

吴茱萸生物碱类对心血管的药理作用研究进展

林晶晶, 王静, 沈涛

成都中医药大学, 四川 成都 610075

关键词: 吴茱萸; 吴茱萸碱, 吴茱萸次碱; 去氢吴茱萸碱; 有效成分; 心血管作用; 药理

中图分类号: R 285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1392-03

吴茱萸作为一种临床常用中药,其功效在于散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻,对于临床出现的呕吐泄泻、头痛眩晕等病症具有良好治疗效果。吴茱萸所含化学成分类型较多,本文主要从保护心脏、调节血压、收缩或舒张血管、改善血管壁重构、调节血脂等方面系统概述吴茱萸碱(EV)、吴茱萸次碱(Rut)、去氢吴茱萸碱(DHE)等几种主要药效成分对心血管作用及机制的研究进展,以便更加科学地认识、开发和利用吴茱萸。

1 保护心脏作用

1.1 强心作用 吴茱萸性热,归肝胃经,具有温里功效,发挥这一功效的主要成分群与其强心作用密切相关,这些成分包括 EV、Rut、DHE、消旋去甲乌药碱(HI)、辛弗林(SYN)等。研究发现 Rut 作用于离体豚鼠心房肌,具有正性肌力和正性频率作用,且辣椒素受体拮抗剂 capsazepine 和非竞争性辣椒素受体拮抗剂能对这两种作用产生竞争性阻断,同时也能被选择性降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂 CGRP₈₋₃₇ 阻断。因此推测 Rut 产生正性肌力作用是通过激活辣椒素受体,并促进 CGRP 的释放^[1]。EV 作用于豚鼠离体心脏组织的进一步研究发现,其低浓度对心脏收缩力有增强作用,可加速离体心脏组织的自发节律,高浓度时则反之,且抑制作用在强心剂诱发的钙超载情况下增强,这一结果表明 EV 剂量和浓度不同,会具有双向调节的作用,即可抑制也可兴奋^[2]。EV 和 Rut 对豚鼠心脏停搏引起的损伤,抗大鼠心肌细胞缺血再灌注,抗缺血性心律失常,均与刺激内源性 CGRP 的释放有关^[3-4]。对于钙超载引发的心律失常,DHE 可起到抑制作用,它通过延长试验动物心肌细胞的动作电位时程而起作用^[5]。

1.2 保护心脏作用 吴茱萸中具有保护心脏作用的主要成分为 Rut、EV。Rut 能有效缓解心肌缺血-再灌注大鼠相关病理改变,对肌酸激酶分泌增加、血管舒张剂的反应性下降、心功能下降等损伤皆有缓解和修复的作用,同时能缓解缺氧复氧所致的心肌细胞损伤,其主要机制可能是通过刺激 CGRP 的释放从而发挥了保护作用^[6]及抑制了 NADPH 氧化酶——活性氧通路有关^[7]。应用 Rut 处理还能显著降低心脏过敏时

心肌组织中 TNF- α 含量,表明 Rut 对心脏过敏损伤的保护作用除了与激活辣椒素受体促进内源性 CGRP 释放和抑制心肌组织 TNF- α 的产生有关^[8]。有研究表明 EV 显著减轻心脏过敏损伤亦是激活辣椒素受体起到保护作用。

1.3 抗心律失常作用 吴茱萸中具有抗心律失常作用的主要成分为 Rut、EV 和 DHE。EV 和 Rut 均能刺激内源性 CGRP 的释放,相关实验证明 EV 和 Rut 的这一作用能显著改善缺血性心律失常、豚鼠心脏停搏和大鼠心肌细胞缺血再灌注引起的损伤^[3-4]。DHE 可抑制钙超载引发的心律失常,通过延长试验动物心肌细胞的动作电位过程而起作用^[5]。

2 调节血压作用

吴茱萸即可升压也可降压,具有双向调节血压的作用。吴茱萸生物碱种类多样,且剂量浓度不同或作用时间不同,对不同种属的动物产生的作用也不同,既能起到正性肌力和升压作用,也可起到降压作用。

2.1 降低血压作用 吴茱萸碱类降低血压的主要成分有吡啶类 EV、Rut、DHE 及喹诺酮类吴茱萸新碱(EC)等。EV 可影响醛固酮释放,使内皮细胞及平滑肌细胞舒张,达到降压作用^[9]。Rut 能促进 CGRP 释放,激动辣椒素,从而起到舒血管及降压作用,研究表明 Rut 通过静脉给药方式能降低正常动物血压,其舒张血管作用呈剂量依赖性。DHE 能降低血压,同时减慢心率。其降压作用的相关机制包括钾离子通道活性、 α_1 阻滞等^[10]。EC 有降血压功效,有研究证明 EC 为血管紧张素 II 受体拮抗剂。

2.2 升高血压作用 Rut 高剂量(ip, 2.5~20 mg·kg⁻¹)可以升高 WKY 鼠的血压。而采用吴茱萸总碱对正常大鼠十二指肠给药,浓度为 4%,剂量为 10 ml·kg⁻¹,给药后对血压影响不明显,因此推测降压或升压作用与给药方式或剂量有关,或吴茱萸总碱中既有降压成分,也有升压成分^[11]。

3 对血管的影响

3.1 舒张血管作用 EV、Rut 和 DHE 均有血管舒张作用,但对不同血管作用有差异。它是通过抑制血管平滑肌中受体介导的 Ca²⁺ 通道及内皮活化而发挥舒血管作用。EV 可松弛兔海绵体,此作用呈浓度依赖性、非血管内皮依赖性^[5]。大鼠静脉注射 Rut 能产生剂量依赖性的降压作用,Rut 能减少平滑肌细胞 Ca²⁺ 内流,同时也通过内皮细胞 Ca²⁺-NO-cGMP 途径

发挥降压作用^[1]。DHE 在降压的同时,减慢心率。对舒张压的降低作用相对于收缩压更强,提示 DHE 有扩张血管的作用。这种扩血管作用与钙通道阻滞、NO-cGMP 系统、钾离子通道活性等均有关^[12]。

3.2 收缩血管作用 与吴茱萸碱类单体舒张血管作用相反的是,其水煎剂对家兔离体胸主动脉具有收缩作用。贵州产吴茱萸制成的水煎剂具有收缩血管平滑肌的作用,这一作用体现在家兔离体胸主动脉部分,血管内皮的完整性及 α 受体是其主要机制^[13]。吴茱萸产地不同,成分也会有差异,引起血管收缩的组分及引起血管收缩的程度是否相同,有待进一步研究。

4 降血脂、抗动脉粥样硬化

Rut 具有保护血管内皮,抗动脉粥样硬化的作用。在动脉粥样硬化的形成过程中,单核细胞的迁移以及 CCR1、CCR2 等的激活在动脉粥样硬化的发生机制中扮演重要角色,而 Rut 能抑制以上过程^[14],因此开发 Rut 作为抗动脉粥样硬化的药物很有价值。此外 Rut 作为 CGRP 能抑制 NADPH 氧化酶,拮抗血管内皮细胞衰老。这也证实 Rut 具有抗动脉粥样硬化作用^[7]。

5 改善血管壁重构

EV 能降低血清和腹主动脉中 CGRP 含量,增加胸主动脉组织和背根神经节(DRG)中 TRPV1 的表达,能预防和逆转肥胖并发的血管肥厚^[15]。EV 还能明显改善中链甘油三酯(MCT)引起的大鼠右心室肥大。吴茱萸可起到抗心肌肥厚的作用,它能显著降低 ERK-1 mRNA 表达,提示这一作用可能是通过抑制 ERK-1 mRNA 的表达而实现^[16]。采用大鼠腹主动脉缩窄术制备心肌肥厚模型,吴茱萸总碱灌胃 4 周,显示对心肌肥厚有明显抑制作用,检测结果显示吴茱萸总碱能显著下调 ANF mRNA 和 CaN 表达,因此这一机制可能与抑制钙调磷酸神经酶信号通路有关^[17]。

6 影响组织器官血流量及抑制血小板凝聚

吴茱萸生物碱类对组织器官血流量的影响主要表现在心、脑、皮肤三个方面。其中,对皮肤血流量产生影响的碱类主要为 EV、Rut。有研究表明,以 EV、Rut 为主要成分的吴茱萸 70% 的甲醇提取物,以不同剂量口服之具有增加皮肤血流量的作用^[5]。从目前研究来看,对脑血流量产生影响的碱类为 DHE,它能选择性地增加脑血流量^[18]。吴茱萸碱类对心脏血流量的影响最为突出,建立大鼠心肌缺血后心功能受损模型,一定剂量的 Rut 能够恢复血流动力学参数,改善大鼠心肌缺血引起的心功能改变,增强心肌收缩力,提高心室顺应性,由此可能增加了心脏的输出量。静脉注射 Rut 200 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 可明显延长出血时间^[19],进一步研究发现,Rut 能抑制 TXA2 形成,减少磷酸肌醇破坏,抑制磷脂酶 C 活性和血小板聚集激动剂引起的钙内流^[20]。

7 结 语

吴茱萸有效成分分类较多,药效物质基础也较复杂,成分

不同,药理作用也不同。其中,Ev 的作用主要为抗心肌损伤,增强心肌收缩力和保护心脏,舒张血管,对血压的影响随作用时间而呈先降后升的过程。Rut 相对于其他生物碱研究较充分和深入,其作用主要有强心、抗心肌损伤及抗心律失常,舒张血管,剂量不同可产生升压或降压的双向作用。DHE 的作用主要表现在对血压的调节,对舒张压的降压作用明显,舒张血管。在对血压的双向调节中,EV、Rut、DHE 有明确的降低血压作用,唯有高剂量 Rut 能升高大鼠血压。对血管的收缩或舒张方面,EV、Rut 和 DHE 表现为血管舒张作用,这 3 种生物碱舒张血管机制均为抑制血管平滑肌中受体介导的 Ca^{2+} 通道及内皮活化,仅有吴茱萸水煎剂对家兔离体胸主动脉表现为收缩作用,而其具体机制尚无文献报道,且吴茱萸产地较分散,炮制过程不尽相同,组分较复杂,各地吴茱萸对血管收缩程度的影响,及何种组分引起血管收缩,均有待进一步研究。

目前,心血管疾病严重威胁到人类生命健康,临床使用中药治疗心血管疾病取得了显著的疗效,这也是现代中药药理研究的热点之一。

综上所述,吴茱萸生物碱类作为临床常用中药吴茱萸的主要组分,其对心血管疾病的治疗疗效确切,无论在药理研究方面还是临床应用方面,都具有非常广阔的开发前景。

参考文献

- [1] 段徐,凌峰. 吴茱萸次碱的药理作用[J]. 中华中医药学刊,2007,25(9):1857-1859.
- [2] 张秋方,杨奕樱. 吴茱萸碱药理作用的研究近况[J]. 贵阳中医学院学报,2013,34(1):36-38.
- [3] Rang WQ, Du YH, Hu CP, et al. Protective effects of evodiamine on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Planta Medica*, 2004,70(12):1140-1143.
- [4] Yi HH, Rang WQ, Deng PY, et al. Protective effects of rutaecarpine in cardiac anaphylactic injury is mediated by CGRP[J]. *Planta Medica*, 2004,70(12):1135-1139.
- [5] 龚慕辛,王智民,张启伟,等. 吴茱萸有效成分的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(2):183-187.
- [6] Li D, Zhang XJ, Chen L, et al. Calcitonin gene-related peptide mediates the cardioprotective effects of rutaecarpine against ischaemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009,36(7):662-667.
- [7] 邱模昌,彭维杰. 吴茱萸次碱药理作用研究进展[J]. 科技信息, 2012(1):651-652.
- [8] 易宏辉,让蔚清,谭桂山,等. 吴茱萸次碱对心脏过敏损伤的保护作用[J]. 中南药学,2003,1(5):262-265.
- [9] 张秋方,杨奕樱. 吴茱萸碱药理作用的研究近况[J]. 贵阳中医学院学报,2013,34(1):36-38.
- [10] 杨志欣,孟永海,王秋红,等. 吴茱萸药理作用及其物质基础研究概况[J]. 中华中医药学刊,2011,29(11):2415-2417.
- [11] 龚慕辛. 外翻肠囊法快速发现吴茱萸汤药效成分群的研究[D]. 北京:中国中医科学院,2009.
- [12] 黄伟,孙蓉,鲍志焯,等. 与功效和毒性相关的吴茱萸化学成分研究进展[J]. 中国药物警戒,2010,7(8):482-485.

害,那么受试者在通常情况下无法获得赔偿。多数受试者只能接受申办方或临床试验机构提出的协商赔偿数额,即使通过诉讼获得了赔偿,赔偿金也是相对较少的^[16]。

5 总结与展望

随着参与到药物临床试验中的受试者不断增多,与之相关的损害事件也越来越多的凸显出来。目前许多国家已经建立了专门的法律和制度来规范药物临床试验相关损害的赔偿问题,基于道德和慈善的考虑,多数国家采用“无过错责任”原则,通过保险公司、医疗机构或国家进行赔偿。但在赔偿覆盖的范围和赔偿金额的计算等方面还存在较大差异。我国亟待在此方面建立补偿基金和相关的意外保险,从而保证药物临床试验的顺利进行。

参考文献

- [1] Munshi R, Thatte U. Compensation for research related injury [J]. *Perspect Clin Res*, 2013, 4(1): 61-69.
- [2] Childress JF. Compensating injured research subjects: I. The moral argument [J]. *Hastings Cent Rep*, 1976, 6(6): 21-27.
- [3] 魏振瀛. 侵权责任方式与归责事由、归责原则的关系 [J]. *中国法学*, 2011(2): 27-37.
- [4] Petrini C. Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use; an overview [J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2014, 50(4): 317-321.
- [5] Munshi R, Thatte U. Compensation for research related injury [J]. *Perspect Clin Res*, 2013, 4(1): 61-69.
- [6] Resnik DB, Parasidis E, Carroll K, et al. Research-related injury

compensation policies of U. S. research institutions [J]. *IRB*, 2014, 36(1): 12-19.

- [7] Chwang E. Shared vulnerabilities in research [J]. *Am J Bioeth*, 2014, 14(12): 3-11.
- [8] Resnik DB. Compensation for research-related injuries. Ethical and legal issues [J]. *J Leg Med*, 2006, 27(3): 263-287.
- [9] Elliott C. Justice for injured research subjects [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 6-8.
- [10] ICH 指导委员会. 药品注册的国际技术要求(中英文对照): 2007 临床部分 [M]. 周海钧, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1-4.
- [11] Gupta YK, Padhy BM. India's growing participation in global clinical trials [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(6): 327-329.
- [12] Government of India Ministry of Health and Family Welfare. Clinical Trials in India [EB/OL]. (2013-08-30) [2014-06-12]. <http://mohfw.nic.in/index1.php?lang=1&level=4&sublinkid=3719&lid=2641>.
- [13] Sugarman J, Bhan A, Bollinger R, et al. India's new policy to protect research participants [J]. *BMJ*, 2013, 347: f4841.
- [14] Parikh PM, Prabhaskar K, Govind KB, et al. Standard operating procedure for audio visual recording of informed consent: an initiative to facilitate regulatory compliance [J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(2): 113-116.
- [15] Mudur G. Health activists attack Indian compensation formula for deaths attributed to clinical trials [J]. *BMJ*, 2013, 347: f6295.
- [16] 王静, 钱矛锐. 我国药物临床试验规范性操作的探究及建议 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(20): 2429.

收稿日期: 2015-04-20 编辑: 王国品

(上接第 1393 页)

- [13] 陈天琪, 杨卫平, 王嫣, 等. 黔产吴茱萸水煎剂对家兔离体胸主动脉作用及机制的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(12): 3024-3025.
- [14] 邱模昌, 余艳荣, 张瑜, 等. 吴茱萸次碱对内皮细胞损伤的保护效应及机制 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(3): 580-582.
- [15] 石海莲, 郑沁乐, 吴大正. 吴茱萸碱对肥胖并发血管肥厚的作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(12): 1687-1692.
- [16] 高永双, 孙安盛, 何娜, 等. 吴茱萸提取物对大鼠右室肥大细胞外信号调节激酶-mRNA 表达的抑制作用 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5): 1122-1123.
- [17] 郭兴武, 滕育松. 钙调神经磷酸酶信号通路在骨骼肌运动适应作用中的研究进展 [J]. *四川体育科学*, 2013(3): 40-42.

- [18] Horiuchi T, Suzuki S, Arisawa M, et al. Studies on evodiasaccharide-B purified from *Evodiae fructus*: Part I. Its properties and effects on cerebral blood flow [J]. *Pharm Biol*, 2008, 34(4): 262-266.
- [19] Sheu JR, Hung WC, Wu CH, et al. Antithrombotic effect of rutaecarpine, an alkaloid isolated from *Evodia rutaecarpa*, on platelet plug formation in in vivo experiments [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(1): 110-115.
- [20] Sheu JR, Kan YC, Hung WC, et al. The antiplatelet activity of rutaecarpine, an alkaloid isolated from *evodia rutaecarpa*, is mediated through inhibition of phospholipase C [J]. *Thromb Res*, 1998, 92(2): 53-64.

收稿日期: 2015-05-28 编辑: 王国品