

小檗碱的抗病原生物作用研究进展

孙德好¹, 王彦², 卞俊¹, 许懿², 权华³, 姜远英² (1. 中国人民解放军第411医院, 上海 200081; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 3. 上海浦东新区药检所, 上海 201200)

摘要 小檗碱又名黄连素, 具有非常广泛的药理活性, 但其准确的作用靶点至今不清。本文主要综述其抗病毒作用、抗细菌作用、抗真菌作用及其作用的构效关系和分子机制, 对揭示生命现象的本质, 发现新药靶点具有重要意义, 也为小檗碱的结构优化改造和应用研究提供新的线索。

关键词 小檗碱; 抗病原生物; 药理作用

中图分类号: R978

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2008)05-0340-03

小檗碱(Berberine), 又名黄连素, 是中药黄连、黄柏根茎中的主要成分, 另在小檗科、罂粟科、芸香科、防己科、鼠李科等植物中也广泛存在。小檗碱属季铵型异喹啉类生物碱, 口服难吸收, 过去临床上主要用于治疗肠道感染和细菌性痢疾, 现在还发现小檗碱具有抗心律失常、扩张冠状血管、降血脂、降血糖、抗肿瘤和抗血小板聚集、抗骨质疏松、抗精神分裂等药理作用^[1]。小檗碱具有如此广泛的生物学活性, 但其主要作用靶点可能只是一个而且至今不清, 深入认识小檗碱的作用机制, 对揭示生物现象的本质, 发现新药靶点都具有重要意义。本文从最简单的病原生物入手, 综述小檗碱抗病原生物的作用及作用机制, 为小檗碱的结构优化改造和应用研究提供新的线索。

1 小檗碱的抗病毒作用

杨柳萌等^[2]研究了小檗碱、己基小檗碱(13-hexylberberine)、巴马汀(palmatine)和己基巴马汀(13-hexylpalmatine)4种小檗碱类化合物对HIV-1的作用, 发现小檗碱具有较强的体外抑制HIV-1重组逆转录酶活性, EC_{50} 为63.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 己基的引入导致小檗碱对HIV-1重组逆转录酶的抑制活性消失。巴马汀和己基巴马汀也得到类似的结果。小檗碱对HIV-1感染诱导C8166细胞形成合胞体的抑制作用呈现出量效关系, 其 EC_{50} 是6.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而己基小檗碱则具有较低的 EC_{50} , 数值是0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。结果提示, 13位引入己基后的己基小檗碱和己基巴马汀对重组HIV-1逆转录酶的抑制活性消失, 但对HIV-1感染细胞的保护作用增强, 同时也增加了细胞毒性作用, 说明小檗碱类化合物有非逆转

录酶抑制的抗病毒作用机制。另有综述^[1]提到, 小檗碱衍生物有抗单纯疱疹病毒的作用; 小檗碱能在病毒侵入宿主细胞后到病毒DNA复制前起作用, 抑制人巨细胞病毒的复制。

2 小檗碱的抗细菌作用

小檗碱常用于口服治疗轻度肠道细菌感染, 报道^[3]认为对革兰氏阴性杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌等有较强抗菌活性, 并且表现为低浓度抗菌, 高浓度杀菌。魏常志等^[4]研究发现, 小檗碱对常见致病菌的抗菌作用由强到弱依次为金黄色葡萄球菌、鲍氏志贺菌I型、福氏志贺菌II型、痢疾志贺菌I型、痢疾志贺菌II型, 而对宋氏志贺菌则没有抗菌效果。采用琼脂平板稀释法^[5]做药敏实验发现, 小檗碱对金黄色葡萄球菌的 MIC_{50} 是192 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对表皮葡萄球菌的 MIC_{50} 是96 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对伤寒沙门菌的 MIC_{50} 是24 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对福氏志贺菌的 MIC_{50} 是384 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、宋氏志贺菌等的 MIC_{50} 是2 048 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。小檗碱的体外抗菌作用总体说较弱, 与其较好的体内效果不相符, 提示小檗碱对人体可能有其他有利的作用。

在新近的论述^[6]中提到, 小檗碱对结核杆菌也有较好的抗菌活性, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的小檗碱对结核杆菌标准株作用24小时, 几乎能杀死所有结核菌; 同样条件下60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的小檗碱能杀死大部分结核杆菌; 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的小檗碱仅对结核杆菌的早期生长有弱的抑制作用。体内实验证实, 中药黄连对豚鼠实验性结核病有一定疗效, 为小檗碱的抗结核应用提供了实验依据。

吴静等^[7]采用液体倍比稀释法测定黄连和盐酸小檗碱对幽门螺杆菌的最低抑菌浓度(MIC), 发现黄连的70%酒精提取物为15.6 mg/mL , 盐酸小檗碱为25 mg/mL , 可见其体外抗幽门螺杆菌的作用

作者简介: 孙德好(1965-), 男, 硕士, 主治医师。

通讯作者: 姜远英. Tel: (021)25070371, E-mail: ljiangyy@smmu.edu.cn

也很弱。焦杰等^[8]将 60 例病人分为两组,一组用奥美拉唑、阿莫西林联合盐酸小檗碱治疗,另一组用奥美拉唑、阿莫西林联合克拉霉素治疗,连续治疗 14 d 后,两组的幽门螺杆菌根除率都达到 90% 以上,没有显著差异。说明联合用药时,小檗碱体内有良好的根除幽门螺杆菌作用。

分析其抗菌作用的构效关系^[1,3]发现,芳环 C 中带正电荷的季铵结构,9 位取代基亲脂性的增强,8、13 位上烷基链的增长,2、3 位上的亚甲二氧基以及 12 位的卤素取代均能增强小檗碱类化合物的抗菌活性。

3 小檗碱的抗真菌作用

小檗碱的抗真菌作用研究较少,徐薇^[9]等观察了小檗碱对皮肤癣菌的抑制作用,发现体外小檗碱对红色毛癣菌、须癣毛癣菌和絮状表皮癣菌的 MIC 值均为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$,对羊毛状小孢子菌的 MIC 值为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而对念珠菌属无明显的抑制作用。小檗碱外用对皮肤感染须癣毛癣菌的大鼠也有较好的治疗作用。Quan H 等^[10]采用平板法和微量液基稀释实验发现,小檗碱 1~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与氟康唑合用,对 40 株临床耐氟康唑的白念珠菌有很好的协同抗真菌作用,提示小檗碱虽然本身的抗真菌活性不强,但与唑类药物合用有很好的协同抗耐药真菌作用,有潜在的应用价值。

4 小檗碱的作用机制

小檗碱的药理作用非常广泛,但目前对其作用分子机制的认识还很肤浅。Kong W 等^[11]在研究小檗碱的降胆固醇作用机制时发现,小檗碱通过增强 LDL 受体 mRNA 的稳定性,增加 LDL 受体的表达,发挥降胆固醇作用。也有研究提示,小檗碱能抑制核转录因子 AP-1 或 NF- κB 的转录活性,从而调控基因的表达,产生药理活性。研究小檗碱的抗抑郁作用^[14]发现,小檗碱能影响 L 精氨酸-NO-cGMP 信号通路,进而升高脑组织中生物胺类物质的含量。杨箐等^[12]在综述小檗碱抗肿瘤作用机制时提到,小檗碱具有阻滞细胞周期、诱导细胞分化、抑制拓扑异构酶 I 活性、诱导细胞凋亡、降低线粒体膜电位等作用,在体内外都产生抗肿瘤作用。Lin JP 等^[13]发现,小檗碱体外能使人胃癌细胞(SNU-5)产生的活性氧增多,同时下调金属基质蛋白酶 1、2、9 的表达,产生抗癌作用。

在抗病原生物方面,尽管有人^[15]提到,小檗碱是金黄色葡萄球菌多药耐药泵底物,能影响细胞对药物的外转运功能,产生抗细菌作用。但我们研究

其抗耐药真菌的作用机制时发现,小檗碱不影响真菌细胞对若丹明 6G 的外转运功能,但能使白念珠菌细胞周期阻滞于 S 期,促进细胞内源性活性氧产生,干扰麦角甾醇的生物合成通路,下调多种外转运蛋白编码基因的表达(如 IPF3277、ACR1、JEN2、ZRT2、HGT17 等)。超微结构显示,小檗碱还能促使白念珠菌细胞内囊泡产生。上述机制研究仍未揭示小檗碱的作用靶点,但李波等^[1]在综述中提到,小檗碱的部分结构能嵌入到 DNA 双螺旋中,作用力以静电力为主,这种结合是否具有序列选择性尚存在争议。也有研究显示小檗碱与双链 DNA 只有微弱的亲和性,但小檗碱二聚体与 DNA 双链有更强的结合能力。

5 结语

小檗碱具有非常广泛的药理学活性,对机体能产生抗心律失常、扩张冠状血管、降血脂、降血糖、抗肿瘤和抗血小板聚集、抗骨质疏松、抗精神分裂等有益的作用,对多种病原生物还有良好的抗性,如虐原虫、真菌、细菌(包括结核杆菌、幽门螺杆菌等)、病毒等。目前已有许多关于小檗碱作用机制的研究,但其确切的作用靶点现在仍不清楚。深入研究小檗碱药理作用的构效关系,探索其作用的分子靶点,对揭示生命现象的本质,研发新的治疗药物都具有重要意义。

参考文献:

- [1] 李波,朱维良,陈凯先. 小檗碱及其衍生物的研究进展[J]. 药学报,2008,43(8):773.
- [2] 杨柳萌,王睿睿,李晶晶,等. 四个小檗碱类化合物的体外抗 HIV-1 活性[J]. 中国天然药物,2007,5(3):225.
- [3] 张韶湘,邹澄,赵庆,等. 小檗碱衍生物的合成及药理活性研究[J]. 中国民族民间医药杂志,2007,(86):167.
- [4] 魏长志,田素青. 治痢片体外抗菌实验[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(3):167.
- [5] 赵志刚,徐小军,庄洁,等. 盐酸小檗碱、鱼腥草素钠和大蒜素的体外抗菌活性[J]. 中国临床药理学杂志,2005,21(2):119.
- [6] 李艳,黎燕琼,关玉华,等. 小檗碱对结核病并糖尿病的作用[J]. 临床肺科杂志,2008,13(1):70.
- [7] 吴静,王克霞,李朝品,等. 黄连与盐酸小檗碱对幽门螺杆菌的体外抗菌活性[J]. 中药药理与临床,2006,22(2):37.
- [8] 焦杰. 奥美拉唑、阿莫西林、盐酸小檗碱联合应用根除幽门螺杆菌的临床观察[J]. 医学理论与实践,2007,26(6):684.
- [9] 徐薇,赵俊英,曹仁烈. 小檗碱抗皮肤癣菌作用的研究[J]. 中华皮肤科杂志,2000,33(5):346.
- [10] Quan H, Cao YY, Xu Z, et al. Potent in vitro synergism of fluconazole and berberine chloride against clinical isolates of candida albicans resistant to fluconazole[J]. Antimicrob Agents Che-

- mother. 2006, 50(3): 1096.
- [11] Kong W, Wei J, Abidi T, *et al.* Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins[J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1344.
- [12] 杨 箐, 林 箐. 小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(10): 881.
- [13] Lin JP, Yang JS, Wu CC, *et al.* Berberine induced down-regulation of matrix metalloproteinase-1, -2 and -9 in human gastric cancer cells (SNU-5) in vitro[J]. *In Vivo*, 2008, 22(2): 223.
- [14] Kulkarni SK, Dhir A. Possible involvement of L-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberine chloride[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 569(1-2): 77.
- [15] Stermitz FR, Lorenz P, Tawara JN, *et al.* Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydroripin, a multidrug pump inhibitor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(4): 1433.

收稿日期: 2008-08-28

· 药物不良反应 ·

葛根素致急性血管内溶血伴肝损害

李 蔚, 征 勤 (中国人民解放军第 105 医院, 安徽 合肥 230031)

中图分类号: R969.3

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2008)05-0342-02

1 临床资料

患者, 男, 66 岁。因阵发性心慌, 胸闷于 2006 年 5 月 10 日到我院。既往有冠心病史、右肾癌切除史。医嘱给予葛根素注射液 400 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, 1 次/d, 共 14 d。输液至第 8 d(5 月 17 日) 出现全身发冷、发热, 未经任何治疗后自行缓解, 第 9 d(5 月 18 日) 10 时 25 分患者输液约 50 min 再次出现全身发冷、出汗, 主诉全身不适, 即刻停止输液。查体: 体温 36.4 °C, 神清, 巩膜黄染, 呼吸 20 次/min, BP 109/65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, HP 92 次/min, 腹软, 无压痛, 四肢冰冷, 全身皮肤可见散在瘀斑, 未见出血点, 双下肢不肿。心电图示窦性心律, 完全左, 部分 ST-T 改变。给予吸氧, 扩血管, 抗凝, 扩冠等治疗。患者自述 18 日出现酱油样血尿。血常规示: WBC $21.4 \times 10^9/L$, GRAN 82.9%, RBC $2.78 \times 10^{12}/L$, HGB 93 g/L, HCT 26.7%; 血生化示: ALT 477 U/L, AST 640 U/L, TBA 31.3 $\mu\text{mol}/L$; 尿常规示: pH 8.0, GLU +4, PRO +2, BLD +3, URO +-, SG 1.020; 尿含铁血黄素试验(-), 网织红细胞计数 0.009。尿常规尿胆红素(-), 尿爱迪氏计数(12 h) RBC $4.5 \times 10^{12}/L$, WBC $13.3 \times 10^9/L$ 。请血液科会诊, 诊断为葛根素注射液所致急性血管内溶血伴肝损害。停用葛根素, 给予 5% 碳酸氢钠注射液 250 mL 静滴, 1 次/d, 连用二天; 地塞米松注射液 10 mg 静滴, 以后减至每

天 5 mg, 连用三天; 低分子右旋糖苷注射液 250 mL, 1 次/d, 静滴治疗。口服右旋糖酐铁片 75 mg, 3 次/d; 叶酸片 5 mg, 3 次/d; 维生素 B₁₂ 注射液 250 μg 肌注, 3 次/周。维生素 C 片, 维生素 B₆ 片, 葡醛内酯片等药物口服保护肝、肾功能。10 d 后(5 月 27 日) 患者自觉症状改善, 但仍感乏力, 全身皮肤肤色正常, 血生化示: ALT 82 U/L, AST 73 U/L, TBA 1.9 $\mu\text{mol}/L$; 尿色已清, 尿常规示: pH 5.5, GLU +4, PRO +2, BLD -, URO +-, SG 1.020, 血常规示: WBC $9.1 \times 10^9/L$, GRAN 60.5%, RBC $2.3 \times 10^{12}/L$, HGB 87 g/L, HCT 25.6%, Re T0.090, 抗菌素人球蛋白试验直接、间接均为阴性, 第 16 d 患者情况良好, 要求出院, 医嘱继续口服保肝药, 定期复查。

2 讨论

葛根素的化学名为 4,7-二羟基-8- β -D 葡萄糖异黄酮, 是临床常用的血管扩张药, 对冠状动脉和脑血管有扩张作用, 并有降低血管阻力, 增加冠脉血流及改善微循环的作用。药物在体内的分布以肝、肾、心脏及血浆中较高, 并可通过血脑屏障。近年来, 国内文献对葛根素在正常用法、用量范围内使用下而出现的发热(体温多骤然升高 38.8 ~ 40.6 °C)、皮疹、急性左心衰及过敏性休克等病例已见报道^[1]; 江乐盛^[2]、刘理燕^[3]还分别报道其致死的案例。急性血管内溶血是葛根素所致的严重不良反应, 也是导致肾损害的原因, 其不良反应与其个人体质有关, 属 II 型变态反应。

(下转第 393 页)