

[综述]

若干金不换生物碱抗药物依赖的药理研究进展

赵凤娟^{1*} 徐羽¹ 余东来¹ 张严^{**2}¹ (中央民族大学中国少数民族传统医学研究院, 北京, 100081)² (中央民族大学生命与环境科学学院, 北京, 100081)

金不换 (*Stephania delavayi diels*) 是一类具有相似块根的防己科千金藤属植物, 又名“地不容”、“山乌龟”、“地不荣”、“地芙蓉”、“一文钱”、“解毒子”等。其块根是一味中草药, 味苦, 性寒, 有小毒, 具有镇痛、清热解毒、截虐、散瘀消肿等功效^[1-2]。根据《中国植物志》记载, 我国千金藤属植物有 39 种和 1 个变种, 主要分布在长江流域及其以南各省区。在我国广西、云南及缅甸边界有大量金不换, 主要生长于向阳山坡、石缝、峭壁及溪边和灌木丛中, 产量大, 价格低廉, 是华南和西南地区的民间常用药。

20 世纪 70 年代以来, 国内外学者围绕金不换的化学成分和药理作用做了大量研究, 发现金不换富含大量生物碱, 且其中多种生物碱都有镇痛、镇静、消炎等作用, 具有较强的生物活性。为了对金不换的化学成分进行全面了解, 马养民^[3]将有生物活性的主要生物碱总结为原小檗碱型、阿朴菲型、原阿朴菲型、吗啡型、莲花氏烷型、苜蓿基异喹啉型和双苜蓿基异喹啉型等几大类。本文在前人研究的基础上, 综述金不换中具有抗药物依赖作用的生物碱有效成分的药理作用研究进展, 为进一步探究其微观精确结构, 从微观角度筛选金不换生物碱的活性构象和研究金不换抗药物依赖的作用机制提供理论依据。

此前, 金不换在戒毒领域已有一定的应用, 其在戒毒中治疗稽延性戒断综合征显示出较好的疗效。早在民国时期的中央药物研究所研究人员刘绍光等^[4]发现在戒断反应中, 成瘾者白细胞极度下降, 致使全身不适, 甚至休克, 而服用金不换后, 可使白细胞逐渐回升, 成瘾者稽延性戒断症状也随之消失; 同时, 用金不换戒毒可以有效防止吸毒者复吸。对金不换中有效成分之一左旋四氢巴马汀的最新研究发现, 其联合美沙酮治疗海洛因依赖时, 具有疗效好, 控制症状快的优点, 并且不造成新的药物成瘾^[5]; 还能显著改善海洛因成瘾者的戒断综合征, 降低成瘾

者对毒品的渴求; 追踪观察发现左旋四氢巴马汀能提高海洛因成瘾者的成功脱毒率, 显示具有抗复吸作用^[6]。

1 金不换中具有抗药物依赖作用的主要生物碱类型

1.1 原小檗碱型 (protuberberine) 生物碱

金不换中的原小檗碱型生物碱具有较强的镇静、镇痛作用, 包含 20 几种成分, 如左旋四氢巴马汀、二氢巴马汀、千金藤定碱、紫堇单酚碱、药根碱、千金藤宁碱等, 其中含量较高, 代表性较强的有左旋四氢巴马汀 (L - tetrahydropa matine, L - THP) 和千金藤定碱 (stepholidine, SPD)。

1.2 左旋四氢巴马汀 (L - THP)

L - THP 又称颅痛定、罗通定, 已作为镇痛和镇静安定药物应用于临床, 是脑内多巴胺 (DA) 受体阻滞剂。其镇痛作用较哌替啶弱, 但较一般解热镇痛药强, 对慢性持续性疼痛效果较好。此外, 尚有明显的镇静催眠、降压、抗心律失常及镇咳作用。优点是毒性低, 安全性大, 无成瘾性。研究表明^[7], L - THP 进入中枢后, 优先阻滞脑内 DA 受体最丰富的脑区, 如纹状体、伏隔核、前额叶大脑皮层的 D₂ 受体亚型, 然后通过这些神经核与下丘脑弓状核发生神经连接, 由此与内啡肽中央导水管灰质内源性抗痛系统相联系, 加强脑干部位的抗痛功能, 并抑制脊髓背角水平的致痛信息进入脑内, 增强阿片肽的功能, 最终达到镇痛目的。

2 L - THP 在抗成瘾性药物依赖领域的主要应用研究

2.1 L - THP 对成瘾药物引起戒断症状的影响

刘艳丽等^[8]研究表明, L - THP 能显著抑制羟考酮依赖小鼠体重的降低和跳跃行为, 抑制大鼠戒断症状的发生, 且作用强度呈剂量相关性, 同时对羟考酮引起的小鼠行为敏感化的形成和表达亦有抑制作用。杨征等^[9]用 L - THP 和含四氢小檗碱同类药物 (THPB) 的中药进行临床预实验和动物实验均显

* E - mail: zhaofj2007@sina.com

** E - mail: zhangyan2241@yahoo.cn

示,不仅可明显降低吗啡依赖大鼠的位置偏爱、行为敏化和毒品需求阈值,而且连续给药可抑制吗啡依赖大鼠自身给药和环境诱发的复吸行为,对缓解阿片类依赖者稽延性戒断综合征和减少心理渴求有效。

2.2 L-THP对药物辨别行为及条件性位置偏爱(CPP)的影响

王燕波等^[10]发现 L-THP能阻断吗啡的辨别效应,且阻断作用与剂量相关。罗静瑜等^[11]研究不同剂量的 L-THP对可卡因引起的条件性位置偏爱的影响及自身是否引起 CPP实验,结果表明,不同剂量的 L-THP可不同程度地降低可卡因诱导的 CPP效应的表达,效果显著而稳定,且 L-THP自身不能诱导大鼠形成 CPP。L-THP还能抑制吗啡的奖赏效应,降低吗啡诱导的 CPP表达,并能加速吗啡诱导的 CPP消退^[12]。此外,评价 L-THP对羟考酮依赖大鼠的 CPP行为实验研究表明^[13],L-THP能影响大鼠脑内伏核和海马细胞内的 CREP(cAMP反应序列结合蛋白)及 ERK(细胞外信号调节激酶)的磷酸化,从而抑制羟考酮诱导的 CPP行为,减弱羟考酮依赖个体的心理依赖。

2.3 L-THP缓解吗啡戒断症状的机制研究

L-THP能引起基因表达改变,调控 DA系统功能,显著逆转吗啡依赖后 TM免疫阳性神经元水平升高和多巴胺 D1R mRNA、D2R mRNA 基因表达功能下调,提示 L-THP可能通过作用于中脑边缘 DA系统,调整脑内 DA神经系统功能而影响稽延性戒断症状及复吸行为^[9]。L-THP能引起脑内神经介质增加。葛晓群等^[14]研究发现,L-THP可拮抗吗啡抑制 5-HT 内啡肽释放的作用,加速自然戒断大鼠血中 5-HT 内啡肽水平的恢复。有研究表明^[15],L-THP降低可卡因诱导大鼠的自身给药行为及脑内刺激引起的奖赏效应时,体外微量透析发现 L-THP能自动提高细胞外伏隔核的 DA含量,推测可能是突触后 DA受体的拮抗作用促使 L-THP降低可卡因的奖赏效应。

L-THP对成瘾动物及人的身体与精神依赖均有影响。目前,针对某些戒毒所使用氯丙嗪或东莨菪碱进行脱毒治疗,葛晓群等^[16]尝试将 L-THP与氯丙嗪和东莨菪碱合用,发现这 3种药小剂量合用可产生较为理想的治疗阿片类戒断综合征的作用。

2.4 左旋千金藤定碱(L-SPD)

L-SPD具有镇痛、镇静、降压、抗心律失常等药理作用,同 L-THP相似,是新型脑内 DA受体阻滞剂。孟海燕等^[17]研究经慢性吗啡处理的大鼠相关

脑区 GFAP(神经胶质纤维酸性蛋白)的改变时,发现 GFAP表达持续升高,反映吗啡处理对 VAT(中脑腹侧背盖区)的损伤。而 L-THP及 L-SPD可以使 GFAP表达恢复正常,提示 L-THP和 L-SPD对慢性吗啡处理后相关脑区的损伤修复及愈后有促进作用。

L-THP和 L-SPD的作用均与 DA受体相关,有学者尝试应用计算机模拟等方法构建 DA受体的三维模型,探究 L-THP和 L-SPD与 DA受体结合的活性位点,以期为进一步深入研究 L-THP和 L-SPD的作用机制作出解释。其中,上海药物所研究人员^[18]以牛的视紫质蛋白(PDB编号 1F88),分辨率 0.28 nm,作为模板进行模建,采用蛋白质整合技术和分子对接及分子动力学模拟等方法研究 L-SPD与 DA D₁受体和 D₂受体结合的作用方式,阐明了 L-SPD与 DA受体相互作用的活性靶点。为应用计算机辅助药物分子设计方法实现配体-受体相结合来探讨配体的作用机制提供了借鉴依据。

3 吗啡型生物碱

吗啡型生物碱具有镇痛、止咳、消炎和降压等作用,包含青风藤碱、异斯蒂芬坦宁碱、青藤碱等,其中最具代表性的是青藤碱(sinomenine)。青藤碱在多种金不换中均含有,具有明显的镇静、镇痛、抗炎、增强免疫、止咳、降压、促组胺释放、抗心律失常等作用。从结构上看,尽管青藤碱的化学结构与吗啡相似,但却无成瘾性^[19]。青藤碱的抗药物依赖作用主要表现在:

3.1 青藤碱对成瘾药物引起戒断症状的影响

王彩云等^[20]研究表明,青藤碱对吗啡依赖小鼠催促戒断症状有明显抑制作用,并呈剂量相关性。胡晓东等^[21]研究表明,大剂量的青藤碱对戒断症状有较强的抑制作用,指出青藤碱对阿片类戒断综合征的影响可能与其钙拮抗作用及抗乙酰胆碱作用有关。蔡红兵等^[22]从体内及体外两个方面观察青藤碱对吗啡依赖动物戒断症状的影响,发现体外用药能明显抑制吗啡依赖豚鼠回肠的戒断性收缩,体内用药对吗啡依赖小鼠的催促戒断反应表现出显著的抑制效应。

3.2 青藤碱对脑内组胺水平的影响

中枢组胺能神经系统与吗啡依赖也具有特殊的关系,吗啡能促进中枢组胺的代谢和促进肥大细胞释放组胺。近期的国外研究发现,吗啡的镇痛、镇静和抗惊厥作用都与中枢组胺系统有密切关系^[23-24]。

Suzuki等^[25]通过实验证实了组胺在阿片类强化效应中的作用,表明增强组胺功能的药物可减弱吗啡的偏爱效应。莫志贤等^[26]实验研究表明,青藤碱连续用药可显著抑制吗啡引起的小鼠位置偏爱的形成,降低脑内异常升高的组胺水平。由此可见,青藤碱较强的组胺释放作用可能是其抑制吗啡戒断小鼠位置偏爱的药理学基础。

3.3 青藤碱对吗啡依赖小鼠 cAMP水平的影响

阿片类药物依赖的形成过程伴随有细胞内 AC - cAMP信号转导过程的变化,吗啡长时间作用可使其脑内 cAMP水平含量明显升高^[20]。有研究表明^[27],青藤碱可显著降低吗啡依赖细胞戒断时的 cAMP超高水平,同时升高 cGMP水平,使两者比值趋于正常。青藤碱抑制小鼠对吗啡诱导的条件性位置偏爱的行为与皮层组织 cAMP水平变化基本一致。

3.4 青藤碱对吗啡依赖与戒断小鼠小脑与脊髓 NO/nNOS系统的影响

青藤碱对吗啡依赖小鼠的小脑与脊髓 NO/nNOS(一氧化氮 神经型一氧化氮合酶)系统产生影响。小鼠吗啡依赖形成时,小脑与胸腰段脊髓组织中 nNOS基因表达显著升高;纳洛酮激发戒断症状时,脊髓与小脑中 nNOS活性比吗啡依赖组急剧升高,NO生成量增加^[28]。刘珍等^[29]研究表明青藤碱可降低小鼠吗啡依赖与戒断时在小脑与胸腰段脊髓中异常上调的 nNOS mRNA水平,使酶活性下降到接近对照组水平。据此推测,青藤碱能有效减轻小鼠的急性戒断症状,其机制可能是通过拮抗钙离子通道从而抑制 NO/nNOS系统的信号转导实现的。

此外,在哺乳动物神经系统中,有一条 CO - cGMP信号传导途径已被证实参与了吗啡耐受与戒断的形成。HO2(血红素加氧酶)和 sGC 2(可溶性鸟苷酸环化酶)是该途径中的两种关键酶,其中, sGC 1和 sGC 2是 sGC的两种同工酶^[30]。郑济芳

等^[31]研究发现,慢性吗啡用药使小鼠脊髓与小脑中 HO2和 sGC 1基因的 mRNA水平发生异常上调, sGC 2基因的 mRNA水平没有异常上调,而青藤碱能使这种上调恢复到接近正常水平,提示这可能是青藤碱对吗啡依赖小鼠治疗作用的分子机制之一。

4 双苄基异喹啉型生物碱

双苄基异喹啉型生物碱中具有代表性的是千金藤素(cepharanthine),具有解热、抑菌、抗癌、降压等作用。近年来,对千金藤素防治白细胞减少症的研究已取得了很大进展。其升白作用与促进骨髓制造白细胞的功能有关。经临床研究表明^[4],在脱毒戒断反应中,成瘾者服用千金藤素后,白细胞逐渐回升,稽延性戒断症状也随之消失。

综上所述,金不换中的原小檗碱型生物碱、吗啡型生物碱和双苄基异喹啉型生物碱在抗成瘾性药物依赖方面具有较强的药理作用,与治疗成瘾者稽延性戒断综合征有密切关系,我们应充分利用金不换在我国产量大、价格低廉的优势进行深入研究,为实现金不换在戒毒领域的广泛应用提供理论基础。

目前对金不换的研究仍停留在初步探索阶段,具体作用机制尚不明确。随着计算机辅助药物分子设计的发展,针对原小檗碱型生物碱 L - THP和 L - SPD作用于多巴胺受体的作用机制已经展开了研究。由于多巴胺受体属于 G - 蛋白偶联受体,具有7个跨膜区域,结构较为复杂,且 G - 蛋白中晶体结构明确的模板太少,一致性较低,因此对多巴胺受体三维结构的模建工作难度很大,还有待投入更多的精力和技术进行深入研究。此外,对其他类型生物碱的作用机制研究甚少。因此,要实现金不换在戒毒领域的广泛应用,还需进行大量的实验研究,并与计算机辅助药物分子设计方法相结合,找出各有效成分的活性构象,明确其作用机制。

5 参考文献

- [1] 江西医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1977
- [2] 杨鹤鸣, 罗献瑞. “山乌龟”的研究 [J]. 药学学报, 1980, 11(15): 674 - 683
- [3] 马养民. 千金藤属植物化学成分研究 [J]. 西北林学院学报, 2004, 19(3): 125 - 130
- [4] 曾育麟. 滇人天衍 - 云南民族医药 [M]. 昆明: 云南教育出版社, 2000
- [5] 胡永, 邱扬婴, 钟育年, 等. 罗通定联合美沙酮治疗海洛因依赖的疗效观察 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2006, 12(5): 270 - 271
- [6] Yang Zheng, Shao Yongcong, Li Shijiang, et al Medication of 1 - tetrahydropalmatine significantly ameliorates opiate craving and increases the abstinence rate in heroin users: a pilot study [J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(7): 781 - 788
- [7] Hu Jianguan, Jin Guozhang. Superspinal D₂ receptor involvement in antinociception induced by 1 - tetrahydropalmatine [J]. Acta

Pharmacol Sin, 1999, 20: 715 - 719

- [8] 刘艳丽, 吴春福, 宫泽辉. L-四氢巴马汀抑制羟考酮依赖的小鼠和大鼠戒断症状的实验研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2005, 11(3): 150 - 152
- [9] 杨征, 李昌琪, 范明. 四氢原小檗碱对吗啡依赖大鼠脑内相关核团多巴胺 D₁、D₂受体基因表达的影响 [J]. 中华精神科杂志, 2004, 37(2): 111 - 115
- [10] 王燕波, 任燕华, 郑继旺. 左旋四氢巴马汀对吗啡辨别效应的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2005, 14(1): 27 - 29
- [11] 罗静瑜, 任燕华, 朱蓉, 等. 左旋四氢巴马汀对可卡因条件性位置偏爱的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(13): 177 - 179
- [12] 王燕波, 任燕华, 郑继旺, 等. 左旋四氢巴马汀对吗啡条件性位置偏爱的影响 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(12): 1442 - 1445
- [13] Liu Yanli, Yan Lingdi, Zhou Peilan, et al. Levo - tetrahydropalmatine attenuates oxycodone - induced conditioned place preference in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 602(2): 321 - 327
- [14] 葛晓群, 林安平, 孙云, 等. L-四氢巴马汀对吗啡依赖大鼠阿片肽含量的影响 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(3): 2646 - 2626
- [15] Xi Zhengxiong, Yang Zheng, LI Shijiang, et al. Levo - tetrahydropalmatine inhibits cocaine's rewarding effects: experiments with self - administration and brain - stimulation reward in rats [J]. Neuropharmacology, 2007, 52(6): 771 - 782
- [16] 葛晓群, 卞春甫. L-四氢巴马汀与氯丙嗪和东莨菪碱合用治疗吗啡戒断综合征的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(1): 15 - 18
- [17] 孟海燕, 邱秀珍, 毕国华, 等. 左旋四氢巴马汀和左旋千金藤碱对吗啡处理大鼠相关脑区神经胶质纤维酸性蛋白的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(2): 122 - 125
- [18] Fu Wei, Shen Jianhua, Luo Xiaomin, et al. Dopamine D₁ receptor agonist and D₂ receptor antagonist effects of the natural product (-) - stapholidine: molecular modeling and dynamics simulations [J]. Biophysical J, 2007, 93: 1431 - 1441
- [19] 莫志贤, 周吉银, 王彩云, 等. 青藤碱的身体依赖性和精神依赖性实验研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2004, 10(4): 190 - 193
- [20] 王彩云, 莫志贤, 梁荣能, 等. 青藤碱对吗啡依赖小鼠催促戒断症状的影响 [J]. 解放军药理学学报, 2002, 18(3): 134 - 136
- [21] 胡晓东, 李凤源. 青藤碱对吗啡依赖小鼠、大鼠及豚鼠离体回肠催促戒断反应的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(1): 28 - 31
- [22] 蔡红兵, 莫志贤, 李欣. 青风藤及青藤碱在体内外对吗啡依赖模型戒断反应的影响 [J]. 北京中医药, 2008, 27(8): 652 - 655
- [23] Karadag CH, Dokmeci D, Dost T, et al. Compound 48/80, a histamine - depleting agent, block the protective effect of morphine against electroconvulsive shock in mice [J]. Braz J Med Biol Res, 2000, 33(3): 327 - 330
- [24] Eriksson KS, Stevens DR, Haas HL. Opposite modulation of histaminergic neurons by nociceptin and morphine [J]. Neuropharmacology, 2000, 39(12): 2492 - 2498
- [25] Suzuki T, Takamori K, Misawa M, et al. Effects of the histaminergic system on the chronic actions of morphine-induced conditioned place preference in mice [J]. Brain Res, 1995, 675(1 - 2): 195 - 202
- [26] 莫志贤, 安胜利, 周吉银. 青风藤及青藤碱对吗啡依赖小鼠位置偏爱效应和脑内组胺水平的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(12): 1709 - 1713
- [27] 莫志贤, 梁荣能, 王彩云. 青风藤及青藤碱对吗啡依赖小鼠位置偏爱效应及 cAMP水平的影响 [J]. 中国现代应用药理学, 2004, 21(2): 87 - 90
- [28] Tsuchiya T, Takeuchi T, Hayashida K, et al. Milk - derived lactoferrin may block tolerance to morphine analgesia [J]. Brain Res, 2005, 1068: 102 - 108
- [29] 刘珍, 郑济芳, 胡弼, 等. 青藤碱对吗啡依赖与戒断小鼠小脑与脊髓 NO/nNOS系统的影响 [J]. 生理学报, 2007, 59(3): 285 - 292
- [30] Liang Deyong, Clark JD. Modulation of the CO/NO - cGMP signaling cascade during chronic morphine exposure [J]. Neurosci Lett, 2004, 365: 73 - 77
- [31] 郑济芳, 刘珍, 朱允华, 等. 青藤碱对吗啡依赖小鼠脊髓与小脑中 HO2、sGC 1和 sGC 2基因 mRNA表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(8): 1044 - 1048

收稿日期: 2009 - 08 - 05

修回日期: 2009 - 09 - 01