胺受体阻滞剂氟哌啶醇 (5 mg/kg) 类似, 且二者均不能改变海马中 ACh 的量, 提示 THB 具有 DA 受体阻滞剂的作用特性。

Huang 等^[7]通过对大鼠黑质 DA 能神经元的实验验证 THB 的拮抗作用。大鼠 iv THB 可迅速且完全地逆转由 DA 激动剂阿扑吗啡 (APO) 引起的自发放电的抑制, 且呈剂量依赖性, 并使量效曲线右移。此外, THB 还可增加 DA 神经元的自发放电。以上结果不但支持 THB 是 DA 拮抗剂的结论, 而且还证明其阻断位点之一是 DA 自身受体 (D2 受体)。

蚯蚓背肌作为一种新模型, 可用于研究 γ -氨基丁酸 (GABA)、ACh、谷氨酸等神经递质的相互作用, 即对 ACh 和谷氨酸产生肌收缩反应, 对 GABA 则产生肌松弛反应, 且对 GABA 的效应具有显著特异性。汪晓立等^[8]通过该模型探索 THB 的中枢抑制作用与 GABA 受体功能的关系; 并应用生化药理方法减弱 GABA 功能而诱导惊厥模型, 进一步确定 THB 对 DA 受体的作用机制。结果证明 THB 的中枢抑制作用与 GABA 及 ACh 受体无关; 且 THB 对阻滞 GABA 生物合成的异烟肼 (INH) 和氨基硫脲 (TSC) 所引起的惊厥无效, 但能协同对阻滞 GABA-BZ 复合受体合成的印防己毒素 (PT) 和毕枯枯灵 (Bic) 所引起的惊厥有效, 这与 DA 受体阻滞剂氟哌啶醇 (HAL) 的作用相似。

Wu 等^[9-10]利用制霉菌素穿孔膜片钳法及电压钳全细胞记录法研究 THB 对 DA 诱导急性分离的海马 CA1 区单个锥体神经元的影响。保持电位 (VH) 为 -20 mV 时, DA 诱导效应包括瞬时外向电流、缓慢内向电流及二者共同作用。外向电流具有 (-83.5 ±

8.0) mV 的反转电位, 此值接近于 K^+ 平衡电位, 并且对 K^+ 通道阻断剂四乙胺 (TEA) 敏感, 提示 K^+ 参与该外向电流。THB 可逆性抑制 DA 诱导的这 3 种效应。THB 呈剂量依赖性抑制 DA 诱导的外向电流, IC_{50} 为 13 μ mol/L。THB 可抑制 DA 诱导的外向电流-效曲线值的升高, 提示其为非竞争性抑制。上述结果证实了 THB 可作为新型多巴胺拮抗剂的假设。此外, THB 可非竞争性抑制细胞中 DA 诱导的 K^+ 电流, 这意味着 THB 可能对中枢神经系统表现出其他药理作用。Wu 等^[11]继续利用全细胞穿孔膜片钳技术, 发现新型的 DA 受体拮抗剂 THB 不但抑制 DA 诱导的外向 K^+ 电流, 而且抑制 ACh、咖啡因或士的宁引起的外向电流。但 THB 不影响 GABA 或甘氨酸诱导的 Cl^- 电流或非 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (NMDA) 受体激动剂诱导的离子电流。正如预期的 K^+ 通道阻滞剂, THB 可引起向下电流偏转并伴随电导率减少。以上研究表明, THB 通过直接阻断细胞膜 K^+ 通道而发挥其对外向电流的抑制。

黑质致密部 (SNc) 中 ATP 敏感性钾通道 (K-ATP 通道) 可促进帕金森病的进展, 因此阻断 K-ATP 通道可以预防神经元退化。Wu 等^[12]研究发现, THB 可阻断急性分离的大鼠 SNc 中 DA 神经元的 K-ATP 通道。在电流钳模式下采用穿孔膜片钳技术, 通过持续灌注线粒体呼吸链复合物 I 的抑制剂鱼藤酮, 打开功能性 K-ATP 通道。而 THB 能可逆地阻断 K-ATP 通道开放, 且呈剂量依赖性, 这与经典的 K-ATP 通道阻滞剂 Tol 作用相似。与 THB 类似物相比, THB 表现出更强烈的阻断作用。另外, THB 单独暴露于神经元可增加动作电位的发生; 同时 THB 还可在多巴胺 D2 受体拮抗剂 (sulpiride) 存在情况下, 恢复鱼藤酮引起的细胞膜超极化, 表明 THB 通过阻断 K-ATP 通道而对 SNc 中 DA 神经元产生兴奋作用。可见, 对 SNc DA 神经元中 K-ATP 通道的阻断作用是 THB 的又一新作用机制, 可能有助于其在帕金森病的治疗中发挥神经保护作用。

许长庆等^[13-14]首先利用 3.3 μ mol/L β -淀粉样肽 (β -amyloid peptide, A β) 诱导离体海马培养神经元凋亡建立模型, 通过光镜、扫描电镜、透射电镜观察凋亡核或凋亡小体的出现、神经元胞体皱缩和起疱情况及凋亡细胞状态, 并利用流式细胞计数法计数凋亡细胞数量。结果表明, 3.3 μ mol/L A β 诱导海马神经元凋亡模型建立成功。而后进行了 THB 对 A β 诱导离体海马培养神经元凋亡及神经元细胞内

游离 Ca^{2+} 影响的研究。结果表明 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ THB 均可显著降低 $\text{A}\beta$ 诱导海马神经元凋亡数量, 并呈剂量依赖性, 随着药物浓度的增大, 减少凋亡细胞数量的作用越明显。与模型组比较, THB 能显著地提高神经元的存活数量且呈剂量依赖性; 蛋白激酶 C (PKC) 激动剂佛波酯 (PMA, 1 $\mu\text{mol/L}$) 也能降低 $\text{A}\beta$ 诱导离体海马培养神经元凋亡数量, PKC 拮抗剂 staurosporine (0.1 $\mu\text{mol/L}$) 则会加重神经元凋亡。提示 PKC 通路可能参与了 $\text{A}\beta$ 诱导海马培养神经元凋亡的过程。而后利用 Fura-2 技术测定急性分离的海马神经细胞内游离 Ca^{2+} 量的变化, 结果发现 $\text{A}\beta$ 可诱导细胞内 Ca^{2+} 量增高, 而预先用 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ THB 孵育 10 min, 均可明显降低 $\text{A}\beta$ 诱导细胞内 Ca^{2+} 量增高, 且呈剂量依赖性。因此, 推测 THB 对海马神经元的保护作用可能与降低细胞内 Ca^{2+} 的量有关。

抽动-秽语综合症的病理机制主要是与纹状体中 DA 能神经元功能亢进有关, 而 THB 发挥疗效与其阻滞 DA 受体密不可分。临床研究结果表明, 与现有疗法 (氟哌啶醇, HAL) 相比, 口服 THB (每次 1.5~2 mg/kg, 每天 2 次) 疗效显著, 且副作用小、药源广、成本低, 可充分发挥其临床应用价值^[15]。

2 心、脑血管保护作用

2.1 对缺血再灌注保护作用

2.1.1 对心肌缺血再灌注保护作用 Zhou 等^[16]研究了 THB 对心肌缺血再灌注的影响, 并与维拉帕米 (verapamil, Ver) 比较。THB 可降低大鼠结扎 4 h 的冠状动脉左前降支 (LAD) 梗死面积。利用 Langendorff 离体心脏灌流发现, 与 Ver 相似, THB (1、10 $\mu\text{mol/mL}$) 可显著降低再灌注期间室性心动过速 (VT) 和心室颤动 (VF) 的发生率。THB 可降低缺血再灌注心脏中丙二醛 (MDA) 的量及黄嘌呤氧化酶活性。结果表明 THB 可以保护心肌免受缺血及再灌注损伤。

Zhou 等^[17]随后通过差速离心法制备家兔心脏线粒体。研究发现 THB (10 $\mu\text{mol/mL}$) 可抑制异丙肾上腺素 (1 $\mu\text{mol/mL}$) 诱发的线粒体 ^{45}Ca 摄取, 且呈剂量依赖性。提示该抑制作用与 THB 保护心肌缺血再灌注线粒体作用密切相关。

2.1.2 对脑缺血再灌注的保护作用 徐庆祥等^[18]利用四动脉闭塞法致大鼠脑缺血再灌注模型, 研究 THB 对脑缺血再灌注损伤的保护作用。结果表明 10 mg/kg THB 虽未能在形态学上改善脑缺血再灌

注损伤, 但能明显改善皮层脑电, 降低脑组织中过氧化脂质 (LPO) 量, 提高脑组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 该作用与钙离子拮抗剂尼群地平作用相似。据此认为 THB 对脑缺血再灌注损伤有保护作用, 并推测此作用可能与其钙离子拮抗作用有关。

张群英等^[19]通过改良的四动脉结扎法制作大鼠全脑缺血再灌注损伤模型, 探讨了 THB 对脑组织中 SOD 活性和 MDA 量改变的影响, 并观察其对脑组织结构保护作用。结果表明, 缺血前后分次 ip THB (40、40、20 mg/kg) 能提高全脑缺血 30 min 再灌注 30 min 大鼠大脑皮质和海马 SOD 活性, 并降低 MDA 水平; 延长再灌注时间至 72 h, 大鼠大脑皮质、纹状体和海马神经元形态学受损较重, THB (ip, 40 mg/kg, 4 d) 有明显保护大脑皮质和纹状体神经元的作用, 但对海马组织无保护作用。因此, THB 对短暂全脑缺血损伤有一定的保护作用。

2.2 抗心律失常、抗高血压作用

李明亚等^[20]研究 THB 对离体兔主动脉环的作用及对豚鼠结肠带平滑肌细胞 ^{45}Ca 内流的影响, 并与钙通道阻滞剂 Ver 比较。结果表明 THB 对 KCl 和去甲肾上腺素 (NE) 所致兔主动脉环收缩呈非竞争性拮抗, 对 KCl 所致兔主动脉环收缩的拮抗作用强于 NE, 但作用都弱于 Ver; 且 THB 对 KCl 所致兔主动脉环收缩的松弛作用, 能被 20 mmol/L CaCl_2 所对抗, 表明 THB 与 Ver 作用相似, 对电压依赖性钙通道 (PDC) 有优先抑制作用。同时研究发现, THB 对豚鼠结肠带平滑肌基础 ^{45}Ca 内流无明显影响, 但能显著抑制 80 mmol/L KCl 所致的豚鼠结肠带平滑肌细胞的 ^{45}Ca 内流, 作用弱于 Ver, 提示 THB 可能具有 Ca^{2+} 拮抗作用。

濮家伉等^[21]通过离体豚鼠右心房探讨 THB 抗心律失常的作用机制。研究结果表明 THB 对豚鼠右心房呈浓度依赖性的负性变时作用; 拮抗高 Ca^{2+} 引起的正性变时作用, 并可减慢异丙肾上腺素 (ISO) 诱发的正性变时效应, 使量-效曲线非平行右移, 最大反应压低, 说明其具有抗 β 受体作用, 且表现为非竞争性拮抗, 提示可能与慢钙内流有关。

张群英等^[22]研究发现 iv THB 15 mg/kg 可显著预防氯仿-肾上腺素诱发的室性心律失常; iv THB 10 mg/kg 使麻醉家兔电致室颤阈值 (VFT) 提高; THB 30 $\mu\text{mol/L}$ 使离体豚鼠心房肌自律性降低, 呈负性肌力作用, 复极化 30% 的动作电位时程

(APD₃₀) 明显缩短, 复极化 90% 的动作电位时程 (APD₉₀) 无显著改变, 相对延长 III 相复极化期, 使 0 相最大除极速率 ($V_{\max}$) 减慢, 有效不应期 (ERP) /APD₉₀ 值稍增加。由此分析, THB 抗心律失常的机制可能与阻滞心肌细胞 Ca^{2+} 内流有关。THB 约 1/17 半数致死量 (LD₅₀) 的剂量兼具抗心律失常作用及中枢安定作用, 因而有望发展为安全、有效的抗心律失常新药。

Yang 等^[23]体外研究表明 THB 对大鼠主动脉具有松弛作用。THB 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 18.6 $\mu\text{mol/L}$, 并呈剂量依赖性抑制 KCl (100 mmol/L) 引起的收缩。THB 显著抑制了 160 mmol/L KCl 引起的 ^{45}Ca 内流。10 和 100 $\mu\text{mol/L}$ THB 的抑制率分别为 (36±9)% 和 (43±8)%。结果表明 THB 可抑制高浓度 KCl 诱导的大鼠主动脉收缩和 ^{45}Ca 跨膜流入, 作用效果约为 Ver 的 1/10, 提示 THB 对大鼠动脉具有相似的钙通道阻滞作用, 但弱于 Ver。

李新天等^[24]发现 THB 的作用与钙流入阻断有关。利用 Ca^{2+} 指示剂 Fura-2/AM 及 AR-CM-MIC 阳离子测定系统, 检测了分离的单个心肌细胞中 THB 对游离钙离子浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 的影响, 并与 Ver 进行比较。THB (10~100 $\mu\text{mol/L}$) 可轻度地增加静息态 Ca^{2+} 浓度, 且不被河豚毒素抑制。THB 抑制 KCl 引起的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高, IC₅₀ 值为 50.9 $\mu\text{mol/L}$ 。30 $\mu\text{mol/L}$ THB 也可抑制由细胞外高钙、NE 引起的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高, 但作用效果不及 Ver。然而对哇巴因诱导的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高并无显著影响。根据以上研究表明, THB 通过阻断电压依赖性钙通道抑制肌细胞中 $[\text{Ca}^{2+}]_i$, 作用机制与 Ver 相似, 但作用效果不及 Ver。

江明华等^[25]和王蕾等^[26]首先采用受体放射配基结合反应, 通过竞争 [^3H] 双氢烯丙洛尔 ([^3H] DHA) 特异性结合, 观察 THB 对 β 肾上腺素受体的作用, 发现 THB 对 β 受体有一定亲和力, 但作用效果弱于心得安; 而后通过 THB 对离体猪冠状动脉环 β 受体效应的结果表明, THB 使 NE 的量-效曲线右移, 其拮抗参数 PA₂ 值为 6.25±0.33, 而心得安的 PA₂ 值为 9.66±0.78, 证明 THB 具有与心得安类似的 β 受体拮抗作用。由于 β 受体拮抗剂可阻断 β 受体, 减慢心率, 降低心肌收缩性和心输出量, 减少冠状动脉流量及心肌耗氧量, 从而使血压下降, 因此推测 THB 发挥降压和抗心律失常的作用机制可能与 β 受体阻断作用有关。

2.3 抗急性心肌梗死作用

戴德哉等^[27]通过结扎大鼠左冠状动脉建立实验性心肌梗死模型, 利用 HE 染色法, 考察多个形态学相对指标, 并进行 2 种四氢小檗碱衍生物 (86017、85023) 抗心肌梗死的药效评价。研究发现二者 (ip, 8 mg/kg) 均能显著改善结扎左冠状动脉 96 h 后的大鼠急性心肌梗死病灶形态学的相对指标, 即显著缩小梗死区表面积指数及截面积指数, 减少梗死区边缘的白细胞浸润指数和梗死区心内膜长度指数, 增加室中隔心肌细胞核指数。提示二者均能缩小梗死区范围, 抑制室中隔代偿性肥厚, 但不可减轻梗死区病变程度。

Xuan 等^[28]同样利用实验性心肌梗死模型, 研究 THB 对其的保护作用。通过硝基蓝四唑组织化学染色方法计算心肌梗死面积 (MIS)。THB 可逐渐减少冠状动脉结扎 24 h 内 MIS 并且显著降低 4 h 内肌酸激酶 (CK) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的量。

2.4 抗纤维性颤动

Sun 等^[29]利用家兔、大鼠及豚鼠研究 THB 对电刺激和药物诱导的心室颤动 (VF)、单相动作电位 (MAP) 和触发活动的影响。iv THB (5、10、20 mg/kg) 可增加家兔 VF 阈值, 并可预防或终止 BaCl₂ 诱导的 VF。THB 可呈剂量依赖性抑制由脑脊膜注射乌头碱引起的大鼠中枢 VF, 而对 iv 哇巴因引起的豚鼠 VF 产生较小程度的抑制作用; MAP 复极化 90% 的时程 (MAPD₉₀) 明显延长, 而 MAP 复极化 20% 的时程 (MAPD₂₀) 和 0 相 $V_{\max}$ 略有缩短和降低。THB 使氯化铯 (CsCl) 产生的早期后去极化的振幅减弱, 但升高持续性室性心动过速的阈值。结果表明 THB 具有抗纤维性颤动作用, 这可能与其阻断钾、钙和钠电流有关。

2.5 抑制外周血管 DA

张炜芳等^[30]采用家兔离体血管环方法研究 THB 对外周血管 DA₁ 和 DA₂ 受体亚型的作用。结果表明 THB 对 DA₁ 受体激动剂 fenoldopam (FODA) 诱发的肾、肺和肠动脉的舒张效应以及 DA₂ 受体激动剂 propyl-butyl-dopamine (PBDA) 诱发的肠和股动脉舒张效应均有显著的浓度依赖性拮抗作用, 且其量效曲线非平行右移, 最大舒张反应 ($E_{\max}$) 降低, 均呈非竞争性拮抗; 对 DA₁ 与 DA₂ 受体的拮抗作用强度弱于 DA₁ 与 DA₂ 受体选择性阻滞剂 SCH 23390 和 domperidone 及 DA₁ 与 DA₂ 受体混合性阻滞剂 *l*-SPD; 同时发现 THB 对 ACh 诱发的肾、肺、

肠和股动脉舒张血管无抑制作用,提示 THB 相对特异作用于 DA 受体,具有对外周血管 DA₁ 和 DA₂ 受体的混合性阻滞剂作用特性。

2.6 对 α 受体的影响

韩邦媛等^[31]采用放射受体分析法及离体标本实验,观察 THB 对大鼠脑皮层 α -肾上腺素受体的作用。结果表明 THB 对 α_1 受体有中等强度的亲和力,对 α_2 受体无亲和力。

3 抗血小板凝集作用

Xuan 等^[32]研究发现,从延胡索提取得到的 THB 可抑制花生四烯酸(AA)、二磷酸腺苷钠盐(ADP)和胶原蛋白诱导的家兔血小板聚集,IC₅₀ 分别为 0.86、1.31 和 1.10 mmol/L。同时 THB 降低了 AA 诱导的家兔血小板血浆中血栓烷 B₂ (TXB₂) 生成。ip THB (30 mg/mL, 3 或 5 d) 可以抑制大鼠 ADP 诱导的血小板聚集,用药 1、3 或 5 d 可抑制 AA 诱导的血小板聚集。iv THB (15~30 mg/kg) 表现出抑制大鼠静脉血栓形成的作用。以上证明 THB 在体内外对血小板聚集均有抑制作用。

4 影响肝细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 表达

Wang 等^[33]利用实时聚合酶链反应(PCR)和蛋白质印迹法分析主要 P450 亚型的表达,并通过检测血清生化指标及组织病理学分析评估 THB 肝毒性。实时荧光定量 PCR 结果显示,THB 可促使 CYP1a2、CYP3a11 和 CYP2e1 mRNA 表达。而 Western blotting 结果证实,THB 可诱导小鼠肝脏中 CYP1A2、CYP3A 和 CYP2E1 蛋白表达。毒理学结果表明,ig THB (40 mg/kg) 可增加小鼠血清中天冬氨酸转氨酶、总胆红素及肝脏中 MDA 水平,并引起肝水肿。

5 抗氧化作用

Ubeda 等^[34]研究了一系列苄基异喹啉生物碱的抗氧化作用。其中 THB 可抑制 Fe²⁺/抗坏血酸、CCl₄/NADPH 或 Fe³⁺/ADP/NADPH 诱发的微粒体脂质过氧化发生,并呈剂量依赖性。THB 也可抑制硝基蓝四氮唑(NBT)还原。

6 增强胃肠运动功能

由于胃排空延迟和胃容纳舒张功能受损被认为是功能性消化不良(FD)的主要病理机制,因此促胃动力药和胃底松弛剂被认为是治疗 FD 的新方法。Lee 等^[35]从紫堇中分离得到 THB,发现其对多巴胺 D₂ 受体和 5-HT_{1A} 受体的亲和力在微摩尔范

围,对其他相关的 5-羟色胺受体如 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT₃ 及 5-HT₄ 具有中等至无亲和力。正常大鼠 po THB 不但可加速胃排空,且在剂量为 30 μ g/kg 时表现出最强的作用效果,而且还可恢复阿扑吗啡引起的胃排空延迟,这可能是由抗多巴胺作用介导的。肌电图结果表明,THB 可通过增强收缩力和缩短收缩间隔而提高上消化道的运动功能。此外,5-HT_{1A} 拮抗剂和一氧化氮合酶抑制剂均对 THB (10 μ g/kg) 引起的约束应激大鼠的压力-体积曲线升高产生抑制作用。比格犬 po THB 可引起其胃容量急剧增加。THB (30 μ g/kg) 可显著升高体积-时间曲线下面积,与胃底松弛剂舒马曲坦 (3 mg/kg) 作用效果相当。以上证明 THB 具有多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和 5-HT_{1A} 受体激动剂特性,是治疗 FD 的潜在药物。

7 结语

THB 对心脑血管、神经、胃肠道等方面的药理作用机制取得了一定的研究进展,表现出了良好的作用效果,成为新药的研究重点。但近几年,对该化合物的药理作用及更深入的分子作用机制研究处于停滞阶段,其安全性评价也亟待深入,从而在一定程度上影响其临床应用。因此,综合运用药理学、分子生物学等研究方法阐明 THB 药理作用及分子作用机制,并开展安全性评价和临床研究将具有重要的科学意义和应用前景。

参考文献

- [1] 许翔鸿,王峰涛,余国奠,等. 延胡索中生物碱成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 29-32.
- [2] 崔玉瑾,戴德哉. 异喹啉类化合物对心血管作用的研究现状 [J]. 药学进展, 2000, 24(6): 330-333.
- [3] Pingali S, Donahue J P, Payton-Stewart F. Tetrahydroberberine, a pharmacologically active naturally occurring alkaloid [J]. *Acta Crystallogr C Struct Chem*, 2015, 71(Pt 4): 262-265.
- [4] 洪 娟. 四氢小檗碱衍生物的合成与抗炎活性研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [5] Niwa M, Mibu H, Nozaki M, et al. Dopaminergic unique affinity of tetrahydroberberine and l-tetrahydroberberine-D-camphor sulfonate [J]. *Pharmacology*, 1991, 43(6): 329-336.
- [6] 金国章,汪晓立,许 建. 新多巴胺受体阻滞剂-四氢小檗碱对大鼠纹状体内乙酰胆碱含量的影响 [J]. 生理学报, 1983, 35(1): 112-115.
- [7] Huang K X, Jin G Z. The antagonistic effects of tetrahydropyprotoberberines on dopamine receptors:

- Electrophysiological studies [J]. *Sci China B*, 1992, 35(6): 688-696.
- [8] 汪晓立, 金国章, 周廷冲. 四氢小檗碱的中枢抑制作用与 GABA 受体无关 [J]. *生理学报*, 1994, 46(5): 505-508.
- [9] Wu J, Jin G Z. Tetrahydroberberine suppresses dopamine-induced potassium current in acutely dissociated CA1 pyramidal neurons from rat hippocampus [J]. *Neurosci Lett*, 1996, 207(3): 155-158.
- [10] Wu J, Jin G Z. Tetrahydroberberine inhibits acetylcholine-induced K^+ current in acutely dissociated rat hippocampal CA1 pyramidal neurons [J]. *Neurosci Lett*, 1997, 222(2): 115-118.
- [11] Wu J, Jin G Z. Tetrahydroberberine blocks membrane K^+ channels underlying its inhibition of intracellular message-mediated outward currents in acutely dissociated CA1 neurons from rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 1997, 775(1/2): 214-218.
- [12] Wu C, Yang K, Liu Q, *et al.* Tetrahydroberberine blocks ATP-sensitive potassium channels in dopamine neurons acutely-dissociated from rat substantia nigra pars compacta [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(7/8): 567-572.
- [13] 许长庆. 阿尔采末病神经元凋亡发生机制的研究及四氢小檗碱的抗凋亡作用 [J]. *生理科学进展*, 1999, 30(3): 224-226.
- [14] 许长庆, 吴琪, 钱采韵. 四氢小檗碱对 β -AP 诱导神经元凋亡的影响 [J]. *中国临床神经科学*, 2000, 8(1): 47-49.
- [15] 张新生, 章修华, 孔庆慧. 四氢小檗碱治疗抽动-秽语综合征的临床观察 [J]. *实用儿科杂志*, 1987, 2(2): 31-32.
- [16] Zhou J, Xuan B, Li D X. Effects of tetrahydroberberine on ischemic and reperfused myocardium in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1993, 14(2): 130-133.
- [17] Zhou J, Li D X. Effects of tetrahydroberberine on isoproterenol-stimulated mitochondrial ^{45}Ca uptake in rabbit myocardia [J]. *J Tongji Med Univ*, 1993, 13(4): 199-201.
- [18] 徐庆祥, 王幼林, 谢敏. 四氢小檗碱对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *药学进展*, 1998, 22(1): 46-49.
- [19] 张群英, 王红兰, 贺广远. 四氢小檗碱对大鼠全脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *南京铁道医学院学报*, 1996, 15(2): 76-79.
- [20] 李明亚, 李德兴. 四氢小檗碱对离体兔主动脉环的作用和离体豚鼠结肠带平滑肌 ^{45}Ca 内流的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1990, 4(3): 184-186.
- [21] 濮家伉, 张群英, 贺广远. 四氢小檗碱对离体豚鼠右心房的影 响 [J]. *中国药理学通报*, 1992, 8(6): 421.
- [22] 张群英, 贺广远. 四氢小檗碱抗心律失常作用及其机理探讨 [J]. *江苏医药*, 1993, 19(3): 138-140.
- [23] Yang S, Miao Y S, Han Q, *et al.* Effects of (-)-stepholidine and tetrahydroberberine on high potassium-evoked contraction and calcium influx in rat artery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1993, 14(3): 235-237.
- [24] 李新天, 王幼林, 王金啼, 等. 四氢原小檗碱类药物对培养大鼠单个心肌细胞内游离 Ca^{2+} 的影响 [J]. *药学报*, 1995, 30(8): 567-572.
- [25] 江明华, 王蕾, 杨申, 等. 四氢小檗碱对 β -肾上腺素受体的作用 (英文) [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1991, 5(4): 273-275.
- [26] 王蕾, 张敏, 臧东莲. 四氢小檗碱对 β 肾上腺素能受体的作用 [J]. *青岛医学院学报*, 1995, 31(3): 188-190.
- [27] 戴德哉, 荣沛, 沈微. 四氢小檗碱衍生物对大鼠急性心肌梗塞的疗效 [J]. *中国药科大学学报*, 1989, 20(5): 278-282.
- [28] Xuan B, Li D X, Wang W. Protective effects of tetrahydroprotoberberines on experimental myocardial infarction in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1992, 13(2): 167-171.
- [29] Sun A Y, Li D X. Antifibrillatory effect of tetrahydroberberine [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1993, 14(4): 301-305.
- [30] 张炜芳, 支建明, 郭薇, 等. 四氢小檗碱对外周血管多巴胺 DA1 和 DA2 受体亚型的作用 [J]. *中国中药杂志*, 2000, 25(8): 49-52.
- [31] 韩邦媛, 刘国卿, 赵守训. 小檗碱及四氢小檗碱对 α -受体的影响 [J]. *中国药科大学学报*, 1990, 21(5): 309-311.
- [32] Xuan B, Wang W, Li D X. Inhibitory effect of tetrahydroberberine on platelet aggregation and thrombosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1994, 15(2): 133-135.
- [33] Wang D, Wang K, Sui D, *et al.* Effects of tetrahydroberberine and tetrahydropalmatine on hepatic cytochrome P450 expression and their toxicity in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 268: 47-52.
- [34] Ubeda A, Montesinos C, Payá M, *et al.* Antioxidant action of benzyloquinoline alkaloids [J]. *Free Radic Res Commun*, 1993, 18(3): 167-175.
- [35] Lee T H, Kim K H, Lee S O, *et al.* Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from corydalis tuber, enhances gastrointestinal motor function [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(3): 917-924.