

· 综述 ·

复方苦参注射液研究进展

马悦,张启伟,王智民,高慧敏*

(中国中医科学院中药研究所,北京 100700)

[摘要] 通过查阅国内外文献开展中药大品种的技术改造,分类整理了近年来复方苦参注射液的化学成分、质量控制、药物代谢、药理活性和临床应用等方面的研究进展。该注射液主要含有氧化苦参碱、苦参碱、槐果碱、槐定碱和氧化槐果碱等生物碱类成分,具有抗肿瘤、镇痛、止血、抗应激、抗炎、提高免疫力等作用,多用于中晚期癌症(非小细胞肺癌、复发性肝癌、胃癌、肠癌等)和胸腔积液患者的辅助治疗。对其进行深入的研究以建立更加全面、合理的质量控制标准,有助于保证产品的一致性、有效性和安全性。

[关键词] 复方苦参注射液;化学成分;质量控制;药理活性;临床应用

[中图分类号] R283;R284;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0343-04

Advance in Study on Compound Kushen Injection

MA Yue, ZHANG Qi-wei, WANG Zhi-min, GAO Hui-min*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] According to the literatures on the study of Compound Kushen Injection published in recent years. The advance on its chemical constituents, quality control, drug metabolism, pharmacological activities and clinical applications were summarized. The main constituents of Compound Kushen Injection are alkaloids, including oxymatrine and matrine, and the injection has the diverse activities of anti-tumor, analgesia and raising tumor patient's immunity. It was widely used for the adjuvant therapy of end-stage cancer. It should be further investigated for the quality consistency and the effectiveness as well as the safety of the product.

[Key words] Compound Kushen Injection; chemical constituents; quality control; pharmacological activities; clinical applications

复方苦参注射液又名岩舒注射液(compound Kushen injection, CKI),是由苦参、白土苓 2 味药经提取加工精制而成的纯中药制剂,收载于卫生部药品标准^[1],具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛之功效。现代研究表明其具有抗肿瘤、抗炎、镇痛、提高机体免疫力等多种药理作用,临床上广泛用于非小细胞肺癌、原发性肝癌、消化道癌及恶性胸腔积水等重症疾病的辅助治疗^[2]。为了深入开展中药大品种的技术改造,本文介绍了复方苦参注射液化学成分、质量控制、

药物代谢、药理作用和临床应用等方面的研究进展。

1 化学成分

复方苦参注射液由苦参和白土苓 2 味药按照 7:3 的比例提取精制加工而成。苦参来源于豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根^[3],化学成分以生物碱和黄酮类化合物为主。目前从苦参药材中已分离得到了 36 个生物碱和 80 多个黄酮类成分,此外还有酚酸、三萜及少量苯丙素类成分。苦参生物碱主要是喹诺里西啶型,包括苦参碱型、金雀花碱型、羽扇豆碱型和无叶豆碱型;苦参黄酮多为 A 环上有异戊烯基侧链的化合物,具体可分为二氢黄酮及二氢黄酮醇、黄酮及黄酮醇、异黄酮、查尔酮和紫檀素类^[4]。白土苓为百合科肖菝葜属植物肖菝葜 *Heterosmilacis japonica* Kunth、短柱肖菝葜 *H. yunnanensis* Gapnep 和华肖菝葜 *H. chinensis* Wang 的干燥块茎,与《中国药典》收载的土茯苓药名相近,历代本草常以土茯苓记载,与土茯苓混用。迄今为止,白土苓化学成分的研究尚不充分,主要有脂肪酸及其酯、三萜及三萜皂苷、黄酮、蒽醌和酚酸类^[5]。根据部颁标准收

[收稿日期] 20120511(020)

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2008ZX09202-009;2009ZX09308-003;2009ZX09301-005)

[第一作者] 马悦,硕士,从事中药药效物质基础和质量评价研究

[通讯作者] *高慧敏,副研究员,从事中药药效物质基础和质量评价研究,Tel: 010-84014128, E-mail: huimin_gao@126.com

载的复方苦参注射液的生产工艺,苦参生物碱类成分被有效地转移到了成品注射液中,成为其主要成分,已有文献报道从复方苦参注射液中鉴定了11种生物碱类化合物^[6],而苦参黄酮类和白土苓的化学成分是否转移到了成品中,研究相对较少。

2 质量控制

部颁标准记载酸碱滴定法^[1]测定CKI中总生物碱的含量,并规定以苦参碱计,每1 mL CKI中总生物碱不得少于18 mg。文献中关于CKI的质量分析多集中在生物碱类成分,分析方法有薄层扫描法、高效液相色谱法和毛细管电泳法,检测指标多为苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱和氧化槐果碱等。薄层扫描法^[7]测定CKI中苦参碱和槐定碱分别为7.17, 1.51 g·L⁻¹,但由于方法灵敏度和重复性的原因应用受到限制;HPLC分析CKI中苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱和氧化槐果碱的含量,需对注射液进行碱化氯仿萃取等前处理排除杂质干扰^[8-9],若向流动相中加入离子对试剂,样品不需氧化铝小柱或碱化后再萃取,可以注射液稀释后直接进样^[10-11];毛细管电泳法^[12]同时测定CKI中苦参碱、氧化苦参碱和槐定碱的含量,明显高于HPLC分析结果。

除检测有效成分含量之外,为了更全面地控制CKI的质量,注射液终产品中聚山梨酯80^[13]和细菌内毒素^[14-15]也被进行限量检查。为了加强生产过程控制,分别以苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱、氧化槐果碱和大泽米昔为指标^[16],对CKI生产过程中渗漉、活性炭脱色和醇沉等关键环节的工艺参数进行了优化,渗漉提取的最佳工艺为0.8%醋酸,4倍量浸泡,2倍量渗漉,流速5 mL·min⁻¹·kg⁻¹,浸泡时间9 h;活性炭用量0.6%,60℃加热20 min脱色效果最佳;醇沉3次浓度依次为60%,80%,90%最佳。优化后的工艺缩短了生产周期,降低了醋酸用量,同时有效保留了有效成分。

3 代谢研究

家兔耳缘静脉注射1.5 mL·kg⁻¹的CKI后,分段收集48 h内的尿液进行HPLC-ESI-MSⁿ分析,除检测到氧化苦参碱、氧化槐果碱、苦参碱、槐定碱、*N*-甲基金雀花碱、鹰喙叶碱和羟氧化槐果碱等原型成分,还检测到它们的12种葡萄糖醛酸结合产物;其中2 h内已检出原型成分,8 h内检出大量原型药物和少量代谢物,18 h尿液中仍能检测到多种代谢产物,18 h以后检测不到原型成分和代谢产物。兔耳缘静脉注射2 mL·kg⁻¹的CKI后,其中槐定碱的药代动力学行为符合二室模型,其消除半衰期为92.67 min^[17]。大鼠静脉注射2 g·kg⁻¹的CKI后,苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱和氧化槐果碱在大鼠体内的药代动力学符合二室开放模型,氧化苦参碱部分代谢为苦参碱而增加了后者的血药浓度,氧化苦参碱主要分布在血浆,消除最快,其他3种生物碱会分布到组织,苦参碱、槐果碱和氧化槐果碱从中央室转运到周边室较为迅速^[18]。4种生物碱主要通过肾脏以尿液形式排泄,部分通过胆汁排泄;20 h内胆汁中氧化苦参碱和氧化槐果碱浓度分别高于苦参碱和槐果碱;72 h内尿液中氧化苦参碱和氧化槐果碱浓度和排泄量分别高于苦参碱和槐果碱^[19]。CKI在家兔和大鼠体内的药物代谢研究,为阐明CKI药效物质基础奠定了实验基础,为选择合适的质量控制指标,提升质量控制

标准提供了科学依据。

4 药理作用

复方苦参注射液具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛功能,临床用于治疗癌性疼痛和出血。关于其抗肿瘤、抗癌增敏减毒、镇痛止血和抗应激作用已多有报道。

4.1 抗肿瘤作用 肿瘤的发生是细胞生长和凋亡失调,CKI用于癌症疾病的辅助治疗是基于其对多种肿瘤细胞株具有抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡以及抑制肿瘤细胞血管生成等作用。CKI对人肝癌细胞HepG2, BEL-7402^[20], SMMC-7721和人胃癌细胞SGC-7901具有明显的体外杀伤作用,能将SGC-7901, HepG2细胞阻滞在G₂期,减少细胞向M期的转化;促进BEL-7402细胞的抑转移因子nm23表达;诱导SMMC-7721细胞凋亡可能与抑制Survivin和Bcl-2蛋白的表达以及促进Caspase-3蛋白表达有关^[21]。此外,CKI对人结肠癌细胞SW480^[22]和CW-2^[23]、人胰腺癌细胞SW1990、肺癌LAC和Lewis细胞^[24]、胃癌SGC-7901细胞^[25]、大肠癌LoVo细胞^[26]、鼻咽癌CNE2细胞^[27]、人前列腺细胞PC-3^[28]等均有抑制细胞增殖,促进细胞凋亡的作用。

近年发现新生血管生长是肿瘤生长和转移的关键环节,抗血管生成疗法代表了目前肿瘤治疗的一种新策略和方向。S180荷瘤小鼠腹腔注射0.3, 0.6 g·kg⁻¹剂量水平的CKI 8 d后,瘤体较对照组分别减小25%, 36%, 瘤体微血管密度分别减小32%, 40%, 说明CKI抑制S180肉瘤细胞生长可以通过抑制肿瘤血管生成来完成^[29]。通过CKI对胃癌SGC-7901细胞、肝癌H22细胞血管内皮生成因子表达的影响研究,发现单独应用CKI或与小剂量5-氟尿嘧啶联合用药能够同时抑制与肿瘤血管生成相关因子VEGF和CXCR4的表达,这可能是CKI具有抗肿瘤血管生成的机制之一^[30-32]。

4.2 镇痛止血和抗应激作用 癌性疼痛是癌症患者尤其是中晚期患者的主要症状之一,控制癌痛是提高癌症患者生存质量的主要内容。15.0, 7.5 g·kg⁻¹剂量水平的CKI可明显提高小鼠的痛阈值,延长小鼠扭体的潜伏期,减少扭体次数,明显缩短小鼠的凝血和出血时间,延长肝癌荷瘤小鼠的抗应激能力^[33]。

4.3 抗炎作用 核转录因子NF-κB能够调控编码炎症性分子基因转录,抑制NF-κB的活化能较好地抑制炎症反应的发生。CKI能显著抑制硫乙醇酸盐激活的炎症小鼠巨噬细胞内NF-κB p65向细胞核移位^[34],机制可能是由于其直接阻止IκB-α降解引起的,也可能与其抑制IκB激酶或者上游的信号分子有关。

4.4 增强机体免疫系统功能 恶性肿瘤患者免疫功能低下与肿瘤的发生、发展及其预后密切相关,改善肿瘤患者的免疫机制主要是通过体内的免疫活性细胞——自然杀伤细胞(NK), T淋巴细胞和巨噬细胞完成^[35]。CKI与环磷酰胺合用,可以促进T淋巴细胞转化,增强NK活性及杀伤率^[36]。此外,CKI能够提高晚期消化道肿瘤患者血清白细胞介素2水平^[37];不同程度降低恶性肿瘤患者T细胞亚群CD4水平,升高CD8水平,改善失调的CD4/CD8比例^[38-41]。

5 临床研究

长期以来大量文献报道了CKI在临床上被用于非小细

胞肺癌、原发性肝癌、胃癌、肠癌等消化道癌和胸腔积液疾病的辅助治疗,主要是缓解疼痛、提高机体免疫力和改善患者生活质量。在 1994~2012 年检索 CNKI 得到的 433 篇关于癌症辅助用药的临床报道中,84 篇为用于肺癌(主要为非小细胞肺癌)的联合用药,主要是与顺铂、环磷酰胺、阿霉素、紫杉醇、长春瑞宾、足叶乙苷、丝裂霉素等药物联合应用或者减轻放疗、化疗的毒副作用;44 篇为用于肝癌(原发性肝癌为主)的联合用药,主要是与 5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、表阿霉素、顺铂、羟基喜树碱、吡柔比星等联合应用;60 篇为用于消化道癌(包括胃癌、大肠癌、结直肠癌等)的辅助治疗,主要与 5-氟尿嘧啶、吡柔比星、紫杉醇、奥沙利铂、丝裂霉素等联合应用。此外,对于宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、子宫内膜癌等癌症患者也有联合用药的报道。

6 小结

CKI 作为传统的成方制剂被收载于卫生部部颁标准,临床上广泛用于各种中晚期癌症患者的辅助用药,缓解癌痛、提高患者免疫力、改善其生活质量。尽管关于其化学成分、质量控制、药理作用及其临床应用多有报道,但其发挥药效的物质基础仍不清晰,质量评价和控制水平也有待提高。为了提升产品的科技含量和市场竞争力,有必要对 CKI 的化学成分和药理活性进行深入研究,以建立更加全面、合理的质量控制标准,保证产品质量稳定、疗效确切和用药安全。

【参考文献】

[1] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂. 第 14 册[S]. 1995, WS3-B-2752-97.

[2] 李春梅. 复方苦参注射液的临床应用[J]. 疾病监测与控制杂志, 2010, 14(6): 330.

[3] 中国药典. 一部[S]. 2010: 188.

[4] 马悦. 复方苦参注射液化学成分和质量控制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.

[5] 荆玉花, 海丽娜, 菅晓勇, 等. 苜蓿属药用植物的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 207.

[6] 刘倩, 张宏佳, 刘永刚, 等. HPLC-MSⁿ 法分析复方苦参注射液的化学成分[J]. 中成药, 2006, 28(10): 1488.

[7] 孟芹, 马克坚, 胡永苹. 复方苦参注射液中苦参碱和槐定碱的含量测定[J]. 中国药品标准, 2002, 3(1): 37.

[8] 刘军玲. 复方苦参注射液含量测定方法研究[J]. 安徽医药, 2011, 15(12): 1516.

[9] 田娟, 王维皓, 高慧敏, 等. HPLC 测定复方苦参注射液中苦参碱、槐定碱和氧化苦参碱的含量[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(3): 222.

[10] 张蕾, 陈晓辉, 王玺, 等. 离子对 RP-HPLC 同时测定复方苦参注射液中氧化苦参碱和苦参碱含量[J]. 中成药, 2004, 26(11): 876.

[11] 吴迪, 梁健, 廉建伟, 等. RP-HPLC 法同时测定复方苦参注射液中氧化槐果碱、氧化苦参碱和苦参碱的含

量[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(4): 220.

[12] 饶毅, 魏惠珍, 王义明, 等. 毛细管电泳法同时测定复方苦参注射液中三种生物碱含量[J]. 分析科学学报, 2003, 19(3): 225.

[13] 李建伟, 赵莹, 聂磊. GC 法测定复方苦参注射中聚山梨酯 80 的含量[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(10): 1993.

[14] 舒玉萍, 王美云. 复方苦参注射液细菌内毒素定量检查法的实验探讨[J]. 齐鲁药事, 2008, 27(9): 539.

[15] 郭钦惠, 王南松, 周学琴. 动态比浊法测定复方苦参注射液中细菌内毒素的研究[J]. 中国当代医药, 2010, 17(21): 44.

[16] 刘晓谦, 王锦玉, 仝燕, 等. 复方苦参注射液关键工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 666.

[17] 刘倩. 不同给药途径的苦参中药复方的化学和代谢研究[D]. 长春: 吉林大学, 2007.

[18] 刘继平, 薛梅, 黄鑫, 等. 复方苦参注射液 4 种生物碱大鼠体内药动学研究[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(1): 57.

[19] 刘继平, 黄鑫, 薛梅, 等. 复方苦参注射液大鼠胆汁、尿液排泄研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(4): 424.

[20] 李芮, 杜健鹏, 侯仰韶, 等. 复方苦参注射液对 SGC-7901, HepG 2 和 BEL-7402 肿瘤细胞作用的实验研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(1): 8.

[21] 姜子瑜, 华海清, 杨爱珍, 等. 复方苦参、奥沙利铂及重组人血管内皮抑素联合对人肝癌细胞株 SMMC-7721 凋亡的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(32): 3396.

[22] 周林, 韩石平, 杨翀, 等. 复方苦参含药血清体外诱导人结肠癌细胞 SW480 的凋亡[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(1): 54.

[23] 殷奇, 刘胜新, 罗金波. 复方苦参注射液联合化疗药对人结肠癌的抑制作用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(1): 50.

[24] 林丽珠, 周岱翰, 陈瑶, 等. 复方苦参注射液对肺癌和肝癌细胞抑瘤作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 21.

[25] 许进秀, 陈泽涛, 王爱蓉, 等. 岩舒注射液诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡及其机制[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(6): 1210.

[26] 康旭, 冼沛中, 许庆文. 复方苦参注射液(岩舒注射液)对大肠癌细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 921.

[27] 胡万宁, 王晓红, 王建功. 复方苦参注射液体外诱导鼻咽癌 CNE2 细胞凋亡的作用及机制[J]. 山东医药, 2011, 51(9): 92.

[28] 杨向, 张华茂. 复方苦参注射液联合化疗对人胰腺癌的抑制作用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(1): 50.

金粉蕨属植物化学成分及药理作用研究进展

葛越, 蒋金和, 陈业高*

(云南师范大学化学化工学院, 昆明 650500)

[摘要] 了解金粉蕨属植物化学成分及药理作用的研究状况。通过对近年来金粉蕨属植物研究的文献分析, 对该属植物的化学与药理进行分类整理。目前, 从金粉蕨属植物中分离得到近 30 多个化学成分, 包括黄酮、倍半萜和酚类等结构类型; 药理作用研究表明, 栗柄金粉蕨和野鸡尾金粉蕨提取物具有解毒、解痉作用; 金粉蕨素和瓦利希毒苷在保护保护血管内皮细胞、抗癌、抗氧化等方面显示了较好的活性。该属一些植物提取物及其化合物在保护血管内皮细胞、抗癌、抗氧化、解毒、解痉等方面显示了较好的活性。开展金粉蕨属植物的研究, 对发现新的药用活性成分有重要的意义。

[关键词] 金粉蕨属; 金粉蕨素; 抗肿瘤

[中图分类号] R284; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0345-04

Advance on the Chemical and Bioactive Studies on Genus of *Onychium*

GE Yue, JIANG Jin-he, CHEN Ye-gao*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500, China)

[Abstract] To investigate literature in the world on the chemical and pharmacological studies on the genus *Onychium*. To review the progress on chemical and pharmacological studies through the analysis of literature on

[收稿日期] 20120613(015)

[第一作者] 葛越, 硕士, 从事药用植物成分研究, E-mail: geyue528528@sina.com

[通讯作者] * 陈业高, 教授, 博士生导师, 从事天然药物化学研究与教学, Tel: 0871-5941089, E-mail: ygchen48@126.com

- [29] 贾英杰, 张莹, 史福敏, 等. 复方苦参注射液对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成抑制作用[J]. 天津中医学院学报, 2006, 25(1): 25.
- [30] 杨勤, 张亚声. 复方苦参注射液对胃癌 SGC-7901 细胞 VEGF、CXCR4 表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(8): 1481.
- [31] 杨勤, 张亚声. 复方苦参注射液联合小剂量 5-氟尿嘧啶对胃癌 SGC-7901 细胞血管内皮生长因子及趋化因子受体表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(3): 172.
- [32] 钱小平, 孙永臣, 胡静. 小剂量奥沙利铂联合复方苦参注射液康肿瘤血管生成的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(8): 1494.
- [33] 海丽娜, 张志伟, 王金华, 等. 复方苦参注射液对小鼠的镇痛止血和抗应激作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 199.
- [34] 孙静文, 张伟. 复方苦参注射液对巨噬细胞内 NF- κ B 作用的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2005, 20(5): 24.
- [35] 石彦, 余佩武, 曾冬竹, 等. 复方苦参注射液对胃癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. 药学服务与研究, 2006, 6(3): 183.
- [36] 熊玉兰, 王彦礼, 孙建辉, 等. 岩舒注射液对荷瘤小鼠化疗增效减毒及免疫功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(11): 48.
- [37] 王国良, 边文贵. 复方苦参注射液对晚期消化道肿瘤患者血清白细胞介素 2 水平的影响[J]. 中国中医药远程教育, 2011, 9(5): 149.
- [38] 陈耀华, 尹时生, 田喜顺, 等. 复方苦参对恶性肿瘤 T 细胞亚群的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 1999, 11(3): 191.
- [39] 冯柏, 赵学群. 复方苦参注射液对肺癌患者免疫功能的影响[J]. 中国药房, 2007, 33(18): 2612.
- [40] 程晶, 胡健莉, 吴红革. 岩舒注射液对中老年肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(6): 478.
- [41] 陈光, 于波, 苑树俊, 等. 复方苦参注射液对结直肠癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(9): 696.

[责任编辑 邹晓翠]