

· 综述 ·

苄基四氢异喹啉类生物碱的药理作用及其研究进展

赵娜, 高峰, 刘彬, 朴贤美 (哈尔滨医科大学药学院药理教研室, 黑龙江 哈尔滨 150081)

[摘要] 目的 介绍苄基四氢异喹啉生物碱的主要药理作用及其研究进展。方法 综述苄基四氢异喹啉类化合物的生物活性、作用机制及其临床应用。结果 苄基四氢异喹啉类生物碱具有多方面的药理学活性,尤其在抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗病原微生物等方面的研究进展迅速,且临床应用较为广泛。结论 苄基四氢异喹啉类化合物具有丰富的生物学活性,研究其药理作用便于更深入地了解该类化合物的作用特点及应用前景,为该领域药物开发提供思路和启示。

[关键词] 苄基四氢异喹啉;药理作用;作用机制

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0313-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.006

Research advance on the pharmacological effects of benzyltetrahydroisoquinolines alkaloids

ZHAO Na, Gao Feng, Liu Bin, PIAO Xianmei (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Harbin Medical University, 150081 China)

[Abstract] **Objective** To introduce the major pharmacological effects and research progress of benzyltetrahydroisoquinolines alkaloids. **Methods** The compounds structure, biological activity, mechanism and clinical applications of benzyltetrahydroisoquinolines were reviewed based on the domestic and foreign research literatures in recent years. **Results** Benzyltetrahydroisoquinolines alkaloids exhibit many pharmacological activities. Researches and clinic applications on anti-tumor, anti-oxidation, anti-inflammation and anti-pathogen have been developed rapidly. **Conclusion** Benzyltetrahydroisoquinolines alkaloids have exhibited abundant biological activities. Studying its pharmacological effects can further the understanding of its pharmacological characteristics and application prospects, and provide thoughts and enlightenment for drug development in this field.

[Key words] benzyltetrahydroisoquinolines; pharmacological effects; mechanism

苄基四氢异喹啉类生物碱在自然界中主要分布于木兰科、樟科、马兜铃科、毛茛科等植物中。根据其结构骨架类型可主要分为以下7类^[1]:苄基四氢异喹啉类、阿朴啡类和异阿朴啡类、双苄基四氢异喹啉、原小檗碱和小檗碱类、吗啡烷类、普罗托品类、苯菲啶类。

本文综述最近5年来苄基四氢异喹啉类生物碱在抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗病原微生物、对血管的作用等多方面的药理作用及其研究进展,为其活性研究及该领域药物开发提供思路,同时为寻找先导化合物、合理设计药物分子提供依据。通过苄基异喹

啉类生物碱中各亚类的代表化合物对其药理作用进行详细阐述。

1 抗肿瘤作用

1.1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1.1 调节相关酶及基因的表达 千金藤碱(cepharanthine, CEP), 属阿朴啡类(aporphines)苄基四氢异喹啉生物碱, 单独应用 CEP 可通过抑制肿瘤细胞增殖来发挥抗肿瘤作用^[2]。CEP 抑制肿瘤细胞增殖的作用主要集中在调节相关酶及受体基因的表达水平上。最新研究结果表明, CEP 抑制肺癌细胞的生长、侵袭和迁移, 其作用机制可能是抑制血红素加氧酶-1(HO-1)和表皮生长因子受体(EGFR)基因的表达^[3], 但具体内在的机制尚需深入研究。

吕蒙恩^[4]等发现粉防己碱(tetrandrine, Tet), 一种双苄基四氢异喹啉类(double benzyl tetrahydroisoquinolines)生物碱, 能有效抑制人胰腺癌细

[基金项目] 黑龙江省卫生厅科研课题(2010-199); 黑龙江省青年科学基金项目(QC2013C081); 哈尔滨医科大学药学院大学生创新基金项目

[作者简介] 赵娜, 本科. Tel: (0451)86660316; E-mail: zhaona2010@163.com

[通讯作者] 朴贤美, 博士, 副教授. 研究方向: 心血管药理学. Tel: (0451)86660316; E-mail: 3859833@qq.com.cn

胞株 PANC-1 的细胞增殖,该过程可能通过上调基因 P21^{ip/waf1} mRNA 及蛋白的表达,下调基因 cdc25A、c-Myc、E2F1 mRNA 的表达,致使 PANC-1 细胞 G1 期阻滞,也可能通过下调生存蛋白(survivin) mRNA 的表达而诱导 PANC-1 细胞凋亡。

1.1.2 抑制相关信号转导通路,改变细胞周期分布

CEP 主要通过抑制 MAPK/ERK 和 NF- κ B 信号通路的活化抑制人结肠癌细胞 HCT116 裸鼠异体移植肿瘤的增殖,能使 HCT116 细胞的 S 期和 G2/M 期百分比明显增加^[5],从而发挥抗肿瘤作用。

此外,CEP 还可通过作用于巨噬细胞、T 细胞和 NK 细胞等增强机体抗肿瘤免疫,发挥抗肿瘤作用^[2]。

1.2 逆转多药耐药作用

肿瘤细胞的多药耐药(MDR)作用是临床上化疗失败的主要原因之一,目前已成为国内外的研究热点,以 Tet 为例进行阐述。

1.2.1 下调 MDR-1 mRNA 的表达,抑制 P-糖蛋白(P-gp)功能

P-gp 介导的肿瘤 MDR 是最经典的途径。P-gp 由人类 MDR-1 基因编码,依靠 ATP 水解产生能量,将胞内的化疗药物“泵”出胞外,使细胞内化疗药物蓄积量减少。研究发现,随着 Tet 作用时间延长,SKOV3/DDP 细胞的 MDR-1 mRNA 表达呈下降趋势,提示 Tet 可能通过下调 MDR-1 mRNA 表达,减少 P-gp 蛋白表达及药物外排^[6]。近年来研究表明,Tet 还能有效地逆转多种 MDR 细胞株的 MDR,对乳腺癌、肺癌、白血病、口腔癌均有良好的逆转耐药作用,目前已成为肿瘤化疗研究的热点药物之一^[7]。

1.2.2 下调蛋白激酶 C (PKC) 的活性

在很多 MDR 细胞系中,PKC 的活性均有增高,PKC 抑制剂可使 P-gp 磷酸化水平降低,细胞内药物浓度降低,从而逆转耐药。研究发现,有效调节浓度的 Tet、屈洛昔芬单独作用于 K562、K562/A02 细胞均可显著下调其 PKC 活性^[8],进而发挥逆转 MDR 的作用。

此外,有研究证实盐酸千金藤碱(cepharanthine hydrochloride, CH)在无细胞毒浓度下具有逆转 MCF-7/ADR 细胞耐药性的作用,其机制可能与降低谷胱甘肽硫转移酶 π (GST- π) 的表达及提高 DNA 拓扑异构酶 II (Top II) 的活性有关,但具体机制有待进一步研究^[9]。

1.3 提高肿瘤细胞对放、化疗的敏感性

有研究表明,肿瘤细胞能够通过放射损伤的再修复、乏氧细胞的再氧合、细胞周期的再分布、肿瘤细胞的再增殖等机制影响放疗效果,而 CEP 能够通过抑制 NF- κ B

的激活,显著增强肿瘤细胞对放疗的敏感性,抑制放疗引起的 IL-6、IL-8 等细胞因子的表达增高,同时还能保护肿瘤之外的正常组织^[2]。另外,CEP 联合氟尿嘧啶(5-FU)可增加结肠癌耐药细胞株 Lova/5-FU 对 5-FU 的敏感性,使 5-FU 在靶器官中的浓度显著提高,进而使其抑制肿瘤细胞增殖的效应增强^[9]。

CEP 与某些化疗药物合用可提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,对抗肿瘤治疗有重要价值。因此认为,CEP 可能是具有良好前景的放、化疗辅助药物。

白屈菜红碱(chelerythrine, CHE),属苯菲啶苄基四氢异喹啉生物碱,对多种肿瘤细胞均具有细胞毒性。目前已发现其抗肿瘤作用机制主要与产生活性氧、与 Bcl-2 家族成员作用、影响信号转导通路、抑制 PKC、影响细胞周期及与 DNA 的相互作用等多种途径有关^[10]。

2 抗氧化作用

有文献报道,CH 可显著提高由四氯化碳(CCl₄)和 D-氨基半乳糖(D-GalN)所致小鼠急性肝损伤组织中的超氧化物歧化酶(SOD)活性,并可降低肝组织过氧化物丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)的含量,降低一氧化氮合酶(NOS)的活性,从而对地塞米松所致小鼠急性脂肪肝具有良好的治疗作用^[11]。

此外 Tet 可能通过降低过氧化物水平发挥其心肌保护作用,在增加 ADR 强心作用的同时还可抵抗 ADR 所致的线粒体损伤^[12]。

3 抗炎作用

目前已知炎症因子参与心肌缺血/再灌注(I/R)损伤,而 Tet 可显著减少前炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的产生,减轻 I/R 损伤时心肌酶的释放,保护膜结构,减少局部中性粒细胞浸润,从而改善心功能^[13]。

而左旋四氢巴马汀(1-tetrahydropalmatine, L-THP),商品名:颅痛定,属原小檗碱类(protoberberines)苄基四氢异喹啉生物碱,能明显抑制脑 I/R 后 NF- κ B 的活化和细胞黏附分子-1(ICAM-1)的表达,进而发挥其脑保护作用^[14]。

普罗托品(protoptine, Pro)属普罗托品类苄基四氢异喹啉生物碱,可减少 LPS 刺激的小鼠巨噬细胞的炎症活动,抑制 COX-2、NO、PGE₂ 等炎性因子的释放。这些抑制效应是通过阻断磷酸化的丝裂原

活化蛋白(MAP)激酶,并阻断激活NF- κ B而产生的^[15]。

4 抗病原微生物作用

4.1 抗病毒作用 最新研究表明,CEP具有一定的抗病毒效果,对HSV-2有较强的直接杀伤作用,在体外对HBsAg和HBeAg的分泌和细胞内、外HBV DNA的复制均有明显的抑制作用^[16]。

因此,CEP抗病毒的作用机制很可能与临床常用的核苷酸类抗病毒药物不同,从而有可能克服现有病毒的抗药耐药特性。

4.2 抗菌与抑菌作用 血根碱(sanguinarine, SAN),属苯菲啶类(benzophenanthridines)苜基四氢异喹啉生物碱,其酞剂具有良好的抗真菌效果,且对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白假丝酵母菌具有较强的抑菌效果,具有被研发为抗水霉菌渔药的前景^[17]。既往药理研究表明,荷叶碱属阿朴啡型苜基四氢异喹啉生物碱,不仅具有降脂活性而且具有强烈的抗有丝分裂的作用,从而有较强的抑菌作用^[18]。

4.3 抗疟原虫作用 有学者发现,原小檗碱类苜基四氢异喹啉生物碱对耐多药恶性疟原虫菌株有强大的抗疟原虫活性,并能够成为药物研发中的优良先导结构^[19]。

5 对血管的作用

5.1 抗血管痉挛 罂粟碱(papaverine)属苜基四氢异喹啉类(benzyl tetrahydroisoquinolines)生物碱,可通过对磷酸腺苷二酯酶的抑制作用,增加组织内的环磷酸腺苷(cAMP)含量,导致平滑肌松弛,有效舒张外周血管,从而抑制由机械刺激诱导的血管痉挛,能明显缓解脑血管痉挛,对非痉挛与痉挛脑动脉均有扩张作用。动物实验、药理学研究和临床研究均得出同样结论,并已将罂粟碱作为工具药用于舒张肠系膜血管的实验中^[20]。另外,罂粟碱尚可抑制皮瓣形成初期微循环的痉挛收缩^[21]。

5.2 诱导血管生成 最新研究证实,罂粟碱能够诱导任意皮瓣真皮下血管网的血管生成,保护皮瓣内多种细胞,从而改善皮瓣的I/R损伤,可提高随意皮瓣的存活率,促进其提前断蒂^[21]。该研究结果具有一定的临床应用前景,其作用机制尚需进一步深入研究。

5.3 血管内皮保护作用 荷叶碱主要通过增强内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性来增加人脐静脉内皮细胞(HUVECs)分泌NO,抑制血管紧张素II

(Ang II)刺激活性氧(ROS)的产生,从而减少Ang II诱导HUVECs凋亡,发挥其保护内皮细胞的功能,可预防动脉粥样硬化等多种心血管疾病的发生^[18]。

6 其他

6.1 改善胰岛素抵抗作用 最新文献报道,小檗碱(berberine, Ber)无论是与其他药物配伍还是单药,都已经在临床上用于治疗2型糖尿病,改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作用,且显示出良好的应用前景。其作用机制可能与Ber对脂肪源性细胞因子、炎症因子、胰岛素信号转导障碍等的影响有关^[22]。

此外,盐酸小檗碱对AChE有明显的抑制作用,而该活性可能是其发挥降糖功效新的分子靶点或作用途径^[23]。该类生物碱中药根碱也被证明具有改善胰岛素抵抗的作用^[24]。

6.2 治疗药物成瘾 最新研究发现,L-THP作为一种新型的多巴胺(DA)受体阻滞剂在药物成瘾的治疗中有着极大的应用前景^[19]。

另外,羟考酮(oxycodone)属吗啡烷类(morphanes)苜基四氢异喹啉生物碱,目前临床用于神经源性疼痛、中、重度癌性和非癌性疼痛等的止痛治疗,并已成为临床治疗疼痛和药物依赖的药物,其镇痛作用分别与 κ 受体和 μ 阿片受体有关^[25]。最新研究表明,Pro可作为一种新型微管稳定剂,使人类激素难治性前列腺癌的细胞系的有丝分裂停滞和凋亡性细胞死亡^[26]。去甲乌药碱(苜基四氢异喹啉类生物碱)可通过降低细胞内钙离子浓度和轻微阻断钙离子内流而起到保护心肌细胞的作用,避免钙超载的损害^[27]。

作为异喹啉生物碱中庞大的一族化合物,苜基四氢异喹啉生物碱生物活性的多样性同时也反映该类化合物作用的多途径和多靶点,这将为从多途径、多靶点的角度合理设计药物分子提供广阔思路。

对苜基四氢异喹啉药理作用及其机制的深入研究,将为该领域合成新型异喹啉类化合物及研发新药提供思路和借鉴。随着研究工作的不断深入,苜基四氢异喹啉化合物将更广泛地应用于各种相关疾病的临床治疗中,可谓前景广阔。

【参考文献】

[1] 吴立军,姜红祥,周晶.天然药物化学[M].北京:人民卫生出版社,2012:382-386.

能。这与载药纳米粒的体外释放度考察实验结果相吻合,这可能是由于在纳米粒制备过程中,部分胰岛素吸附在纳米粒表面,给药后迅速释放发挥药效,使糖尿病大鼠的血糖较快降至正常水平,之后持续缓慢释放,使血糖水平长时间稳定在正常范围。表明该法制备的纳米粒性质良好,可用于透皮吸收的研究,与其他促进药物经皮转运的手段相结合,将有效促进胰岛素经皮转运效率,这为胰岛素等大分子药物的经皮转运提出了新思路和新方法。

【参考文献】

[1] Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF diabetes atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action [J].

Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1): 2-3.

[2] 韩丽娜,尹丽芳,赵月芳,等.胰岛素/维生素B₁₂-透明质酸纳米粒的制备及口服给药体内外性质的评价[J].中山大学学报, 2012, 33(5): 597-602.
[3] 欧歌,廖德华,张凯,等.采用离子交联法制备壳聚糖胰岛素纳米粒的研究进展[J].中南药学, 2013, 11(2): 111-119.
[4] Avadi MR, Sadeghi AM, Mohammadpour N, et al. Preparation and characterization of insulin nanoparticles using chitosan and arabic gum with ionic gelation method [J]. Nanomedicine, 2010, 6(1): 58-63.
[5] 曹珊,胡凯莉,刘梅,等.多西紫杉醇口服磷脂纳米粒的制备与处方优化[J].中成药, 2013, 35(9): 1896-1900.

[收稿日期] 2015-02-10 [修回日期] 2015-06-02

[本文编辑] 顾文华

(上接第315页)

[2] 湛鏊,丁一,朱丽红.千金藤素的抗肿瘤作用研究进展[J].癌症进展, 2012, 10(1): 31-34.
[3] 马克龙,汪远金,周会.千金藤碱抑制非小细胞肺癌A549细胞生长和转移以及对血红素加氧酶-1和表皮生长因子受体基因表达的影响[J].安徽中医学院学报, 2013, 32(2): 57-63.
[4] 吕蒙恩,肖青,王琳.汉防己甲素抑制PANC-1细胞增殖作用的机制探讨[J].临床血液学志, 2010, 23(6): 327-332.
[5] 高建莉,吕圭源,何通川.千金藤素对人结肠癌细胞HCT116裸鼠异体移植肿瘤模型肿瘤增殖的影响及机制初探[J].浙江中医药大学学报, 2013, 37(9): 1055-1072.
[6] 刘凤玲,杨旭.粉防己碱逆转人卵巢癌耐药细胞SKOV3/DDP耐药的逆转作用及机制[J].山东医药, 2011, 51(45): 37-38.
[7] 杨旭,刘凤玲.粉防己碱在逆转肿瘤化疗多药耐药性中的作用[J].现代中西医结合杂志, 2011, 20(15): 1942-1944.
[8] 肖霞,陈英辉,洪震.粉防己碱逆转多药耐药的研究进展[J].上海中医药杂志, 2011, 45(4): 78-81.
[9] 夏薇,王宁,王庆端.盐酸千金藤碱逆转MCF-7/A_{DR}细胞多药耐药性的作用及其机制[J].重庆医学, 2011, 40(1): 14-19.
[10] 陈志宝,李欣燃,朱森,等.白屈菜红碱抗肿瘤机制研究进展[J].江苏农业科学, 2013, 41(1): 9-12.
[11] 马方,张艳,王宁.盐酸千金藤碱对急性脂肪肝小鼠脂代谢及过氧化的影响[J].中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1429-1432.
[12] Pinelli A, Trivulzio S, Brenna S, et al. Pretreatment with tetrandrine has protective effects against isoproterenol-induced myocardial infarction in rabbits [J]. In Vivo, 2010, 24(3): 265-270.
[13] 王裕勤,曹雪滨,朱元州.粉防己碱调控炎症因子减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J].中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(6): 529-535.
[14] 陈鹏,弥曼.左旋四氢巴马汀对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑内核转录因子-κB细胞黏附分子-1表达的影响[J].山西医药杂志, 2010, 39(8): 694-697.

[15] Bae DS, Kim YH, Pan CH, et al. Protopine reduces the inflammatory activity of lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages [J]. BMB Rep, 2012, 45(2): 108-113.
[16] 王晓,郑立运,赵志鸿.盐酸千金藤碱抗乙型肝炎病毒的体外实验研究[J].时珍国医国药, 2010, 21(12): 3109-3111.
[17] 王小玲,郁建平,范家佑.血根碱抗水霉菌体外活性研究[J].山地农业生物学报, 2012, 31(5): 450-453.
[18] 谢东磊,姜子涛,李荣.荷叶碱的提取分离及其应用[J].中国食品添加剂, 2011, 5: 201-205.
[19] Wangchuk P, Keller PA, Pyne SG, et al. A new protoberberine alkaloid from *Meconopsis simplicifolia* (D. Don) Walpers with potent antimalarial activity against a multidrug resistant *Plasmodium falciparum* strain [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(3): 953-959.
[20] Margiotta A, Gray BH. Assessment of recurrent mesenteric ischemia after stenting with a pressure wire [J]. Vasc Med, 2014, 19(2): 137-141.
[21] 胡慧敏.盐酸罂粟碱对任意皮瓣微循环影响的实验研究[J].中国美容医学, 2012, 21(8): 1321-1323.
[22] 李林,刘康,刘保林.小檗碱改善胰岛素抵抗机制的研究进展[J].时珍国医国药, 2010, 21(9): 2335-2336.
[23] 张红,王开富,谭政.盐酸小檗碱对AChE抑制作用的实验研究[J].内科急危重症杂志, 2011, 17(2): 110-111.
[24] 刘志霞,韩淑英,李继安.人肝癌细胞胰岛素抵抗模型建立及有效中药成分的筛选[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(28): 5241-5244.
[25] 刘艳丽,郝丽莉,李笑然.羟考酮的镇痛及依赖的实验研究进展[J].中国药物滥用防治杂志, 2008, 14(4): 221-222.
[26] Chen CH, Liao CH, Chang YL, et al. Protopine, a novel microtubule-stabilizing agent, causes mitotic arrest and apoptotic cell death in human hormone-refractory prostate cancer cell lines [J]. Cancer Lett, 2012, 315(1): 1-11.
[27] 侯平,杨丽,刘宁,等.麻黄碱、β-细辛醚和去甲乌药碱对大鼠心肌细胞钙离子浓度和细胞膜钙通道的影响[J].中国医科大学学报, 2013, 42(3): 201-203.

[收稿日期] 2014-04-09 [修回日期] 2015-01-09

[本文编辑] 李睿旻