

[综述]

核桃楸皮等有效成分的药理与临床应用

吴静娟

(丹东药业有限公司, 辽宁 丹东 118000)

关键词: 核桃楸皮; 有效成分; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R285.5

文献标识码: B

文章编号: 1001-1528(2004)03-0230-02

核桃楸又称山核桃, 核桃楸皮为胡桃科植物核桃楸 *Juglans mandshurica* Maxim 的枝皮或干皮。核桃楸果是核桃楸未成熟果实或果皮(青龙衣)。具有清热, 解毒, 止痢, 明目的功效。治泄泻, 痢疾, 白带, 目赤等。在一千二百多年前, 唐代《食疗本草》中就有胡桃“通润血脉”的记载。近年来, 不少文献对核桃楸用药部位、有效成分、止痛及抗肿瘤作用进行了研究。

1 成分研究

核桃楸皮化学成分的研究^[1]乙醇提取物分离出5个部分: 石油醚、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇、水提部分, 其中乙酸乙酯提取部分用聚酰胺薄膜层析分离初步鉴定为酚羟基的醌苷。

核桃楸叶化学成分研究^[2]从核桃楸叶中分离出6个成分, 经鉴定为: 二十八烷醇-2-β-谷甾醇、胡桃醌、3-甲氧基-7-甲基胡桃醌琥珀酸。除胡桃醌外其余5种成分系首次分出。

千山核桃楸叶中挥发油成分分析^[3]利用水蒸汽蒸馏法提取了辽宁千山核桃楸叶中的挥发油。鉴定出32种化合物, 其含量占挥发油总量的79.09%。在核桃楸叶挥发油中, 有许多芳香族、酚类及萜类、倍半萜类化合物, 如苯甲醇、苯乙醇、葑草烯、α-杜松烯、α-蒎烯, 它们都具有较强的香气和生物活性, 是医药、食品、化妆品工业的重要原料。

核桃楸果中微量元素的分析^[4]用火焰原子吸收分光光度法(AAS)测定核桃楸果酒提取液中 Zn、Cu、Fe、Mn、Se 的溶出率4%~24%之间, 溶出率最多的是 Se。Se 是谷胱甘肽过氧化物酶的组成成分, 它能阻止过氧化物和自由基的生成。缺硒已被认为是炎症、肿瘤、衰老、心血管疾病、白内障等病的总诱因。

山核桃青果皮中矿物元素的测定^[5]采用火焰原子吸收分光光度法定性定量测定了山核桃青果皮中钙、铁、锰、镁、钾、锌、铜等7种元素的含量。

山核桃树皮和青果皮元素含量比较

元素(μg·g ⁻¹)	铁	锰	镁	钙	锌	钾
山核桃树皮	72	24.5	1876.32	3659.5	15.5	4312.5
山核桃青果皮	23.42	3.66	355	2650	6.15	41157.96

实验结果显示山核桃青果皮中的砷元素含量 0.26μg·g⁻¹, 并不高。

2 药理作用

2.1 镇痛作用

中药青龙衣镇痛作用机理的研究^[6], 研究表明, 青龙衣无机盐、氯化钾、溴化钾及白矾均有较明显的镇痛作用, 能提高小鼠基础痛阈, 抑制扭体反应及甩尾反应, 并能阻断神经干及感觉神经末梢的传导, 作用强度与剂量相关。机理与造成动物低钙高钾条件下痛阈明显提高相一致。

中药青龙衣镇痛机制研究^[7]青龙衣无机盐及其模拟成分对小鼠脑内钾、钙离子的影响。结果表明, K⁺/Ca⁺⁺ 比值与痛阈之间存在着相关性。青龙衣无机盐及模拟成分硫酸钾均有较强的镇痛效果; 均能增加小鼠脑内钾离子含量, 同时降低钙离子含量, K⁺/Ca⁺⁺ 比值明显增高; 其镇痛作用均因注射氯化钙而被拮抗。研究表明, 青龙衣无机盐是镇痛的有效成分。

2.2 抗肿瘤作用

核桃楸叶提取液对肿瘤细胞的抑制作用^[8]将核桃楸叶的乙醇提取物按极性分别用石油醚-氯仿-乙酸乙酯萃取, 通过萃取液和不同肿瘤细胞共同体外培养, 来检测不同浓度提取液对肿瘤细胞增殖作用的影响, 结果表明: 在对人正常细胞株无杀伤作用的浓度范围内, 核桃楸叶的乙酸乙酯提取液对人的多种肿瘤细胞具有较强的增殖抑制作用, 说明核桃楸中低脂性部位可能含有直接作用于肿瘤细胞的活性成分。

青核桃抗癌作用的药理研究^[9]作者证明从青核桃中分离出的萜醌、鞣花酸、多糖对动物移植性肿瘤均有一定疗效, 毒性低。

核桃楸青果皮抗肿瘤作用^[10]: 核桃楸青果皮浸膏对体外 S₁₈₀ 癌细胞有直接杀死作用, 其作用与药物浓度和作用时间呈正性相关。病理学及电镜超微结构的观察, 用核桃楸青果皮治疗后, 癌组织中心部位有些癌细胞破碎, 胞核裸露, 胞质消失, 呈坏死状改变。病理学观察提示: 在应用该药治疗过程中, 动物机体产生细胞免疫反应。急性、亚急性毒性实验中, 未见不可逆的病理和生化改变, 说明该药的毒性低微, 对机体尚无明显毒副作用。

胡桃醌对肿瘤细胞的增殖抑制作用和抗菌作用^[11]胡桃

收稿日期: 2003-01-12

作者简介: 吴静娟(1955~), 女, 黑龙江省人, 高级工程师, 执业药师。主要研究方向: 中药制剂、新药研究与开发。电话: 0415-6162145。

醌 Juqlone 是从 *Mandshurica maxim* 新鲜根皮、枝皮、青果皮中分离出来的活性成分。为棕红色结晶,其熔点 151~153℃ 微溶于水,遇碱呈紫红色,有升华性,其化学结构清楚。胡桃醌对部分移植性肿瘤细胞增殖作用的影响,可以直接抑制体外培养肿瘤细胞的增殖。其作用与药物浓度和作用时间有依赖关系,经 72h 的作用结果表明,胡桃醌对不同肿瘤细胞的增殖抑制浓度分别为:HeLa Cell IC_{50} $13.8\mu g \cdot mL^{-1}$, P₃₈₈ Cell IC_{50} $9.8\mu g \cdot mL^{-1}$, P₃₈₈ADR Cell IC_{50} $7.1\mu g \cdot mL^{-1}$, S₁₈₀ Cell IC_{50} $11.6\mu g \cdot mL^{-1}$ 。胡桃醌的抑菌作用采用 Paperdisc 方法证明,胡桃醌对许多革兰氏阳性菌和阴性菌均有抑制作用,进而从侧面证实胡桃醌对肿瘤细胞的生长抑制是直接杀伤作用。

BSLB 法筛选青龙衣与核桃枝抗肿瘤作用有效部位^[12] 试验表明青龙衣醋酸乙酯提取物、核桃枝醋酸乙酯提取物及松萝酸钠均具有较明显的细胞毒性可望进一步研究,制成新的抗肿瘤药物。

3 临床应用

3.1 配合治疗各种癌症

青核桃及刺五加抗癌作用的药理研究^[13] 青核桃、刺五加配伍组成青龙衣制剂。治疗胃癌、食管癌。从 70 年代以来,高奎滨老师根据祖国医学中医理论“扶正祛邪”和“攻补兼施”的原则,以青核桃为祛邪药,刺五加为扶正药,制成合剂、胶囊剂,在临床上用于各种癌症,特别是消化道肿瘤,均收到较好的疗效。

青龙衣粉针与十全大补汤合用抗肿瘤作用的实验研究^[14] 病理组织观察结果提示,青龙衣粉针有明显的抑瘤作用,对瘤细胞有直接杀伤作用。粉针与大补汤合用,优于粉针单独使用。由此证明具有扶正补益作用的十全大补汤对于青龙衣粉针抗肿瘤具有增效作用。

复方青龙衣配合化疗急性白血病 23 例^[15] 复方青龙衣配合化疗组的完全缓解率为 72%,单用化疗组完全缓解率为 56%。提示:加用复方青龙衣具有提高对白血病的完全缓解作用。加用复方青龙衣防治化疗发生的感染具有重要作用,有效的控制感染是取得治疗白血病完全缓解的重要环节。

东方云芝胶囊联合复方木鸡颗粒其主要药为核桃楸皮治疗Ⅱ期原发性肝癌 32 例临床报告^[16] 实验组一年生存率有明显提高,典型病例提示对 AFP 低持阳性转阴率的早期病例,疗效较为显著,今后可以试作癌前期的治疗。

复方木鸡口服液抑瘤作用的研究^[17] 复方木鸡口服液由核桃楸皮、木鸡、广豆根、菟丝子等天然药物组成。具有抗肿瘤活性,对甲胎蛋白低浓度持续阳性具有治疗作用,本品对小鼠肉瘤,小鼠肝癌有显著抑制作用;能增强荷瘤小鼠的细胞免疫功能。

3.2 治疗慢性肝炎

复方木鸡颗粒治疗肝炎 AFP 低持阳者疗效分析^[18-19] 应用复方木鸡颗粒对控制肝炎患者 AFP 低持阳及 AFP 升高疗效独特,治疗显效率为 62.5%,总有效率为 87.55%,与

对照组相比有显著差别,说明复方木鸡颗粒在肝癌高危人群的治疗中有一定实用价值,是预防和控制亚临床肝癌的有效药物,其药理作用有待于进一步探讨。

干扰素联合复方木鸡颗粒治疗慢性乙型肝炎 40 例^[20] 可明显降低 AFP 血清中含量,两药联合可提高乙型肝炎治愈率。复方木鸡颗粒对 HbeAg 的转阴率为 40.48%。

4 毒性研究

原药中含有微量的有害金属 Pb₃ $4\mu g \cdot g$,但在乙醇提取液中未检出,实验结果显示山核桃果皮中的砷、铅元素含量并不高,急性、亚急性毒性实验中,以最大允许浓度灌胃小鼠,未见不可逆的病理和生化改变,说明该药毒性低微,对机体尚无明显的毒副作用。

参考文献:

- [1] 李敬分,王建农,谷艳玲.核桃楸皮化学成分的研究[J].佳木斯医学院学报,1994,17(6):1-3.
- [2] 吴道居,陈鸿英,王振国.核桃楸叶化学成分研究[J].中草药,1994,25(1):10-11.
- [3] 张捷莉,何方突,李铁纯,等.千山核桃叶中挥发油成分分析[J].辽宁大学学报,1998,25(2).
- [4] 林奎善,崔花玉,韩春姬,等.核桃楸果中微量元素的分析[J].微量元素与健康研究,1999,16(2):49-50.
- [5] 周靖,尹泳彪,邵艳秋.山核桃青果中矿物元素的测定[J].牡丹江师范学院学报,2001,4:19-20.
- [6] 杜旭,王明晶,姜力伟,等.中药青龙衣镇痛作用机理的研究[J].中国中医药科技 1997,4(3):155-156.
- [7] 杜旭,刘世宇,高奎滨,等.中药青龙衣镇痛机制研究[J].黑龙江省中医研究院中药所.国家自然科学基金资助项目
- [8] 宋华,包永明,张红梅,等.核桃楸叶提取液对肿瘤细胞的抑制作用[J].大连轻工业学院学报.2001,20(2):109-111.
- [9] 刘瑞梅.青核桃及刺五加抗癌作用的药理研究[J].中草药 1980,11(7):213-314.
- [10] 王少东,脱朝伟.核桃楸青果皮抗肿瘤作用的药理研究[J].辽宁中医杂志,1990,1137-39.
- [11] 张野平,杨志博.胡桃醌对肿瘤细胞的增殖抑制作用和抗菌作用[J].沈阳药学院学报.1993,10(4):271-274.
- [12] 李生正,王云彩,蒋东风. BSLB 法筛选青龙衣与核桃枝抗肿瘤作用有效部位[J].西北药学杂志 2000,15(3):114.
- [13] 张洪娟,桑树荣,高奎滨.用青龙衣制剂治疗肿瘤用药经验[J].黑龙江省中医药
- [14] 杜旭,倪雁.青龙衣粉针与十全大补汤合用抗肿瘤作用的实验研究[J].中国中医药科技 1998,5(3):149-150.
- [15] 陈静岚,张国屏,孙玉波.复方青龙衣配合化疗治疗急性白血病 23 例[J].黑龙江中医药 1996.4:26-27.
- [16] 朱蕴娟,钱卫星.东方云芝胶囊联合复方木鸡颗粒治疗Ⅱ期原发性肝癌 32 例临床[J].上海中医药杂志 1994.10:43.
- [17] 曹颖林.复方木鸡口服液抑瘤作用的研究[J].中成药 1996.18(8)30-32.
- [18] 刘永久.复方木鸡颗粒治疗肝炎 AFP 低持阳者疗效分析[J].中成药 2001.23(4):302-303.
- [19] 茅伯元.复方木鸡颗粒治疗慢性乙型肝炎疗效观察现代中西

医结合杂志 2001,10(6)3 月号:528-529.

[20] 荆 萌.干扰素联合复方木鸡冲剂治疗慢性乙型肝炎 40 例
[J].辽宁中医杂志 2000.27(9):404-405.

药剂学的几个研究领域的思考

曹泰山 唐 英 陈洪宝

(河南仲景保健药业有限公司,河南郑州 450001)

关键词:药剂学,蛋白多肽,基因治疗,调控给药

中图分类号:R943

文献标识码:B

文章编号:1001-1528(2004)03-0232-04

随着人类基因组计划研究的深入为新药的研究开发注入了新的活力,基因药物、基因重组药物(或生物工程药物)以及基因治疗和细胞移植^[1,2]、克隆的器官组织^[2]已经不可阻挡地向我们走来。新兴的技术力量,如生物制药、转基因动物药厂等等,不但迅速向传统的制药行业渗透,而且在某些方面已经占据了领头羊的地位。许多传统上与医药关系不大的行业如免疫、分子生物学都正在做着我们药学工作者想做而暂时做不了的事情。在这种情况下,如果固守我们以前的研究领域,将势必会陷入落后被动的局面。为此药学工作者应当适应时代的需要,时刻关注与本学科有关的发展动态,补充完善已有的知识结构,积极调整研究策略和方向,主动从学科的交叉合作出发寻找并占领药剂学前沿的制高点。

1 靶向给药

1.1 靶向药物:前体靶向药物有其成功的实例,但能进行这种处理的药物的种类非常有限。利用基因重组技术将核酸或肽类药物与单抗在表达细胞中以嵌合体的形式共同表达,是一个很有前景的方向。国内亦有将单抗或 RGDS 等与纤溶酶原激活剂在微生物细胞中共同表达,得到具有靶向溶栓功能的分子^[3,4]。但这些通过基因重组而得到的蛋白类靶向药物,需要进一步延长循环半衰期,才能充分发挥体内寻靶作用。近年来,人们利用双功能基的聚乙二醇(X-PEG-Y),将治疗性蛋白药物和起寻靶作用的生物弹头以亲水性的 PEG 长链偶联,而同时实现了长循环和主动靶向^[5],在肿瘤治疗^[6]、靶向溶栓和跨越 BBB^[7,8]方面,已经取得了可喜的成果。此类长循环靶向研究异军突起,可以说代表了靶向药物的新方向。

双功能 PEG 修饰的靶向药物是我们药剂学工作者大有可为的领域。

1.2 靶向给药载体系统:主要是靶向脂质体和毫微球或毫微囊。

长循环寻靶纳米粒,包括脂质体/毫微球等,成为靶向制剂研究的主流,其需要解决的问题如下:

1.2.1 脂质体的稳定性和对水溶性药物的包封:

稳定性是脂质体走向产业化最重要的问题。采用氢化

(或饱和)的磷脂改善脂质体的化学稳定性(如酸败、变色)、制备成前体脂质体临用前加水水化是通常采取的办法。另外,在制备脂质体时加入适当比例的 PEG 衍生物如不同分子量的 PEG-PE 等,能促进脂质体的形成并大大提高脂质体的贮存稳定性。尤其是用氢化 PC 制备脂质体具有极好的发展前景,因为脂质体制备容易且具有很高的稳定性;采用合适的方法可以将操作温度降到 45℃ 以下。对脂溶性药物,脂质体在多数情况下可获得较高的包封率并不易泄漏。然而对水溶性药物,除了可采用硫酸铵梯度法或 pH 梯度法进行包封的阿霉素等有限几个药物外,要达到高包封率和低泄漏却非易事。尤其是对于蛋白、多肽类大分子药物。如何实现脂质体的稳定储存并不牺牲其包封率和粒度特性,是水溶性药物急需解决的课题。

总之,对于脂溶性好稳定性好的药物,采用饱和磷脂为膜材,脂质体是非常有前途走向产业化的给药系统。尤其是在肿瘤靶向治疗方面,脂质体已经积累了许多成功的经验。

1.2.2 微球、毫微球的微粒性和粘连聚集:

注射液中微粒的危害已引起人们普遍的关注^[9]。在实验室条件下,可较易控制所制备微球的粒径和粒度分布,但工业化大生产时存在难度。在制备和贮存过程中可能发生的粘连、聚集,是微球毫微球另一个需要花大力气克服的缺点。

但微球和毫微球稳定性好,可达较高的包封率而不易泄漏;以及良好的缓控释效果、表面可进行修饰而达长循环和靶向的优势,使其在微粒载药系统中仍然颇受青睐。在用药部位方面,微球制剂几乎可用于所有给药途径,并可作成注射剂、片剂、胶囊、栓剂、气雾剂、吸入剂、滴鼻剂、滴眼剂等多种剂型。随着可生物可降解材料特别是嵌段共聚物的开发,以及新的分离技术,不用有机溶剂的新工艺的应用,相信微球制剂必将得到更迅猛的发展。

微球/微囊类制剂对水溶性药物的包封具有脂质体无法比拟的优越性^[10],扬长避短,应加大对水溶性药物长循环靶向微球制剂研究开发的力度,与脂溶性药物的脂质体靶与制剂相配合,共同促进微粒靶向给药系统产业化的进程。

收稿日期:2003-02-16

作者简介:曹泰山(1972~),男,大学,主管中药师,主要从事药物制剂及生产工作。电话:0371-7986771-8737。