

苦参碱及氧化苦参碱药理作用和制备方法研究进展

蒋合众

(西南交通大学药学院 四川峨眉山 614202)

关键词:苦参碱;氧化苦参碱;药理作用;制备方法;综述

中图分类号:R 285.6

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2007)01-0089-02

苦参是药用豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* Ait 的干燥根,性寒味苦,始载于我国最早的药学文献《神农本草经》。据《本草纲目》记载:苦参,苦,寒,无毒,具有清热解毒、祛风除湿、杀虫利尿等功效。随着分离提取技术的进步,发现在苦参、苦豆子、广豆根中存在同一类以苦参碱为代表的生物碱。苦参碱(matrine)和氧化苦参碱(oxyamatrine)化学分子式分别为 $C_{15}H_{24}N_2O$ 和 $C_{15}H_{24}N_2O_2$,分子量分别为 266 和 282,是苦参型生物碱的主要活性成分,二者在一定条件下可以转化,有多方面的药理作用和功效,如抗菌、抗炎、抗风湿、抗肿瘤、抗过敏、抗病毒、抗寄生虫、抗心律失常、消肿利尿、免疫及生物反应调节作用等^[12]。现将其药理作用和制备方法作一简要综述。

1 药理作用

1.1 抗炎作用 近年来研究发现苦参碱及氧化苦参碱均可调节小鼠及大鼠腹腔肥大细胞组织胺释放,两者可有效抑制 IgE 及其特异性抗原引起的肥大细胞释放组织胺、白三烯等介质,而对一些非特异性激活剂,如 PHA 等诱导的组织胺释放无影响。已有报道临床上可用于治疗荨麻疹、湿疹、急性肾炎、鼻炎及皮炎^[1]。

1.2 抗肝炎病毒及肝损伤作用 研究证实,苦参碱及氧化苦参碱具有抗乙型肝炎病毒和抗肝纤维化的双重作用,临床采用苦参碱或氧化苦参碱注射液治疗后获得满意疗效^[34]。苦参碱及氧化苦参碱不仅可抑制 HBV 病毒的复制,还对感染后免疫系统具有双向调节作用,从而减轻肝损伤程度。苦参碱及氧化苦参碱还对各种肝损伤有一定的保护作用,可用于肝功能损伤较重并伴有黄疸的患者,其对肝细胞的保护作用,表现在丙氨酸转氨酶降低,肝脏病理变化明显减轻,抑制巨噬细胞释放肿瘤坏死因子^[35]。此外,苦参碱及氧化苦参碱可阻断肝细胞的异常凋亡,对实验性小鼠肝衰竭具有保护作用。

1.3 抗纤维化作用 有研究表明,苦参碱及氧化苦参碱在抗肝纤维化、抗皮肤纤维化、抗肾小球硬化和肾间质纤维化等方面有较强活性^[6-9]。苦参碱及氧化苦参碱能抑制胶原活度度和防治肝纤维化,且在治疗慢性肝炎和肝纤维化等方面

察[J].四川中医,2003,21(6):43-44

得到了广泛的应用^[9-14]。

1.4 对免疫系统的调节作用 苦参碱及氧化苦参碱可表现出一定的免疫调节作用^[5]。氧化苦参碱可使低反应性的人扁桃体淋巴细胞增殖能力提高,对高反应性的人扁桃体淋巴细胞及正常小鼠脾细胞增殖则表现为抑制作用。由此说明,其对淋巴细胞增殖的影响和细胞状态密切相关。氧化苦参碱还可使淋巴细胞浆游离钙水平上升,其钙离子来源于细胞内储存钙的释放。

1.5 抗肿瘤作用 苦参碱和氧化苦参碱能有效地抑制肿瘤细胞的增殖与转移;同时促进肿瘤的凋亡并诱导分化,提高患者机体免疫力^[6]。这一研究结果提示苦参有可能在抗肿瘤机制中发挥独特效用,为中医药临床治疗肿瘤提供新的思路。

1.6 抗心律失常作用 苦参碱及氧化苦参碱对心脏具有负性频率、负性自律性和延长有效不应期作用,可以对抗乌头碱引起的心律失常,推测其为类抗心律失常药物^[7]。

1.7 抗寄生虫作用 苦参型生物总碱对阿米巴原虫、贾滴虫均有杀灭作用,但目前对其杀灭寄生虫的机理尚不明确^[18]。

此外,还关于氧化苦参碱具有镇静、催眠等中枢抑制作用和平喘、止痒、止泻作用以及影响细胞凋亡的报道^[19-21]。

2 苦参碱和氧化苦参碱的制备

周维仁等通过对江苏盱眙产苦参各部总生物碱含量测定结果的分析,发现在苦参植株中除常用的根部苦参总生物碱含量较高外,其叶、茎中也含有一定量的总生物碱,尤其是种子中总生物碱含量相当高^[22]。

2.1 苦参碱的制备方法

2.1.1 醇提法 张奎远等对苦参碱的提取工艺进行了研究,发现水提法过滤极为困难,且提取率低,而用 60%乙醇 6 倍量回流提取 3 次,每次 2h,苦参碱含量为 7.07mg/g^[23]。

2.1.2 离子交换法 高拴平等研究了离子交换法提取分离苦参碱的工艺和过程,结果发现采用此提取分离方法,苦参碱的产率高,结晶质量好^[24]。

2.1.3 合成法

诸平等对苦参碱的合成方法进行了研究,并

- [11]曾敬,王静,高学清.穿藤汤治疗类风湿性关节炎 82 例临床观察[J].四川中医,2004,22(6):34~35
- [12]史成和,关晓旭.和血蠲痹汤治疗类风湿性关节炎 90 例[J].陕西中医,2004,25(7):614~616
- [13]沈瑞子,邱仁斌,邓惠文.青风藤汤治疗类风湿性关节炎 45 例疗效观察[J].新中医,2004,36(9):26~27
- [14]马彬,张奉生.乳香追风汤治疗类风湿性关节炎 40 例[J].山东中医杂志,2004,23(6):337~338
- [15]白建兰,张殿玺,杨文玉.复方青麻胶囊治疗类风湿性关节炎 78 例[J].中国中西医结合杂志,2003,23(2):145~146
- [16]吴巍,孙西霞.关节舒康丹治疗类风湿性关节炎临床观察与分析[J].河南中医,2004,24(4):63~64

- [17] 庞学丰, 蒙宇华. 祛风除痹胶囊治疗类风湿关节炎 86 例[J]. 陕西中医, 2002, 23 (12): 1 073~1 074
- [18] 张洪强. 通心络胶囊治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察[J]. 吉林中医药, 2004, 24 (11): 11~13
- [19] 毕世庆, 杨全兴. 中药熏蒸治疗类风湿性关节炎 35 例疗效观察[J]. 遵义医学院学报, 2004, 27 (4): 365~366
- [20] 喻建平. 苍耳子外用治疗类风湿性关节炎 30 例疗效观察[J]. 江西中医药, 2005, 36 (2): 31
- [21] 张俊莉, 刘英纯. 脊里药针治疗类风湿性关节炎 108 例[J]. 陕西中医, 2004, 25 (1): 62~63
- [22] 李晋青. 温针治疗类风湿性关节炎 50 例[J]. 四川中医, 2003, 21 (9): 91

总结出了苦参碱及其衍生物的 4 种不同合成方法^[25]。

2.1.4 其他 也有使用氯仿+浓氨溶液提取法、水溶液提取法、水和甲醇(1:1)溶液的提取方法用于苦参碱制备的文献报道^[26]。

2.2 氧化苦参碱的制备方法

2.2.1 水提醇沉法 此法为中药制剂常用的方法，是制备氧化苦参碱较早使用的方法，效果一般。

2.2.2 微滤-大孔树脂法 高红宁等采用微滤-大孔树脂法精制苦参中氧化苦参碱，并与水提醇沉法进行了比较。试验结果显示经微滤-大孔树脂法处理后，氧化苦参碱保留率为 78.88%，醇沉法为 60.7%；微滤-大孔树脂法处理的固形物去除率为 38.95%，醇沉法为 34.88%，可见微滤-大孔树脂法较醇沉法能更有效地保留有效成分、去除杂质^[27]。

2.2.3 离子交换树脂法 崔九成等采用离子交换树脂法制备氧化苦参碱，其正交实验结果表明，氧化苦参碱最佳提取工艺组合为用 0.1%的稀盐酸渗漉，PH=12 氨水碱化，80%乙醇洗脱。此工艺经扩大量生产，氧化苦参碱的平均收率约 1%左右^[28]。也有人用聚苯乙烯磺酸型阳离子交换树脂分离法制备氧化苦参碱^[29]，得率为原药材的 1.8%。

2.2.4 超临界 CO₂ 流体萃取法 刘喆等采用超临界 CO₂ 流体萃取法提取苦豆子中的氧化苦参碱，以 0.1mL/L 的氨水作碱化剂，在 45℃、压力 42MPa 的条件下萃取 2h，并用高效液相色谱法对萃取液中的氧化苦参碱进行定量分析，结果表明该方法可靠，精密度高^[30]。

3 展望

苦参碱及氧化苦参碱有抗肝炎病毒、抗肿瘤等重要的药理活性，其提取制备方法简便，收率高，工业可行性好，对其进行全面系统的研究，有利于更好地开发和利用传统中草药苦参等，为临床提供一种安全、廉价的中药制剂。

参考文献

[1]王俊学,王国俊.苦参碱及氧化苦参碱的药理作用及临床应用[J].肝脏,2000,5(2): 116~117
[2] 梁玉刚. 苦参素的药理作用研究进展 [J]. 中国药房,2005,16(6): 465~466
[3]蔡雄,王国俊,瞿瑶,等.氧化苦参碱注射液对慢性乙型肝炎的疗效观察[J].第二军医大学学报,1997,18(1): 47~49
[4]周建芳.苦参素联合甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎 52 例[J].医药导报,2004,23(1): 36~40
[5]赵平,李捍卫,楼敏,等.拉米呋啶耐药的慢性乙肝患者联合干扰素或苦参素治疗疗效观察[J].中华实验和临床病毒学杂志,2004,18(1): 80~82
[6]康文臻,谢玉梅,聂青和,等.苦参素对实验性大鼠肝纤维化防治作用的研究[J].世界消化杂志,2003,11(2): 195~198
[7]刘爱平,庞晓英,顾艺难,等.苦参碱抗肝纤维化临床研究[J].中西医

结合肝病杂志,2001,11(2): 71~72
[8]余会元,郭祥惠,龚申杰,等.苦参素注射液联合促肝细胞生长素治疗慢性乙型重型肝炎的疗效 [J]. 现代实用医学,2001,13(9): 436~438
[9]朱梁,宋健,张兴荣,等.苦参素对成纤维细胞增殖、形态学及转化生长因子β 1 的影响[J].中国新药与临床杂志,2000,19(6): 461~463
[10]卢清,张清波,郭祥惠,等.氧化苦参碱对大鼠肝星状细胞增殖的影响[J].肝脏,2001,6(1): 17~18
[11]张峻岭,陈学荣,殷金珠.氧化苦参碱诱导角质形成细胞凋亡研究[J].中国皮肤性病杂志,2000,14(6): 367~368
[12]伍严安,高春芳,王皓,等.苦参碱抑制血小板衍生生长因子诱导的小鼠皮肤成纤维细胞增殖 [J]. 第二军医大学学报,2000,21(8): 724~726
[13]汤苏阳,蔡宝仁,黄高升,等.苦参碱对人增生瘢痕成纤维细胞合成胶原的影响[J].实用美容整形外科杂志,2001,12(6): 330~331
[14]金玉,张宏文.苦参碱及氧化苦参碱的抗纤维化作用研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2004,5(8): 493~494
[15]王会贤,章灵华,黄艺,等.氧化苦参碱对 LAK 细胞活性的影响[J].免疫学杂志,1994,10(1): 17~19
[16]王云,龙发.苦参抗肿瘤机制的研究进展[J].现代肿瘤医学,2005,13(2): 280~282
[17]张宝恒,王年生,李学军,等.苦参碱的抗心律失常作用[J].中国药理学报,1990,11(3): 253~257
[18]李丹,王平全,张楠森.苦参类生物碱的研究进展及临床应用[J].中草药,1996,27(5): 308
[19]蒋袁絮,余建强,彭建中.氧化苦参碱对小鼠的中枢抑制作用[J].宁夏医学院学报,2000,22(3): 157
[20]宫本朋美.苦参中的止痒成分[J].国外医学·中医中药分册,2004, 26(3): 186
[21]辛顺妹,马竹卿.苦参碱的止泻作用研究[J].中成药,1998,20(5): 30
[22]周维仁,李优琴,薛飞,等.苦参植株中总生物碱的分布及含量测定 [J].氨基酸和生物资源,2001,23(2): 57~58
[23]张奎远,余世春,谢冬梅.苦参提取工艺的优化选择[J].基层中药杂志,2002,16(1): 13~14
[24]高拴平,原春兰,官晓成,等.从苦参中提取苦参碱的研究[J].化学工业与工程,2001,18(6): 414~416
[25]诸平,张红.抗癌药物—苦参碱的合成方法[J].南阳师范学院学报,2003,2(3): 46~49
[26]马仁玲,周华红,于喜水,等.苦参药材提取方法的 LC/MS 研究[J].中成药,2003,25(10): 831~832
[27]高红宁,金万勤,郭立玮.微滤-大孔树脂法与醇沉法精制苦参中氧化苦参碱和苦参总黄酮的比较研究[J].广西中医学院学报,2003,6(3): 53~55
[28]崔九成.氧化苦参碱的提取分离工艺研究[J].陕西中医学院学报,2000,23(5): 51~52
[29]骆传环,黄荣清,舒融.氧化苦参碱的制备及抗放实验研究[J].中华放射医学与防护杂志,2003,23(4): 286
[30]刘喆,缪珊,王剑波,等.超临界 CO₂ 流体萃取苦豆子中氧化苦参碱及其含量测定[J].中国新医药,2004,3(1): 34~35

(收稿日期: 2006-04-17)

(上接第 79 页)Ab 对头孢哌酮/舒巴坦最为敏感(100%)，其次是左旋氧氟沙星(88.7%)、环丙沙星(87.1%)。耐药性较高的是头孢唑啉(93.5%)、头孢噻肟(80.6%)、头孢他啶(66.1%)，与其他报道基本相符^[2]，耐药率>30%的抗菌药物有 9 种，多重耐药严重。

根据鲍氏不动杆菌引起医院感染的特点，而 ICU 又往往是危重病人，常需气管切开、插管等侵入操作，故 ICU 需加强水、自身、医用器械和管路的清洗消毒，严格执行无菌操作，

控制外源性医院感染，同时合理使用抗菌药物，及早留取标本送检，为有效选用抗菌药物提供依据，以防止多重耐药株的播散，预防医院感染的发生。

参考文献

[1]郝邨生,胡文艺,李立当,等.下呼吸道感染中的不动杆菌感染[J].中华结核和呼吸杂志,1996,19(2): 97
[2]于秀娟,姚苹,孔庆莲.呼吸系统不动杆菌感染的多重耐药性与耐药基因的检测[J].中华医院感染学杂志,2004,14(4): 369~372