

青藤碱及其新剂型治疗类风湿性关节炎的研究进展

周莹莹^{1,3}, 刘宇灵², 林龙飞², 石国琳², 李慧^{2*}, 黄璐琦^{3*}

1. 江西中医药大学 院士工作站, 江西 南昌 330004

2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

3. 中国中医科学院 中药资源中心, 北京 100700

摘要: 类风湿性关节炎是一种长期性、顽固性、致残性的自身免疫性疾病。目前, 临床上治疗类风湿性关节炎的药物主要包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素、免疫调节剂等, 但长期使用易产生恶心、胃肠道不适、肝损伤等不良反应。青藤碱是源于青风藤中的一种有效成分, 具有镇痛、抗炎、抗菌、降血压等药理作用, 临床可用来治疗类风湿性关节炎等疾病。目前, 青藤碱尚存在半衰期短、生物利用度低、给药剂量大等不足之处, 青藤碱新剂型的开发有望为类风湿性关节炎的治疗提供新的思路。基于近年来青藤碱的研究进展, 对青藤碱治疗类风湿性关节炎的基本性质、临床应用、药理作用和新剂型研究进行了综述, 为青藤碱新剂型开发及临床应用提供参考。

关键词: 青藤碱; 类风湿关节炎; 临床应用; 新剂型; 镇痛; 抗炎; 抗菌; 降血压

中图分类号: R28; R283.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)24-7709-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.24.033

Research progress of sinomenine and its new formulations in treatment of rheumatoid arthritis

ZHOU Ying-ying^{1,3}, LIU Yu-ling², LIN Long-fei², SHI Guo-lin², LI Hui², HUANG Lu-qi³

1. Academician Workstation of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Rheumatoid arthritis is a kind of autoimmune disease with long-term, intractability and disability. At present, the clinical treatment of rheumatoid arthritis drugs mainly include non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, immunomodulators and so on. However, long-term use of these drugs is prone to nausea, gastrointestinal discomfort, liver injury and other adverse reactions. Sinomenine is an effective component from Qingfengteng (*Sinomenii Caulis*), which has analgesic, anti-inflammatory, antibacterial, antihypertensive and other pharmacological effects. Sinomenine can be used to treat rheumatoid arthritis and other diseases in clinic. At present, sinomenine still has some disadvantages, such as short half-life, low bioavailability and large dosage. The development of new dosage forms of sinomenine is expected to provide new ideas for the treatment of rheumatoid arthritis. In this paper, based on the research progress of sinomenine in recent years, the basic properties, clinical application, pharmacological effects and new dosage forms of sinomenine in the treatment of rheumatoid arthritis were reviewed, so as to provide reference for the development and clinical application of new dosage forms of sinomenine.

Key words: sinomenine; rheumatoid arthritis; clinical application; new dosage form; analgesic activity; anti-inflammation; antibacterial; antihypertensive activity

收稿日期: 2021-05-29

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目资助 (CI2021A04301), 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助 (ZZ13-035-08); 国家科技重大专项 (2019ZX09301160); 国家科技重大专项 (2019ZX09721001-005-002)

作者简介: 周莹莹 (1994—), 女, 硕士。E-mail: zhou1234y@163.com

*通信作者: 黄璐琦, 男, 中国工程院院士, 研究员, 研究方向为中药资源与分子生药学。Tel: (010)64014411-2955 E-mail: huangluqi01@126.com
李慧, 女, 博士生导师, 研究员, 研究方向为中药新剂型研究与新药开发。Tel: (010)64087670 E-mail: lihuiyiren@163.com

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性的疾病^[1], 主要病理表现为滑膜细胞异常增生和炎性细胞浸润, 严重者会导致滑膜增厚, 形成侵袭性血管翳, 引起软骨损伤和关节破坏^[2]。RA 全球发病率为 0.5%~1.0%, 30~50 岁为高发年龄段, 其中以女性居多, 约为男性发病率的 3 倍^[3]。如果不及时接受治疗, 关节软骨会受到侵蚀, 导致关节畸形甚至残疾, 严重影响生活质量。目前, 临床上治疗 RA 主要以非甾体类抗炎药、慢作用抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂等为主^[4]。然而, 长期使用这些药物将导致严重的不良反应, 例如胃肠道反应、致心血管病风险、肝肾功能不全等^[5]。中药治疗 RA 是目前临床应用的另一种有效选择, 《本草纲目》中记载青风藤为“风湿流注, 历节鹤膝, 麻痹瘙痒, 损伤疮肿”^[6]。青藤碱作为从青风藤中分离出的一种生物碱类化合物, 具有镇痛、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抑制移植排斥等药理作用^[7]。但青藤碱本身存在半衰期短、生物利用度低等缺点, 导致临床治疗时需长期服用, 剂量偏大。据报道, 一线治疗 RA 的甲氨蝶呤片每周仅服用 1 次, 1 次约 10 mg, 而青藤碱制剂每日服用量达到近 120 mg 以上^[8]。虽然甲氨蝶呤服用量较低, 但其长期服用易出现肝损伤等不良反应, 而青藤碱虽然服用量较高, 但其不良反应相对较小^[6,9]。新剂型用于延长药物半衰期、提高生物利用度等方面具有较好的应用前景, 因此, 通过开发青藤碱新剂型, 对提高青藤碱的生物利用度、减少临床用量具有重要意义, 这也将为 RA 的治疗提供新的思路。

本文从青藤碱的基本性质、临床应用、药理作用和新剂型研究等方面综述了青藤碱在治疗 RA 方面近年来的研究进展, 为今后青藤碱的新剂型开发及其临床应用提供参考。

1 青藤碱的基本性质

青藤碱, 首次由 Ishiwari 于 20 世纪 20 年代自青风藤中分离出的化合物^[10-12]。化学名为 (9 α ,13 α ,14 α)-7,8-二脱氢-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮, 属于吗啡烷类生物碱, 由氢化菲核与乙胺桥组成^[13], 结构见图 1。青藤碱为类白色或浅黄色结晶粉末, 分子式为 C₁₉H₂₃NO₄, 相对分子质量为 329.38, 熔点为 161 °C, 可溶于乙醇、丙酮、氯仿和稀碱, 微溶于水、乙醚和苯^[14]。青藤碱还属于高渗透性药物, 在大鼠各肠段均有较好的吸收^[15], 表观油水分配系数为 1.98^[16], 青藤碱可归属于生物

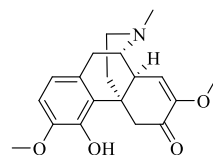


图 1 青藤碱的结构

Fig. 1 Structure of sinomenine

药剂学分类系统 II 类化合物^[17]。青藤碱在体内消除快^[18], 口服生物利用度低, 约为 30%^[19], 在一定程度上限制了其临床使用, 因此进行青藤碱的新剂型研究具有重要的科学意义。

2 青藤碱治疗 RA 的临床研究

目前使用的青藤碱相关制剂主要有盐酸青藤碱片、盐酸青藤碱肠溶片、盐酸青藤碱注射液、正清风痛宁片、正清风痛宁缓释片等, 均取得了良好的临床效果^[20-22]。正清风痛宁穴位注射治疗 RA 总有效率为 92.0%, 患者关节肿痛有好转^[23]。程玉莲^[24]将患者随机分为正清风痛宁片治疗组、甲氨蝶呤对照组, 比较 RA 治疗后患者晨僵时间、关节肿胀数和关节压痛数, 结果表明, 正清风痛宁片的疗效优于甲氨蝶呤, 且不良反应低。同时, 报道显示使用正清风痛宁治疗后, 患者晨僵、双手握力等方面均得到明显改善, 血沉、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白 G、A (immunoglobulin G、A, IgG、IgA) 均有所降低^[25-26]。

青藤碱与甲氨蝶呤、双氯芬酸钠、来氟米特、塞来昔布、硫酸羟氯喹、柳氮磺吡啶等联合用药发挥协同效应, 治疗 RA 效果显著^[27]。治疗后, 患者关节肿胀指数、关节压痛指数、关节功能指数及晨僵时间均明显降低, 各项指标均有所好转, 见表 1。

3 青藤碱治疗 RA 作用机制

3.1 减轻炎症反应

RA 的炎症反应与炎症细胞因子密切相关, RA 中抗炎症因子 (anti-inflammatory cytokines, AIC) 水平降低, 导致促炎症因子 (pro-inflammatory cytokines, PIC) 水平升高, 炎症反应加重, 可能为 RA 进展的重要原因之一^[40], AIC 对炎症起到抑制作用, PIC 可以促进滑膜细胞增殖、破骨细胞的活化^[41]。研究表明, 青藤碱能显著抑制大鼠佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 继发性病变, 使 AA 大鼠血清及关节浸液中 IL-1、TNF- α 促炎因子水平降低, IL-4、IL-10 抗炎因子水平升高^[42], 从而达到降低炎症反应的目的。赵静等^[43]进一步证明了青藤

表 1 青藤碱与其他药物联合用药临床研究

Table 1 Clinical study of combination of sinomenine and other drugs

编号	对照组		治疗组		干预时间	总有效率/% (对照组/治疗组)	检测指标及疗效	文献
	n/例	干预措施	n/例	干预措施				
1	34	甲氨蝶呤 (每次 7.5 mg, 1 次/周)	34	在对照组治疗的基 础上+青藤碱片 (每 次 60 mg, 1 次/d)	12 周	—	治疗后, 患者炎性指标血沉、CRP, 免疫学指标 RF、骨保护素、核因子-κB 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL) 均得到改善	28
2	45	甲氨蝶呤 (每次 10 mg, 1 次/周)	45	在对照组治疗的基 础上+青藤碱片 (每 次 40 mg, 3 次/d)	6 个月	—	治疗组在晨僵时间、血沉、CRP、RF 水平的改善方面亦优于对照组	29
3	66	甲氨蝶呤 (每周 10 mg) + (补充叶酸, 20 mg/周)	66	在对照组治疗的基础 上+正清风痛宁片 (每次 60 mg, 2 次/d)	3 个月	68.2/89.4	联合用药治疗后, 患者红细胞沉降率、RF、CRP 明显低于对照组 ($P < 0.05$)	30
4	48	甲氨蝶呤 (7.5~15 mg 每周 1 次) + 双氯芬 酸钠缓释胶囊 (每日 1 次 75 mg) + 叶酸 片 (服用甲氨蝶呤 2 d 后, 口服 10 mg, 每周 1 次)	48	在对照组治疗的基 础上+青藤碱 (每 次 20 mg, 3 次/d)	6 个月	79.17/93.70	治疗组晨僵持续时间、关节肿胀指数、 关节压痛指数、关节功能指数及健康 评价调查表 (health assessment questionnaire, HAQ) 评分改善明显 优于对照组 ($P < 0.05$), 不良反应发 生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)	31
5	44	甲氨蝶呤 (7.5~15 mg, 每周 1 次) + 双 氯芬酸钠缓释胶囊 (75 mg, 每 24 h 服用 1 次) + 用药 2 d 后 给予叶酸片 (10 mg)	44	在对照组治疗的基 础上+盐酸青藤碱 肠溶片 (20 mg, 每 8 h 服用 1 次)	6 个月	77.27/95.45	关节功能指数、HAQ 评分值、CRP 与血沉水平测得值均明显低于对照 组 ($P < 0.05$), 股骨骨密度及腰椎骨 密度水平测得值均明显高于对照组 ($P < 0.05$)	32
6	40	甲氨蝶呤 (每周 7.5 mg) + (每周补充叶 酸 5 mg) + 双氯芬酸 钠缓释片 (75 mg/d)	40	甲氨蝶呤 (每周 7.5 mg) + (补充叶酸 5 mg/周) + 正清风 痛宁缓释片 (每次 60 mg, 2 次/d)	12 周	80/100	治疗组与对照组治疗前后比较在关节 疼痛数、关节压痛数、关节肿胀数、 晨僵时间及血沉、CRP 均有显著差 异 ($P < 0.05$)	33
7	40	甲氨蝶呤 (每次 10~ 15 mg, 每周 1 次) + 柳氮磺氨吡啶 (小剂 量开始, 于 2~3 周 内加量至每次 0.75 g, 3 次/d)	40	在对照组治疗的基 础上+正清风痛宁 缓释片 (每次 60 mg, 2 次/d)	12 周	—	治疗组患者关节肿痛较快得到缓解; 治疗组的 ACR70 改善率明显优于对 照组	34
8	32	甲氨蝶呤 (每周 10~ 15 mg) + 柳氮磺胺 吡啶 (2 g/d)	32	益赛普 (25 mg, 皮 下注射, 2 次/周) + 正清风痛宁注射液 (2 mL, 肌肉注射, 1 次/d), 注射 15 d 后继续服用正清风 痛宁缓释片 (每次 60 mg, 3 次/d)	12 周	—	治疗组 HAQ、CRP、血沉均明显优于 对照组 ($P < 0.05$ 、0.01)	35

续表 1

编号	对照组		治疗组		干预时间	总有效率/% (对照组/治疗组)	检测指标及疗效	文献
	n/例	干预措施	n/例	干预措施				
9	35	甲氨蝶呤 (每次 10 mg, 1 次/周)+来氟米特片 (10 mg/d)	40	在对照组治疗的基礎上+正清风痛宁片 (每次 40 mg, 3 次/d)	—	—	治疗组治疗后血沉、CRP、RF 低于对照组 ($P<0.05$)	36
10	30	甲氨蝶呤 (每次 10 mg, 1 次/周)+塞来昔布 (每次 100 mg, 2 次/d)	38	在对照组治疗的基礎上+正清风痛宁片 (每次 3 片, 3 次/d)	12 周	63.30/86.83	治疗组临床症状评分、晨僵时间均显著小于对照组患者, 并且血沉、RF、CRP、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、白细胞介素 (interleukin, IL) -1、白细胞计数均优于对照组, 并且在治疗期间肝肾功能无明显变化	37
11	36	甲氨蝶呤片 (每次 10 mg, 1 次/周)+羟氯喹片 (每次 400 mg, 1 次/d)	36	在对照组治疗的基礎上+正清风痛宁缓释片 (每次 120 mg, 2 次/d)	20 d	77.78/98.44	治疗组关节肿痛数、关节压痛数、晨僵时间、握力数值均显著低于对照组, 且治疗组血沉、RF、CRP、抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, CCP) 数值均低于对照组 ($P<0.05$)	38
12	48	甲氨蝶呤 (每次 10 mg, 1 次/周)+美洛昔康 (每次 7.5 mg, 2 次/d)	48	在对照组治疗的基礎上+盐酸青藤碱肠溶片 (每次 60~80 mg, 3 次/d)	24 周	77.08/91.67	治疗后两组抗 CC 抗体、关节疼痛指数、晨僵持续时间均有所降低, 且治疗组低于对照组	22
13	40	柳氮磺吡啶	40	在对照组治疗的基礎上+正清风痛宁肠溶片 (每次 40 mg, 2 次/d)	2 个月	60.0/87.5	治疗组患者的尿酸、红细胞沉降率及白细胞计数均显著低于对照组 ($P<0.05$)	39

—文献中未提及
—not mentioned in the literature

碱可以通过调节 PIC 和 AIC 表达水平的平衡, 降低血清 CRP 水平, 进而改善 RA 关节损伤。研究发现, 在 RA 的发病过程中, 抑制 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) /髓样分化因子 88 (Myeloid differentiation factor 88, My D88) /核转录因子 κ B (nuclearfactor κ B, NF- κ B) 信号通路及 JAK 激酶 (janus kinase, JAK) /信号转导及转录激活蛋白 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 信号通路的激活也与 RA 炎症密切相关, 对该通路进行抑制, 将在 RA 治疗中起重要作用^[44]。实验表明, 青藤碱干预胶原诱导型 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠可以通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路, 减轻 CIA 小鼠关节肿胀、改善关节炎^[45]。青藤碱还可通过抑制 JAK2/STAT3 通路的信号转导, 降低 AA 大鼠血清 RF、CRP 水平, 同时抑制

炎症反应, 控制关节炎的发展, 发挥治疗 RA 的作用^[46]。

3.2 免疫抑制作用

RA 是一种慢性自身免疫性疾病, 有多种免疫细胞, 包括 T、B 淋巴细胞和树突状细胞等, 参与并介导 RA 的发病机制^[47]。在体内外给予青藤碱均能诱导小鼠脾淋巴细胞增殖, 抑制白细胞分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 4⁺细胞, 下调 CD4⁺/CD8⁺比值, 提示青藤碱对 T、B 细胞活化有抑制作用^[48]。此外, 另有研究表明, 青藤碱还可以显著降低 T 细胞内细胞因子 TNF- γ 和 TNF- α 的分子表达, 并呈剂量依赖性^[49]。辅助性 T 细胞 17 (helper T cells 17, Th17) 和调节性 T 细胞 (regulatory T-cell, Treg) 都是 T 细胞, 但两者在人体内两者的功能是互相拮抗的^[50]。Th17 与 Treg 的失衡是 RA 发病的

重要原因之一,因此通过抑制 Th17 细胞分化,增强 Treg 的活性,使体内 Th17/Treg 达到平衡,可实现治疗 RA 的目的^[51]。李凝等^[52]认为青藤碱可能通过降低致炎细胞 Th17、升高 Tregs 细胞的比例,而对 RA 起到治疗作用。同样, Tong 等^[53]发现青藤碱可以降低 CIA 大鼠血清中 IL-17 的水平,升高 IL-10 水平,同时降低 Th17 细胞百分率,增加 Treg 细胞的百分率,表明青藤碱能够通过调节 Th17/Treg 的平衡来缓解 RA。树突状细胞(dendritic cells, DC)作为已知最强的抗原呈递细胞,在淋巴细胞的活化和免疫调节方面有着重要作用,可以调节各种效应细胞的功能,并在调控免疫应答中发挥核心作用。研究发现,青藤碱以剂量依赖性的方式抑制 DC 分泌 IL-12;最终质量浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的青藤碱最能抑制 DC2.4 细胞的生物学活性,减少 DC 中炎症因子的分泌^[54]。青藤碱具有抑制 DC 刺激同种异体 T 细胞的能力,减少树突状细胞分泌 IL-12 和表面分子的表达,达到治疗 RA 的效果^[55]。青藤碱还能抑制树突状细胞转录因子- κB 的活性,阻断其分化成熟,阻止其在 RA 发病过程中的抗原呈递作用^[56]。

3.3 抑制滑膜增生

RA 的主要表现之一是滑膜细胞的过度增殖,进而导致滑膜增厚,血管翳形成,使骨关节遭到破坏,甚至丧失功能^[56]。因此,抑制滑膜细胞增殖,诱导滑膜细胞凋亡是治疗 RA 的重要方法之一。青藤碱通过上调 RA 成纤维样滑膜细胞中微小 RNA-23b-3p 及成纤维细胞生长因子 9 的表达,促进 RA-成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)凋亡^[57]。青藤碱还可通过影响 TLR 信号转导通路,抑制 RA-FLS 中 MyD88 和 TRAF-6 基因蛋白的表达,延缓 FLS 细胞的增殖^[58]。另一项研究发现,FLS 增殖与 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChR)、TLR2 和 TLR4 的表达有关,且青藤碱可抑制 FLS 增殖,下调 $\alpha 7$ nAChR、TLR2 和 TLR4 的表达^[59]。

3.4 减轻骨破坏

骨破坏在 RA 的发生和发展中占有重要地位,是 RA 患者关节畸形、僵直和功能障碍的主要原因之一^[60]。研究表明,核因子- κB 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κB , RANK)/核因子- κB 受体活化因子配基(receptor activator of nuclear factor- κB , RANKL)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)作为一组破骨细胞分化调节信号因子,在 RA 骨质

破坏过程中起关键作用^[61]。青藤碱可以通过刺激破骨细胞(osteoclast, OC)增加 OPG 的分泌,减少 RANKL 的分泌,促进成骨细胞分化和成熟,抑制骨破坏^[62]。同样,青藤碱也可通过作用于钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)/活化 T 细胞因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)信号通路来抑制 OC 的分化,从而改善骨破坏^[63]。在建立的 CIA 大鼠模型中,青藤碱通过影响 OPG 和 RANKL 的表达,提高外周血中 OPG/RANKL 比值,发挥骨保护作用^[64]。

4 青藤碱的新剂型研究

基于目前临床上以青藤碱制剂治疗 RA 效果显著,但其半衰期短,生物利用度低,临床用药剂量偏大^[65],而新技术、新方法的引入有望解决上述不足之处。近年来,研究者通过开展青藤碱脂质体、传递体、醇质体、传递醇质体、微乳、微球等新剂型的研究,以探索青藤碱新剂型在治疗 RA 方面的应用。

4.1 脂质体

脂质体具有类似细胞膜的双分子层结构,具有良好的生物相容性,有助于增强药物的吸收,改变药物在体内的分布,提高治疗效果,进而减少用药剂量^[66]。王岩等^[67]研究发现,以薄膜分散法、逆相蒸发法及注入法制备得到的脂质体包封率均较低,最高仅为 68.91%。而郑杭生等^[68]采用 pH 梯度主动载药法在脂质体内外水相形成梯度,使外水相的药物更多的进入内水相,可将脂质体的包封率提高至 99%以上^[67-68]。Shen 等^[69]采用 pH 梯度法制备了一种新型盐酸青藤碱热敏脂质体,经体内外研究表明,结合微波热疗时,使 Wistar RA 大鼠关节的肿胀程度减轻, TNF- α 、IL-1 β 水平得到降低且无细胞毒性。

4.2 传递体

传递体作为由磷脂、胆固醇和表面活性剂组成的第二代脂质体,其双分子层具有良好的变形性,可携带药物更快穿透微小的皮肤角质层孔道,提高药物的透皮效率。与水溶液相比,青藤碱传递体在经皮给药时,其皮肤累计透过量较青藤碱溶液显著提高,同时可升高血药浓度,增强镇痛效果^[70]。药效实验表明,乙醇注入法制备的盐酸青藤碱传递体能显著减轻 RA 大鼠关节肿胀程度,降低血清中 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,显著减轻炎症反应,有效改善踝关节病理组织形态^[71]。

4.3 醇质体

以色列科学家 Touitou 首次制备出一种含有

高浓度生物相容性醇（乙醇、丙二醇等）的柔性纳米脂质体——醇质体^[72-75]。盐酸青藤碱制成醇质体后，高浓度醇能增强其流动性，破坏角质层的结构，使药物更易于进入皮肤深层，提高其生物利用度^[75]。宋玲等^[76]通过对比研究发现，与普通凝胶相比青藤碱醇质体凝胶具有显著的抗炎镇痛效果，并且对皮肤无明显刺激性。

4.4 传递醇质体

传递醇质体是以传递体、醇质体为基础，结合了二者的优势开发而来一种新型载体，由于在囊泡中引入了特定种类的表面活性剂，能够显著提升透皮效率。以抗坏血酸修饰的盐酸青藤碱传递醇质体可以更好地富集于炎症部位，有效降低踝关节肿胀程度及其他相关炎症指标，进一步抑制了骨损伤^[74]。

4.5 微乳

微乳作为一种热力学、动力学稳定体系，作为药物载体时，主要用于增加难溶性药物溶解度、提高生物利用度^[77]。张先洲等^[78]以 Franz 扩散池考察青藤碱微乳的透皮行为，结果显示青藤碱微乳的透皮速率为 116.44 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ，大于青藤碱凝胶的透皮速率^[89.93 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$]，并且在处方中加入了促渗

剂能进一步提高青藤碱微乳的透皮吸收速率^[79]。相比于青藤碱微乳，青藤碱微乳水凝胶有较高的黏度，更适合经皮给药。实验表明，青藤碱微乳水凝胶能显著减轻 AA 大鼠足肿胀程度，降低多发性关节炎指数及血液中 TNF- α 、IL-1 和前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 的水平，对关节炎继发性炎症反应有良好的治疗效果^[80]。

4.6 微球

微球是药物分散于或被吸附于高分子聚合物基质中而形成的微小球实体，具有长效缓释，提高生物利用度的优点^[81]。采用明胶作为载体材料，以乳化-化学交联法制备盐酸青藤碱微球，体外释放实验表明，盐酸青藤碱微球在磷酸缓冲盐溶液中约 4.97 h 累积释放率为 50%，是原料药的 2.84 倍^[82]。郭军^[83-84]采用相同方法制得盐酸青藤碱微球，通过家兔体内药动学研究表明该微球具有显著的缓释作用，相对生物利用度为 89.91%，进一步通过局部组织刺激性实验证明了青藤碱微球良好的组织相容性，且长期用药不会造成关节组织损伤。

上述所涉及的载体材料及其体内药效学评价，见表 2。

表 2 青藤碱新剂型体内药效评价

Table 2 Pharmacodynamic evaluation of sinomenine *in vivo*

新剂型	载体材料	体内药效评价				文献
		动物模型	剂量	给药途径	药效	
脂质体	DPPC-SPC-胆固醇	Wistar 大鼠模型	20 mg/(kg·d)，共给药 2 周	注射给药	大鼠爪的厚度变小，关节炎评分下调，TNF- α 、IL-1 β 水平降低	69
传递体	VE-蛋黄卵磷脂-胆固醇-脱氧胆酸钠	牛 II 型胶原诱导 Wistar 大鼠 RA 模型	10 mg/(kg·d)，分 2 次给药，共给药 2 周	经皮给药	关节肿胀度减轻，血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平降低	71
传递醇质体	抗坏血酸棕榈酸酯-脱氧胆酸钠-大豆卵磷脂	完全弗氏佐剂诱导 AA 大鼠模型	0.2 mL/只，每天给药，连续 24 d	经皮给药	关节肿胀程度减轻，TNF- α 、IL-1、PGE ₂ 水平降低，骨损伤降低，比表面积下降	74
微乳	油酸-聚山梨酯 20	完全弗氏佐剂诱导 AA 大鼠模型	30 mg/(kg·d)，共给药 2 周	经皮给药	减轻关节炎足肿胀，TNF- α 、IL-1、PGE ₂ 水平降低	80

5 展望

RA 作为一种慢性、进行性免疫疾病，其显著特点是滑膜组织增生、关节破坏，临床症状表现为关节疼痛、肿胀以及功能下降。青藤碱具有抗炎、镇痛、免疫调节等多种药理作用，可以下调炎症因子表达，抑制免疫细胞活性，进而抑制滑膜增生，减轻骨破坏，起到治疗 RA 的效果。

目前，已获批的青藤碱制剂种类较少，仅有片剂、注射剂 2 类。据报道，青藤碱注射剂例如青藤碱注射液与双氯芬酸钠注射液同时使用，会导致 pH 值增加，产生白色沉淀物，进而影响用药安全^[85]。同时有研究发现，注射剂的处方中抗氧化剂亚硫酸钠与盐酸青藤碱易发生加成反应，生成杂质，随静脉注射进入体内，导致不良反应发生^[86]。今后需要注

意青藤碱注射剂的临床配伍使用, 对方进一步优化, 加强杂质限量分析, 降低不良反应的发生率。

近年来, 随着新剂型技术的发展, 青藤碱新剂型在治疗 RA 方面有一定的研究应用, 但相关研究仍尚且存在不足之处有待进一步研究, 如载药量较低、载体材料缺乏安全性验证、体内降解机制不明确。此外, 当前相关研究尚处于体外基础研究阶段, 以工艺考察与体外释药研究居多, 而对于药效、安全性的研究相对较少。因此, 有必要筛选安全稳定的载体材料、深入研究青藤碱的体内药效作用、利用新制剂技术提高青藤碱的生物利用度, 并发挥缓释作用, 进而减少服药次数, 最大程度发挥青藤碱治疗 RA 的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Liu W W, Qian X, Ji W, *et al.* Effects and safety of Sinomenine in treatment of rheumatoid arthritis contrast to methotrexate: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2016, 36(5): 564-577.

[2] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎 (2019-10-11) [J]. *世界中医药*, 2020, 15(20): 3160-3168.

[3] 许海艳, 况南珍, 张瑜娟, 等. 类风湿性关节炎治疗方法的研究进展 [J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2020, 60(5): 97-102.

[4] 池里群, 周彬, 高文远, 等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(15): 2851-2858.

[5] 池里群. 抗类风湿性关节炎药物不良反应的监测研究 [D]. 天津: 天津大学, 2016.

[6] 王玺, 张智勇, 仇萍, 等. 青风藤、青藤碱及其相关制剂的研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(2): 85-93.

[7] 秦峰, 蔡辉. 青藤碱药理作用研究进展 [J]. *现代中药研究与实践*, 2016, 30(4): 81-86.

[8] 张继兰. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(7): 110-111.

[9] 王静, 赵庆杰, 卓小斌, 等. 类风湿性关节炎的治疗药物研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(6): 485-490.

[10] 李修政, 赵庆杰, 董家潇, 等. 青藤碱结构改造的研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(3): 204-209, 214.

[11] 曹吉慧, 赵桂森, 冯延江. 青风藤的化学成分与药理作用 [J]. *国外医药: 植物药分册*, 2008, 23(2): 62-66.

[12] 惠文其, 王新晓, 王吉利, 等. 青风藤的天然成分、临床应用及不良反应研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(19): 2989-2993.

[13] 赵子剑. 青藤碱结构修饰研究进展 [J]. *怀化学院学报*, 2016, 35(11): 44-55.

[14] 王有志, 李春荣, 莫志贤. 青风藤化学成分与药理研究进展 [J]. *医药导报*, 2004, 23(3): 177-179.

[15] 李煦颖. 青藤碱的肠吸收特性及药动学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.

[16] 吕耿彬. 双藤微乳凝胶剂的研制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.

[17] Li Y, Sun S P, Chang Q, *et al.* A strategy for the improvement of the bioavailability and antiosteoporosis activity of BCS IV flavonoid glycosides through the formulation of their lipophilic aglycone into nanocrystals [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(7): 2534-2542.

[18] 凌家俊, 王岩, 谢波, 等. 利用血液微透析技术进行青藤碱的药动学研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2005, 22(5): 405-407.

[19] 陈万一, 周远大, 康纪平, 等. 青藤碱在 Beagle 犬体内的药动学和绝对生物利用度研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(4): 468-471.

[20] 朱士龙, 陈迪钊, 李勇, 等. 青藤碱最新研究进展 [J]. *吉首大学学报: 自然科学版*, 2011, 32(5): 95-100.

[21] 蔡颖, 邱赛红, 孙必强. 盐酸青藤碱治疗风湿类疾病研究概况 [J]. *中医药导报*, 2006, 12(12): 84-86.

[22] 柯淑芳, 石文利. 盐酸青藤碱肠溶片联合美洛昔康、甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎效果评价 [J]. *中外医学研究*, 2020, 18(11): 40-42.

[23] 王英, 臧艳红. 正清风痛宁穴位注射治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. *中国民间疗法*, 2018, 26(13): 114-115.

[24] 程玉莲. 正清风痛宁片治疗 80 例类风湿性关节炎临床疗效分析 [J]. *中国卫生产业*, 2013, 10(1): 83.

[25] 黄国栋, 李家邦, 黄媛华, 等. 青藤碱治疗类风湿关节炎 100 例临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2007, 16(4): 416-417, 421.

[26] 吴水平. 正清风痛宁治疗类风湿性关节炎风湿热痹证的临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.

[27] 戴璐, 宋欣丽, 王健. 青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者血清炎症因子的影响及治疗安全性分析 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(12): 1580-1583.

[28] 蔡强, 金书欣, 陈广洁, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿性关节炎的疗效及对患者 MMP-3、RANKL/OPG 表达的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(1): 36-41.

[29] 顾菲, 孙玥, 陈思文, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿性关节炎临床研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2014, 48(6): 58-60.

[30] 杨斌, 刘湘茹. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效 [J]. *中国药物经济学*, 2015, 10(5):

- 53-55.
- [31] 凌芸, 汪年松, 冯辉, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎骨破坏修复作用的临床研究 [J]. 世界临床药物, 2014, 35(5): 279-282.
- [32] 闫文涛, 陈孝永, 刘佳, 等. 青藤碱与甲氨蝶呤联用对类风湿关节炎患者骨破坏的临床疗效及其对关节功能和炎症指标水平的影响 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(4): 716-719.
- [33] 马海侠, 梁先红. 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(4): 112-114.
- [34] 林小军, 蔡小燕, 叶静华. 青藤碱治疗类风湿性关节炎临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(8): 52-54.
- [35] 黄浔芳, 刘炬, 李学勇. 益赛普联合正清风痛宁治疗类风湿关节炎32例临床观察 [J]. 中西医结合研究, 2011, 3(5): 244-245.
- [36] 张莉. 正清风痛宁降低类风湿关节炎患者病情活动性临床研究 [J]. 中外医疗, 2020, 39(4): 98-100.
- [37] 朱亚梅, 徐蕾. 正清风痛宁片结合甲氨蝶呤与非甾体类抗炎药治疗类风湿性关节炎临床疗效观察 [J]. 健康之路, 2017, 16(11): 54-55.
- [38] 张金龙, 何延智, 史思淑. 正清风痛宁联合云克及甲氨蝶呤和羟氯喹对类风湿性关节炎的临床疗效及对ESR、RF、CRP、CCP的影响 [J]. 中华灾害救援医学, 2019, 7(9): 504-507.
- [39] 张凤玉, 唐永梅. 正清风痛宁肠溶片治疗类风湿性关节炎的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(1): 169-172.
- [40] 李冰, 刘军, 肖瑜, 等. 抗炎症因子与类风湿性关节炎关系的研究进展 [J]. 天津医药, 2016, 44(8): 1053-1056.
- [41] 谢小倩, 王亚乐, 罗沙沙, 等. 类风湿性关节炎发病机制研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71): 109-111.
- [42] 杨德森, 刘芳, 曾繁典, 等. 青藤碱对佐剂性关节炎大鼠血清及关节液细胞因子的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2006, 23(4): 274-277.
- [43] 赵静, 刘伟伟, 李雪萍, 等. 青藤碱对佐剂诱导性关节炎模型大鼠炎症相关因子表达的影响 [J]. 重庆医学, 2018, 47(7): 879-882.
- [44] 徐文俊. 青藤碱对胶原诱导关节炎小鼠 IL-35 介导 JAK/STAT 信号通路的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [45] 姚茹冰, 张玉萍, 蔡辉. 青藤碱对胶原诱导性关节炎小鼠 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 通路的影响 [J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(5): 489-492.
- [46] 周磊, 温亮, 王志为, 等. 青藤碱联合环巴胺对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1306-1309.
- [47] 王云, 王礼文. 免疫细胞及细胞因子在类风湿性关节炎中的致病机制研究进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(4): 370-373.
- [48] 刘继红, 李卫东, 滕慧玲, 等. 青藤碱治疗类风湿性关节炎免疫作用和机制 [J]. 药学学报, 2005, 40(2): 127-131.
- [49] 李晓娟, 王培训, 刘良, 等. 青藤碱对 T 淋巴细胞活化及 TH1 类细胞内细胞因子表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2004, 20(4): 249-252, 258.
- [50] 马丽文, 于丹, 吴军凯, 等. 中药及有效成分治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 河北医药, 2020, 42(18): 2832-2836, 2841.
- [51] 杨金娜, 刘晓光, 李覃, 等. Th17/Treg 平衡在类风湿性关节炎中作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1045-1048.
- [52] 李凝, 邓筠, 周洁如, 等. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞比例的影响 [J]. 上海医学, 2013, 36(3): 254-258.
- [53] Tong B, Yu J T, Wang T, *et al.* Sinomenine suppresses collagen-induced arthritis by reciprocal modulation of regulatory T cells and Th17 cells in gut-associated lymphoid tissues [J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(1): 94-103.
- [54] 刘激激, 朱尧, 汪悦. 青藤碱生物碱的活性成分及药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1765-1769.
- [55] 赵毅, 余克强, 李娟. 青藤碱对类风湿关节炎病人树突状细胞免疫活性的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(20): 1543-1545.
- [56] 赵毅, 余克强, 李娟. 青藤碱对类风湿关节炎树突状细胞核转录因子- κ B 活性的影响 [J]. 广东医学, 2006, 27(1): 55-57.
- [57] 李嘉, 付婷婷, 张光峰, 等. 青藤碱通过 miR-23b-3p/FGF9 诱导人类类风湿关节炎成纤维细胞样滑膜细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(9): 1653-1660.
- [58] 张洪长, 刘明昕, 张莹, 等. 青藤碱对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 MyD88、TRAF-6 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(4): 485-489.
- [59] 彭冲, 易浪, 吕彦军, 等. 青藤碱对 FLS 增殖及 α 7nAChR、TLR2 和 TLR4 表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(4): 503-508.
- [60] 卜祥伟, 张红红, 张建萍, 等. 类风湿性关节炎的中医药研究进展 [J]. 环球中医药, 2019, 12(2): 297-303.
- [61] 王钢, 魏勇. 中药防治类风湿关节炎骨破坏的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 963-968.
- [62] 邹颀, 李浩, 尚江荫子, 等. 青藤碱对前成骨细胞增殖、分化的影响及可能的作用机制 [J]. 江西医药, 2018, 53(2): 119-121.
- [63] 张浩然, 吉金雨, 侯晓强, 等. 青藤碱抑制 CaN/NFAT

- 通路信号抑制 CIA 骨破坏的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12): 1447-1452.
- [64] 丁从珠, 姚瑶, 方芸, 等. 青藤碱对胶原诱导的关节炎大鼠血清 OPG/RANKL、IL-17 含量的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(4): 330-333.
- [65] 李乐, 张彩玲, 宋必卫. 青藤碱的药理研究与临床应用 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4): 310-313.
- [66] 孙慧萍, 张国喜, 程光, 等. 脂质体药物的制备方法及临床应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(10): 1160-1171.
- [67] 王岩, 周莉玲. 青藤碱脂质体的制备及稳定性研究 [J]. 中成药, 2005, 27(7): 757-760.
- [68] 郑杭生, 黄绳武, 李范珠, 等. 盐酸青藤碱脂质体的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2013, 44(4): 408-413.
- [69] Shen Q Y, Zhang X Z, Qi J, *et al.* Sinomenine hydrochloride loaded thermosensitive liposomes combined with microwave hyperthermia for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Int J Pharm*, 2020, 576: 119001.
- [70] 惠先, 徐坤, 豆婧婧, 等. 青藤碱传递体经皮给药的药动学和药效学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(5): 374-377.
- [71] 魏燕, 张永生, 郑杭生, 等. 盐酸青藤碱传递体的制备及其对大鼠类风湿性关节炎的药效评价 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4872-4879.
- [72] 刘园园, 郝谜谜, 王艳, 等. 醇质体在经皮给药系统中的应用研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(28): 4008-4011.
- [73] 阳天舒, 韩晓乐, 孙嘉彬, 等. 光甘草定醇质体制备及其生物活性评价 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4646-4653.
- [74] 宋辉. 基于抗坏血酸修饰的盐酸青藤碱传递醇质体的构建及经皮递送研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [75] 姜素芳, 胡姣艳, 何丽华. 盐酸青藤碱醇质体的制备及其体外经皮渗透研究 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1738-1741.
- [76] 宋玲, 张玲莉, 袁李芳. 盐酸青藤碱二元醇质体凝胶抗炎镇痛作用及皮肤刺激性研究 [J]. 广东药学院学报, 2013, 29(4): 403-406.
- [77] 张龙, 马卓. 微乳技术在现代中药制剂中的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 29-30,35.
- [78] 张先洲, 陈晓清, 祝红达, 等. 青藤碱微乳与凝胶的皮肤渗透性比较 [J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(6): 518-520.
- [79] 李熙, 刘玉亭, 吴淑梅, 等. 青藤碱微乳体外透皮特性的研究 [J]. 中成药, 2008, 30(8): 1119-1122.
- [80] Zhou Y J, Gui S Y, Wang J, *et al.* Therapeutic effects of sinomenine microemulsion- based hydrogel on adjuvant-induced arthritis in rats [J]. *J Pharm Drug Deliv Res*, 2012, doi: 10.4172/2325-9604.1000110.
- [81] 宋群亮, 张平. 中药微球制剂研究进展 [J]. 安徽医药, 2005, 9(2): 87-88.
- [82] 卿勇军, 刘文, 杜平, 等. 盐酸青藤碱微球制备工艺及体外性质研究 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(6): 34-38.
- [83] 郭军. 盐酸青藤碱关节腔注射微球的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [84] 郭军, 彭博, 佟佳伟, 等. 关节腔注射用青藤碱微球的制备及其性质考察 [J]. 中国药剂学杂志 (网络版), 2008, 6(5): 256-263.
- [85] 滕健, 许李, 王小伟, 等. 正清风痛宁注射液与 12 种药物配伍稳定性考察 [J]. 中医药导报, 2019, 25(15): 49-52.
- [86] 谢莹莹, 龙海燕, 彭念涔, 等. 正清风痛宁注射液中辅料亚硫酸氢钠的配伍合理性初探 [J]. 中国药师, 2017, 20(5): 940-943.

[责任编辑 王文倩]