

槐定碱的药理研究综述

田真真¹, 万红娇^{2*}, 杨翠萍²

(1. 江西中医学院, 南昌 330004; 2. 江西中医学院基础医学院, 南昌 330004)

[摘要] 槐定碱(sophoridine, SR)是从豆科槐属植物苦豆子 *Sophora alopecuroides* L 中提取分离的单体生物碱,研究发现其具有抗肿瘤、抗心律失常、抗炎抑菌、体外抑精和免疫抑制等作用。临床上槐定碱对恶性滋养细胞肿瘤有显著疗效,对恶性淋巴瘤和消化道肿瘤也有一定疗效,是一种高效低毒的抗癌生物碱。本文从现代基础实验研究方面对槐定碱的主要药理作用作一综述,为深入研究和开发应用提供参考。

[关键词] 药理研究;进展;综述

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0219-03

Review on Pharmacological Researches of Sophoridine

TIAN Zhen-zhen¹, WAN Hong-jiao^{2*}, YANG Cui-ping²

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Basic Faculty of Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Sophoridine (sophoridine, SR) is a kind of monomer alkaloid which is purified from *Sophora alopecuroides* L. The researchers found that it has many benefits for health, such as anti-tumor, anti-arrhythmia, anti-inflammatory antibacterial, sperm suppression *in vitro*, immune suppression and so on. As a kind of highly efficient low toxicity anti-cancer alkaloid, sophoridine is applied in clinical treatment of malignant lymphoma and gastrointestinal tumors. In order to provide references for further development and application, the main pharmacological effects of sophoridine are reviewed in this paper.

[Key words] pharmacological studies; progress; review

槐定碱(sophoridine, SR)是从豆科槐属植物苦豆子 *Sophora alopecuroides* L 中提取分离的单体生物碱(C₁₅H₂₄N₂O, 相对分子质量:248.36), 异名:槐定。研究发现槐定碱具有多种药理作用。临床上槐定碱对恶性滋养细胞肿瘤有显著疗效,对恶性淋巴瘤和消化道肿瘤也有一定疗效,是一种高效低毒的抗癌生物碱,是国家一类抗癌新药^[1-2]。本文对槐定碱的主要药理作用作一综述。

1 抗肿瘤作用

目前,体内抑瘤试验证实,槐定碱对小鼠肉瘤 S180, S180A, S37, 艾氏腹水癌(ECA), 宫颈癌 14(U14), Lewis 肺癌等多种动物移植肿瘤具有抑制作用,其抑制率为 30% ~

60%^[3]。尤其对小鼠肉瘤 S180 有很明显的抑制作用,同时对小鼠的免疫功能无明显影响。槐定碱在体外抑瘤试验中,表现出对白血病细胞系 K562 具有较强的抑制作用^[4],能明显抑制部分肿瘤细胞进入 S 期^[5],抑制其增殖和分化,同时对 K562 细胞以及多药耐药细胞株 K562/VIN, K562/DOX 均有明显的诱导凋亡的作用,说明可以对抗肿瘤细胞的多耐药性;用形态观察法及四氮唑(MTT)法观察槐定碱体外抗肿瘤作用,发现对艾氏腹水癌细胞,人舌鳞癌 TCA8113 细胞株作用明显,并与作用时间成正比^[6]。对肝细胞系 HepG-2, SMMC-772 细胞,可抑制其增殖,并可在一定剂量范围内诱导肝癌 HepG-2 细胞凋亡且有量效关系^[7],揭示槐定碱抗肿瘤活性机制可能与凋亡抑制基因 Bcl-2 被下调,促凋亡基因 Bax 上调有关,也可能与凋亡抑制基因 Caspase-3, Bcl-2, survivin 调控基因表达有关;槐定碱对表皮癌株也有一定的抑制作用,且抑瘤作用呈现出较强的选择性;对体外培养的人胃癌细胞 MGC-803 有明显的生长抑制作用,并可诱导其凋亡,作用机制与通过阻止细胞周期的进程、诱导肿瘤细胞凋亡有关^[8];槐定碱可使人肺高转移巨细胞癌细胞系(PG)细胞 CD44, CD49 黏附因子明显减少,从而抑制肿瘤转移;槐定碱可明显诱导结肠腺癌 SW620 细胞出现

[收稿日期] 2010-01-04

[第一作者] 田真真, 硕士, Tel:13672218164, E-mail: metrozhen@sina.com

[通讯作者] * 万红娇, 教授(医学博士), 方向: 中医药与病原性疾病, Tel:0791-7118860, E-mail: ann.wan@163.com

凋亡现象, DNA 裂解片段分析(DNA ladder)结果显示有凋亡引起的“梯状”条带出现^[9]。

以上研究结果均证实槐定碱具有抗肿瘤的作用,其作用机制分别为:①对肿瘤细胞的直接杀伤作用;②抑制肿瘤细胞增殖;③诱导肿瘤细胞凋亡;④诱导肿瘤细胞分化;⑤抑制肿瘤转移;⑥逆转肿瘤细胞的耐药性。

2 抗心律失常

试验表明槐定碱 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能明显对抗乌头碱、氯化钡和结扎左冠状动脉前降支诱发的大鼠室性心律失常。同时也能明显对抗氯化钙-乙酰胆碱 ($\text{CaCl}_2\text{-ACh}$) 混合液诱发的小鼠心房纤颤或扑动^[10]。其他学者也证明槐定碱能对抗由 $\text{CaCl}_2\text{-ACh}$ 混合液诱发的小鼠心房纤颤和扑动,并使室性异位搏动数减少,室速持续时间缩短,室颤的发生率减少;同时槐定碱能明显抑制 ACh 诱发离体大鼠左心房自律性的作用,并能减慢其初始化频率和缩短自律性维持时间,能够提高哇巴因(Oua)诱发心率失常的阈剂量。槐定碱可减慢整体豚鼠的心率,对抗异丙肾上腺素加快心率的作用;能够使肾上腺素诱发离体心房自律性的剂量降低,表现为加快心率的作用^[11]。槐定碱对氯仿、乌头碱, Oua, CaCl_2 , BaCl_2 , 肾上腺素等引起的多种室性心律失常均有拮抗作用。静脉注射槐定碱 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能使猫急性缺血心肌的心室纤颤阈值显著提高,不应期离散明显降低,同时减少急性心肌梗塞缺血后自发性室颤的发生,缩小急性心肌梗塞范围;槐定碱能显著延长豚鼠左心房的房室有效不应期(ERP),增大左心房肌有效不应期/动作电位时间(ERP/APD)值。槐定碱有加强心肌正性肌力作用,能对抗各种实验性心律失常,保护缺血心肌,还有负性频率、负性自律性、负性传导和延长心肌有效不应期的作用,其作用机制与胺碘酮相似。槐定碱具有与普鲁卡因酰胺相类似的作用,能抑制心室程控刺激诱发的室速/室颤,预防心梗后再缺血导致的自发性室速/室颤,显著提高舒张期兴奋阈值(DET)而增加心肌电生理的稳定性^[12]。

以上试验表明槐定碱能够对抗多种心律失常,具有负性频率、负性自律性、负性传导和延长有效不应期的作用,且多种因素相互作用,这些可能是其抗心律失常的药理基础^[13]。此外,有研究证明槐定碱对心房、乳头肌有正性肌力作用,并呈剂量依赖;可在不影响心肌细胞的正性肌力的同时,增强其负性频率;可减慢整体心脏的心率,增强心肌收缩力^[14]。

3 抗病原生物、抗炎作用

体外试验表明槐定碱对柯萨奇 B 组 3 型病毒(CVB₃)有明显的拮抗作用。有学者选择盐酸胍作为体外抗 CVB₃ 对照物,结果显示苦豆子总碱和 6 种单体生物碱(苦参碱、氧化苦参碱、苦豆碱、槐定碱、氧化槐定碱、槐果碱)均有明显的抗 CVB₃、抑制细胞病变、保护细胞的作用^[15]。还有学者证实槐定碱具有一定的抗 HBV 作用,且属低毒有效的药物^[16]。

近年众多的研究者关注槐定碱拮抗内毒素的作用^[17]。发现槐定碱体外可有效降低内毒素浓度,但其作用机制还不明确,有学者认为是槐定碱直接破坏内毒素的结构;也有学者认

为槐定碱与内毒素类脂 A 的活性部分结合,使内毒素失去活性所致^[18]。利用鲎试剂显色基质法定量测定槐定碱体外灭活内毒素的作用及其剂量-效应关系,结果表明 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐定碱作用 1 h 即有显著灭活内毒素的作用,灭活率为 79.34%^[19]。小鼠体内试验也证明,槐定碱预防性给予内毒素肺损伤的小鼠可不同程度的改善模型鼠的一般状况、升高外周血白细胞、降低肺脏湿重/干重比值、减轻肺组织病理改变、降低模型鼠组织 CD14 表达、增加清道夫受体(SR-A)表达、降低血清中肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-6(IL-6)的水平。且槐定碱抗内毒素性肺损伤的作用明显优于清开灵^[20]。

4 调节中枢神经作用

槐定碱能够显著拮抗戊巴比妥钠引起的催眠作用,具有明显的中枢兴奋作用。并不同程度升高大鼠纹状体及前脑边缘区的多巴胺代谢物二羟苯乙胺(DOP_{Ac})和高香草酸含量。受体结合试验表明,槐定碱对多巴胺-2受体(DA-2),五羟色胺-1(5-HT₁)和五羟色胺-2(5-HT₂)受体,氨基酸 A 受体(GABA_A)无亲和力^[14]。大鼠侧脑室注射微量(0.1, 0.2, 0.4 mg/只)槐定碱,大鼠额叶皮层出现痫样放电,痫样放电持续时间和频率均表现出明显的剂量依赖关系^[21]。有试验证明小剂量($2.94 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[22]槐定碱腹腔注射有一定的抗痫作用,并对青霉素所致大鼠脑组织损伤有保护作用^[23],能降低癫痫大鼠脑中丙二醛(MDA)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性。但大剂量槐定碱腹腔注射则诱发大鼠典型的痫样发作行为和痫样脑电,并造成海马神经元及胶质细胞发生损伤性改变^[24],主要是线粒体超微结构的损伤,其损伤早于细胞核的改变。TNF- α , 白介素-1 β (IL-1 β)^[25], 白介素-2(IL-2), IL-6^[26]在槐定碱所致的癫痫发病中起促进作用,是癫痫发病的基础之一。但也有学者证实,高剂量连续皮下注射给药,大鼠神经系统不出现病理形态学改变,也不出现迟发性病变,说明槐定碱引起的神经系统症状是功能性应激性的,可逆的,无迟发性病变和后遗症^[27]。

5 调节免疫系统

槐定碱对环氧化酶-1(COX-1)和环氧化酶-2(COX-2)^[28]均有明显的抑制作用,且具有良好的剂量-效应关系^[29];在浓度为 $6 \times 10^{-8} \sim 6 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,槐定碱能剂量依赖性地抑制巨噬细胞经脂多糖刺激产生肿瘤坏死因子^[30];槐定碱不影响腹腔活化的巨噬细胞内 SOD 活性,但对活化巨噬细胞的 NO 诱生量及胞内溶菌酶活性有抑制趋势,即槐定碱可增强正常小鼠巨噬细胞功能,并促进脾脏免疫细胞增殖,而对甘油三酯活化的巨噬细胞功能表现抑制倾向,抑制免疫反应过度^[31];试验证明槐定碱对小鼠红细胞免疫功能有明显的增强作用,并能促进红细胞免疫黏附癌细胞(S180, Sm)的活性,对环磷酸胺引起细胞免疫抑制具有明显的拮抗作用。槐定碱可明显增强正常小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬指数,使环磷酸胺引起小鼠下降的抗体水平显著回升^[32]。也有研究证明槐定碱能抑制小鼠巨噬细胞的吞噬功能、抑制抗体形成细胞的产生以及抗体的生成,并且可以抑制依赖 T 细胞血清抗羊红细

胞抗体的产生。对 T 细胞介导的肿瘤相伴免疫和血清溶菌酶活性大多也有抑制作用^[33]。这些差别可能由于研究者各自试验条件的不同所致,应进一步研究证明。

6 应用前景展望

槐定碱有多种药理活性,具有重要的临床开发应用价值。其中显著的抗肿瘤作用已经成为肿瘤研究领域的热点。中药具有对机体多靶点、多器官、多系统产生综合作用的优势。槐定碱抗肿瘤作用的发现及应用,给肿瘤患者带来了福音。同时,槐定碱在抗病毒、抗炎、免疫抑制、抗心律失常等方面都有着较为显著的作用。随着科技的进步和相关研究的进一步深入,已经先后出现了氧化槐定碱,盐酸槐定碱,槐定碱与其他苦豆碱混合调整剂量治疗癌症以及其他疾病的报道。这些都为槐定碱的开发应用奠定了坚实的基础。相信在不远的将来,人类对槐定碱这个抗癌新明星会有更多更深入的了解和广泛应用。

[参考文献]

[1] 李雪梅,吴运光,潘达鑫,等. 新型抗肿瘤药槐定碱[J]. 中国新药杂志,2006,8(15):656.

[2] 吴运琰,张爱华,吴连奎. 槐定碱中主要微量杂志的分离和结构鉴定[J]. 药物分析杂志,2009,29(4):631.

[3] 李先荣. 苦参生物碱抗小鼠移植性肿瘤的实验研究[J]. 中西医结合杂志,1982,2(1):42.

[4] 张永清,黄高. 苦参碱对 K562 细胞增殖及凋亡相关分子表达的影响[J]. 中国医学科学院学报,2001,23(4):333.

[5] Zhang L P, Jiang J K, Tam J W, et al. Effects of matrine on proliferation and differentiation in K-562 cells[J]. Leuk Res, 2001,25(9):793.

[6] 李雪梅,潘达鑫. 槐定碱抗癌作用机理初步研究[A]. 2002 中国肿瘤学术大会教育集[C],杭州,2002:250.

[7] 司维柯,肖桃元,康格非. 苦参碱对人肝癌细胞 HepG-2 的细胞形态影响和相关增殖因素的变化[J]. 第三军医大学学报,2000,22(6):553.

[8] 周炳刚,苏刚,马德强,等. 槐定碱诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的实验研究[J]. 肿瘤,2003,5(3):197.

[9] 梁磊,张绪慧,王晓燕,等. 槐定碱对人结肠腺癌细胞株 SW620 增殖和凋亡的影响[J]. 中国药理学通报,2008,24(6):782.

[10] 谢世荣,黄彩云,黄胜英. 槐定碱抗心律失常作用的实验研究[J]. 大连大学学报,2002,23(6):106.

[11] 张红梅,闫琳,李汉青. 槐定碱和氧化槐定碱对豚鼠心率的影响[J]. 宁夏医学院学报,1998,12(20):5.

[12] 冯慧,周远鹏. 苦豆子八种生物碱抗心律失常作用研究概况[J]. 中药药理与临床,2000,16(3):46.

[13] Yang Suzhen. Effect of intracerebroventricular injection of ciprofloxacin on electric activity, power spectrum and frequency distribution in rats[J]. J Chongqing Med Univ, 1997,22(1):40.

[14] 余建强,蒋袁絮. 槐定碱、氧化槐定碱的药理学研究

进展[J]. 宁夏医学院学报,2005,2(1):78.

[15] 杨志伟,周娅,曹秀琴. 苦豆子生物碱体外抗柯萨奇 B3 病毒的作用[J]. 四川中医,2003,21(3):14.

[16] 聂红明,陈建杰,高月求,等. 槐定碱体外抗乙肝病毒的实验研究[J]. 北京中医,2007,10(10):678.

[17] 王华东,陆大祥,黄启福. 内毒素性休克的分子机制与中药防治[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(1):87.

[18] 韩燕,周娅,刘泉. 槐定碱抗内毒素效应的初步研究[J]. 宁夏医学院学报,2006,6(3):193.

[19] 韩燕,周娅,王琳琳. 苦豆子生物碱对内毒素的体外灭活作用[J]. 宁夏医学杂志,2007,7(7):579.

[20] 韩燕,周娅,刘泉. 苦豆子抗内毒素效应的实验研究[J]. 中药材,2006,10(10):1069.

[21] 李玉香,白洁. 槐定碱对大鼠皮层脑电的影响[J]. 中药药理与临床,2007,23(1):24.

[22] 张琳娜,陈晓霞,李玉香,等. 槐定碱对青霉素致痫大鼠中枢活动的影响[J]. 宁夏医学院学报,2008,12(6):703.

[23] 白洁,张琳娜,胡淑婷,等. 氧化苦参碱和槐定碱对青霉素致痫大鼠海马的影响[J]. 宁夏医学院学报,2006,12(6):476.

[24] 李玉香,朱万平,陈晓霞,等. 槐定碱对自由活动大鼠海马脑电及组织形态学的影响[J]. 中药药理与临床,2007,23(6):23.

[25] 胡淑婷,奥海航,陈晓霞,等. 槐定碱致痫大鼠模型的建立及血清 TNF- α 和 IL-1 β 含量变化的研究[J]. 宁夏医学杂志,2008,12(12):1065.

[26] 陈晓霞,张志宁,杨雪琴,等. 槐定碱致痫大鼠海马清醒脑电图及血清细胞因子含量变化的研究[J]. 山西中医,2007,6(3):58.

[27] Zhang Hongmei, Li Hanqing. Antiarrhythmic Effects of Sophoeidine and Oxysophoeidine[J]. Acta Pharmacol Sin, 1997,20(6):517.

[28] Vane J R. Induction of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs[J]. Natl New Biol, 1991,231:232.

[29] 黄秀梅,李波. 四种苦豆子生物碱对巨噬细胞上清液中过氧化酶活性的影响[J]. 中成药,2005,27(3):297.

[30] 黄秀梅,李波,沈连忠,等. 四种苦豆子生物碱对巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中药药理与临床,2001,17(3):12.

[31] 周娅,王宁萍,赵建宁,等. 槐定碱对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,2000,27(2):84.

[32] 周娅,佟书娟,王宁萍. 槐定碱对小鼠的免疫药理作用[J]. 辽宁中医杂志,1999,26(12):565.

[33] 黎雪如,戴寿芝,李为,等. 苦豆子的 7 种生物碱对小鼠免疫功能的影响[J]. 中草药,1987,18(5):22.

[责任编辑 何伟]