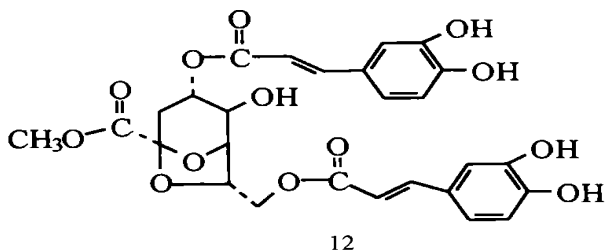
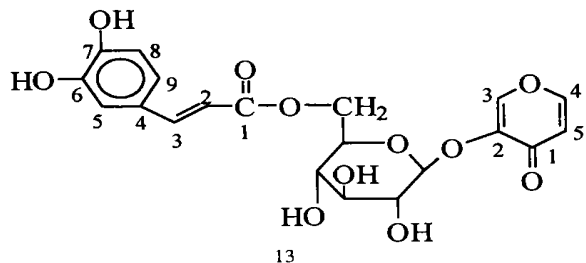


1997年,岳建民等又从灯盏花的乙酸乙酯部位分得一个双咖啡酸类化合物,结构如12^[10]。



1998年,张卫东等从正丁醇部位分得一个新的咖啡酰类化合物^[11](13)从乙酸乙酯部位分得二个新的奎宁酸双咖啡酰酯(14,15),均具有心脑血管活性^[12]。



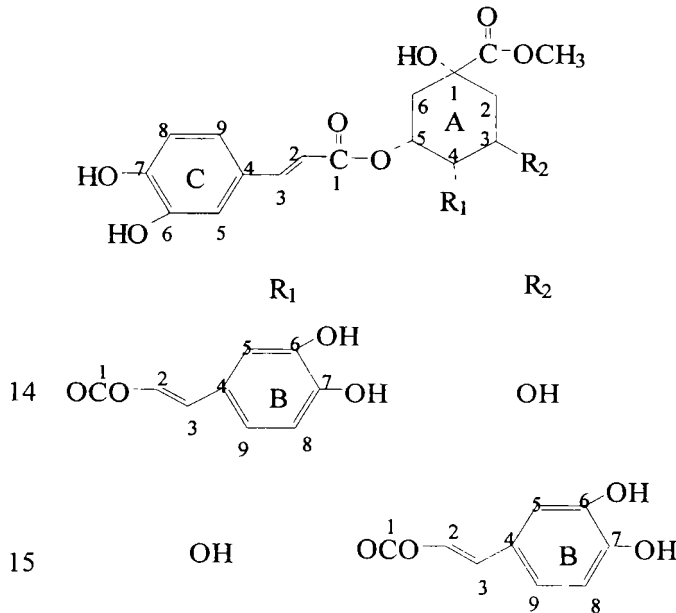
3 药理学研究

从灯盏花的药理活性研究来看,主要是针对其有效成分灯盏花乙素进行了大量的心脑血管及血流

变方面的研究。

3.1 对脑血管的作用

在狗离体脑血管的实验中, $5 \times 10^{-4} \text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 灯盏花注射液对基底动脉环有舒张作用。同样浓度的灯盏花注射液对大脑中动脉环也有舒张作用。此外,灯盏花对5-羟色胺(5-HT)和15-甲基前列腺素 $F_{2\alpha}$ (15-MPG $F_{2\alpha}$)两种血管收缩剂也有影响。 $4 \times 10^{-9} \text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 5-HT能使基底动脉环张力增加(0.30 ± 0.05)g(n=5)。洗去两药,加入 $5 \times 10^{-4} \text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 灯盏花注射液后10min,再用与前相同浓度的收缩剂,则5-HT增加基底动脉环张力仅为(0.072 ± 0.37)g;15-MPG $F_{2\alpha}$ 增加大脑中动脉环张力仅为(0.096 ± 0.035)g。与加入灯盏花前两药作用比较,P均 < 0.01 。此外发现,在两收缩剂分别使脑动脉收缩至高峰时,加入上述浓度的灯盏花后,均可使动脉环张力迅速下降,这表明灯盏花具有血管松弛作用。但灯盏花制剂对狗椎动脉流量无明显影响^[13]。王锦平等的实验结果也表明只有当所用剂量相当于 $1/10 \text{LD}_{50}$ 时,家兔脑血管阻力和外周血管阻力才能明显下降,持续时间为17min^[14]。丁钰熊等用灯盏花素片对老年大鼠脑功能进行实验研究,



将老年大鼠分为二组, 一组为老年对照组, 另一组为灯盏花素片组, 结果发现, 灯盏花素组大鼠服药 3mo 后脑血流量明显增加, 脑供血得到改善, 致使脑衰老性组织学改变得到改善, 神经递质多巴胺也有恢复, 故灯盏花组大鼠的迷宫测试中学习能力和记忆能力都有明显提高^[15]。

3.2 对心血管的作用

5% 灯盏花提取液 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 和 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 进行豚鼠离体心脏灌流。结果表明, 二种剂量均能增加冠脉流量^[14]。灯盏花注射液可使家兔主动脉血流量和心率有下降的趋势, 但在统计学上均无显著意义; 对血压也无明显影响^[13]。灯盏花还对心肌缺血, 缺氧性心电变化具对抗作用。郭济贤等用灯盏花总黄酮对离体冠状动脉进行作用研究, 发现灯盏花总黄酮能舒张 15- MPG_{2a} 所致的离体冠状动脉收缩状态, 使冠脉段(收缩达坪值时)的张力降低 50%, 所需时间为 $(16.4 \pm 8.7) \text{ min}$, 降低至零所需时间为 $(33.0 \pm 18) \text{ min}$, 且能进一步直接舒张离体猪冠状动脉段^[16]。赵佩琪等采用灯盏细辛 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉滴注观察了对犬急性心肌缺血时 AT- III 活性, tPA 和 PAI 的影响^[17]。

3.3 对血凝的作用

王兆铨等应用新灯盏花素(灯盏花素的复盐), 在家兔的主动脉血栓模型中能减轻血小板的破坏与 5- 羟色胺释放反应, 对血栓形成有明显的抑制作用, 这种作用与剂量呈正相关性。新灯盏花素对血小板与血管内皮细胞的花生四烯酸代谢物 TXB₂ 与 6- 酮- PGE₁₀ 的生成均有抑制作用。试验结果表明该药在体内有强烈的抗血栓效应^[18]。在新灯盏

花素对血小板活化反应的实验研究中发现, 它能抑制 ADP、花生四烯酸、凝血酶及钙离子载体 A23187 等多种诱导剂引起的血小板聚集, 抑制 5- 羟色胺释放与花生四烯酸代谢过程, 其抑制作用在一定程度上与剂量呈正相关性, 说明新灯盏花素具有抑制血小板活化与抗血栓形成作用。新灯盏花素的作用机制除升高血小板 CAMP 外, 还可能与抑制钙流有关^[19]。

通过整体动物实验, 观察灯盏花注射液对正常家兔体外血栓形成, 血小板功能, 凝血功能及纤维蛋白(原)溶解活性的影响。实验结果显示, 灯盏花制剂主要通过下述三个环节对体外血栓形成起抑制作用: 减少血小板计数及抑制血小板聚集功能; 抑制体内凝血功能; 促进纤溶活性。其中抑制体内凝血功能及促进纤溶活性较强。家兔 1 次静脉推注 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 其作用通常可维持 4h 左右, 不超过 6h。与丹参相比^[20], 在抗血小板功能方面, 丹参比灯盏花强, 而在促进纤溶活性方面, 则灯盏花比丹参强。王锦平等的家兔药理实验结果也表明, 当灯盏花体外血浆浓度为 $23 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 时, 该药抑制家兔血小板聚集百分率为 56.5%^[14]。

3.4 对微循环障碍及血液流变学的作用

采用兔耳静脉注射 10% 高分子葡聚糖(分子量为 50 万, $8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) 后导致动物微循环损害模型, 实验组动物静注灯盏花注射液 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 对照组静脉注射用生理盐水 $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。30min 后, 发现实验组家兔微循环的血流逐渐由停滞状态恢复到流动。流速由慢至快并逐渐接近正常。1h 作用较为明显, 此时毛细血管, 细静脉和小静脉平均流速分别

恢复至 102, 63.6 和 38.3ms/cm。血流由虚线状流动逐渐恢复为持续线状流动。血细胞团块逐渐解聚、缩小。此外,全血(比)粘度,血浆(比)粘度,红细胞电泳及血小板电泳均有所恢复,统计学处理有显著意义。实验组的 6 只家兔在注射葡聚糖后出现严重瘫痪,注射灯盏花制剂后,5 只复原,1 只死亡。对照组 3 只家兔在注射葡聚糖后 24h 内全部死亡^[21]。灯盏花制剂对人体血液的粘度也有影响。

3.5 其它药理作用

以灯盏花生药 $60\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 对小白鼠进行灌胃,在 1~2h 内对小白鼠常压耐缺氧的保护作用,与丹参相比较,无显著差别($P > 0.05$)^[14]。此外,灯盏花制剂还能提高血脑屏障通透性,对抗由二磷酸腺苷引起的血小板凝聚以及提高机体巨噬细胞吞噬免疫功能。

3.6 急性毒性试验

灯盏花口服毒性较小。给小白鼠 1 次灌胃相当于生药 $80\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,3d 内不见其死亡;按简化几率单位法计算,测得 $\text{LD}_{50}(\text{ip}) = (13.14 \pm 5.43)\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $\text{LD}_{50}(\text{iv}) = (10.02 \pm 1.55)\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[14]。

3.7 亚急性毒性试验

灯盏花素(主含灯盏花乙素及甲素)对血象、肝、肾功能无影响,脏器无实质性变化^[5]。

3.8 ^3H -灯盏乙素在体内的吸收、分布和排泄^[22]

吸收: ^3H -灯盏乙素给小鼠静注在血液中含呈迅速下降的趋势;分布:给小鼠静注 1h, ^3H -灯盏乙素在胆囊,小肠,肝、肾中分布较多。4h 在胆囊、小肠、肝、心肌中分布较多,脑中 ^3H -灯盏乙素分布也明显增高。24h 后在胆囊,小肠及脑中仍有一定的放射性。排泄: ^3H -灯盏乙素 24h 的尿排泄总量为注入量的 19.1%,粪排泄总量为注入量的 24.1%。

4 临床使用概况

灯盏花自 20 世纪 70 年代初期开始应用于临床,首先对高血压脑溢血、脑血栓形成、脑栓塞、多发性神经炎、慢性蛛网膜炎等脑血管意外所致瘫痪进行治疗。其用法以穴注及肌注为主,主要用于中风后遗症患者。王荪等报道^[23],以灯盏花素注射液肌注或静脉滴注治疗中风后瘫痪 469 例,其有效率达 89.3%。肌注组 389 例中包括脑血栓形成,脑出血及脑栓塞后瘫痪的住院及门诊病人,其有效率达 89.7%,静滴组 80 例均为住院的缺血性中风病人,其有效率达 87.5%。完全性瘫痪与不全性瘫痪的疗效比较无统计学上的显著性差异。顾选文等应用

灯盏花注射液($10\text{mg}\cdot 2\text{ml}^{-1}$) 12~20ml 加入 5% 葡萄糖注射液静滴,每天 1 次,14d 为 1 个疗程。休息 7d,进行第 2 个疗程。对急性期进展型缺血性卒中,一般不用其它药物,其总有效率达 93.33%^[23]。范华昌应用灯盏花注射液治疗脑血栓形成 345 例,并设 50 例丹参注射液为对照组。治疗结果,灯盏花组显效 98 例,有效 199 例,无效 48 例,总有效率 86%。二组结果经统计学处理, $P < 0.01$,有非常显著差异^[24]。任爱华对灯盏花注射液改善老年血流变学的临床进行观察,共观察了灯盏花注射液对 56 例高粘滞血症老年人血液粘度的影响,灯盏花以 $20\text{ml}\cdot\text{d}^{-1}$ 加入生理盐水或 5% 葡萄糖液 250ml 中,静脉滴注,疗程 30d 病人全血比粘度,血浆比粘度、纤维蛋白质、红细胞压积、血小板聚集率均较治疗前显著降低(P 值均 < 0.01),红细胞滤过指数无显著降低($P > 0.05$),灯盏花注射液能明显改善高粘滞血症老年人血液粘度,同时对脑梗塞患者肌力提高及心功能减退患者改善有确切疗效^[25]。徐庆有作了灯盏花注射液对高粘滞血症病人血液粘度的影响观察,结果病人血浆粘度、全血粘度、凝血因子 I 及血小板聚集率均较治疗前显著降低,临床疗效为 90%^[26]。另外还有灯盏花用于冠心病、心绞痛报道,效果良好。

5 结语

大量实验已经证明灯盏花乙素为灯盏花的活性成分之一,因此临床使用的制剂均以总黄酮的含量作为质量标准依据^[27]。然而最新的研究资料显示,焦袂康酸类及双咖啡酰类化合物也具有很强的心脑血管活性。咖啡酰贰对抗 PAF 诱导的血小板聚集的活性强于灯盏乙素^[28,29]。目前仅以灯盏乙素来代表其心脑血管活性是不全面的。而应该是几种有效成分的综合作用。因为脑血管疾病发生的过程也是一个复杂的过程,它包括脑栓塞造成的脑缺血而引起的脑细胞缺氧死亡;缺血再灌注又引发氧自由基增加进一步损伤血管内皮细胞。所以对于脑血管疾病的治疗需要多个环节的作用才能达到理想的效果,从灯盏花的研究来看,应以具有几个不同方面作用的几类成分进行药效学的进一步研究,相信一定会对中药灯盏花的二次开发提供科学依据和为治疗脑缺血提供更有效的药物。

参考文献:

- [1] 郭济贤,潘伟坚,杨瑞萍,等.中药灯盏花及其同属部分植物的研究概况[J].中成研究,1987,9(8):31.
- [2] 竺芷庵.《滇南本草》[M],上海世界书局,1937:99.

- [3] 郭济贤. 中药灯盏花的生药鉴定及其与两种近缘植物对离体猪冠状动脉的作用[J]. 上海医科大学学报, 1988, 15(3): 198.
- [4] 云南省药物研究所. 灯盏细辛化学成分的研究(第一报)[J]. 中草药通讯, 1976, 7(11): 11.
- [5] 宫碧琴. 治疗瘫痪新药灯盏花素鉴定会在昆明召开[J]. 中草药, 1980, 11(10): 480.
- [6] 张德成, 金吉琴, 刘星垲, 等. 灯盏花化学成分的研究 I. 一个新黄酮葡萄糖醛甲酸酯甙的分离和鉴定[J]. 中草药, 1985, 16(9): 24.
- [7] 胡昌奇, 张德成, 华云, 等. 灯盏花化学成分的研究(II)[J]. 中草药, 1985, 16(10): 12.
- [8] 张人伟, 张元玲, 王杰生, 等. 灯盏花黄酮类成分的分离鉴定[J]. 中草药, 1988, 19(5): 7.
- [9] Yue JM Lin ZHW Sun HD *et al*, A Sesquiterpene and other constituents from *Erigeron Breviscapul* [J]. *Phytochemistry et al*, 1994, 36(3): 717.
- [10] Yue JM Lin ZHW Sun HD. A New Caffeoyl Conjugate from *Erigeron Breviscapus* [J]. *Chinese Chemical letters*[J], 1994, 6(3): 225.
- [11] Zhang WD Kong DY Li HT *et al*. A New Glycoside from *Erigeron Breviscapus*. *Chinese Chemical letters*[J], 1998, 10(2): 125.
- [12] 张卫东, 孔德云, 李惠庭, 等. 灯盏花的化学成分研究(II)[J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(12): 554.
- [13] 胡国钧, 张云扬, 王宏, 等. 灯盏花黄酮对狗离体脑血管张力和椎动脉流量的影响[J]. 中成药研究, 1985, 7(1): 24.
- [14] 王锦平, 王永铭. 灯盏花药理作用的研究[J]. 中成药研究, 1985, 7(12): 25.
- [15] 丁钰熊, 王宇峰, 龙楚瑜, 等. 灯盏花素对老年大鼠脑功能影响实验研究[J]. 中成药, 1996, 18(7): 46.
- [16] 郭济贤, 竺叶青, 李颖, 等. 中药灯盏花的生药鉴定及其与两种近缘植物对离体猪冠状动脉的作用[J]. 上海医科大学学报, 1988, 15(3): 195.
- [17] 赵佩琪, 徐济民, 盛净, 等. 灯盏细辛对犬急性心肌缺血时 AT-III 活性、TPA 和 PAI 的影响[J]. 上海第二医科大学学报, 1996, 16(1): 26.
- [18] 王兆铨, 陈德春, 何杨, 等. 新灯盏花素体内抗血栓形成的作用[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(1): 26.
- [19] 王兆铨, 方尔笠, 阮长耿. 新灯盏素对血小板活化反应的抑制作用[J]. 中草药, 1989, 20(2): 23.
- [20] 李承珠. 丹参抑制体外血栓形成机理的实验研究[J]. 上海第一医学院学报, 1979, 6(3): 145.
- [21] 丁钰熊. 灯盏花注射液对家兔血栓症外周微循环和血液流变学影响实验的初步观察[J]. 中成药研究, 1982, 4(3): 35.
- [22] 蔡锡麟. ³H-灯盏乙素在体内的吸收、分布和排泄[J]. 中草药, 1981, 12(2): 26.
- [23] 顾选文. 灯盏花注射液治疗脑血管意外 60 例临床疗效观察[J]. 中成药研究, 1979, 1(4): 17.
- [24] 范华昌, 马菊初, 宣月玲. 云南灯盏花注射液治疗脑血管形成 345 例临床疗效及毒副反应观察[J]. 中成药, 1993, 15(7): 22.
- [25] 任爱华, 厉朝喜. 灯盏花注射液改善老年血流变学的临床观察[J]. 现代应用药学, 1996, 13(5): 65.
- [26] 徐庆有, 李学信. 灯盏细辛注射液对高粘滞血症病人血液粘度的影响[J]. 新药与临床, 1995, 14(4): 233.
- [27] 杨晖. 灯盏细辛胶囊的检测方法[J]. 中成药, 1997, 19(7): 37.
- [28] 岳建民. 二咖啡酰氧基奎宁酸在制药中的应用[P]. 中国专利: 1136434, 1996-11-26.
- [29] 孙汉董, 焦袂康酸及其葡萄糖甙(飞蓬甙)在制药中的应用[P]. 中国专利: 1136435, 1996-11-26.

收稿日期: 2002-01-03

• 药物不良反应与相互作用 •

黄连素片致过敏反应 1 例

潘 珏 绍兴市人民医院, 绍兴 312000

中图分类号: R975⁺.3 文献标识码: D 文章编号: 1006-0111(2002)02-0107-01

1 临床资料

患者, 女, 38a, 因腹泻自服黄连素(云南金柯制药有限公司, 批号 010404) 3 片, 2h 后患者头面部, 颈部, 四肢出现粟粒样红色皮疹, 瘙痒, 伴胸闷, 遂来我院就诊。体查: T36.9℃, 血常规示: 嗜酸性粒细胞 $2.8 \times 10^9/L$, 占 28.2%, 心率 118 次/min, 律齐, BP 16.8/10kPa(126/75mmHg), 神志清。考虑为药物过敏所致。即刻 50% 葡萄糖 20ml 加 10% 葡萄糖钙 10ml, iv, 约 1 小时后症状缓解, 皮疹退去。患者在

这期间没有服用过其它药物或食物, 故可确定是黄连素过敏。

2 讨论

黄连素为中成药, 常用于腹泻, 其不良反应较为少见。该反应可能由黄连素片中的杂质引起。黄连素是非处方药物, 患者可由药店直接购买。故在服用此类药物时也要提高警惕, 不可掉以轻心, 随时观察, 如有反应立即上医院就诊。

收稿日期: 2001-07-23