中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效（下册）

ABSORPTION、DISTRIBUTION、METABOLISM、EXCRETION、TOXICITY AND ACTIVITY OF THE CHEMICAL CONSTITUENTS IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINES

编著 杨秀伟

中国医药科技出版社

中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效（下册）

ABSORPTION、DISTRIBUTION、METABOLISM、EXCRETION、TOXICITY AND ACTIVITY OF THE CHEMICAL CONSTITUENTS IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINES

责任编辑 赵燕宜
封面设计 无限设计

ISBN 7-5067-3496-6

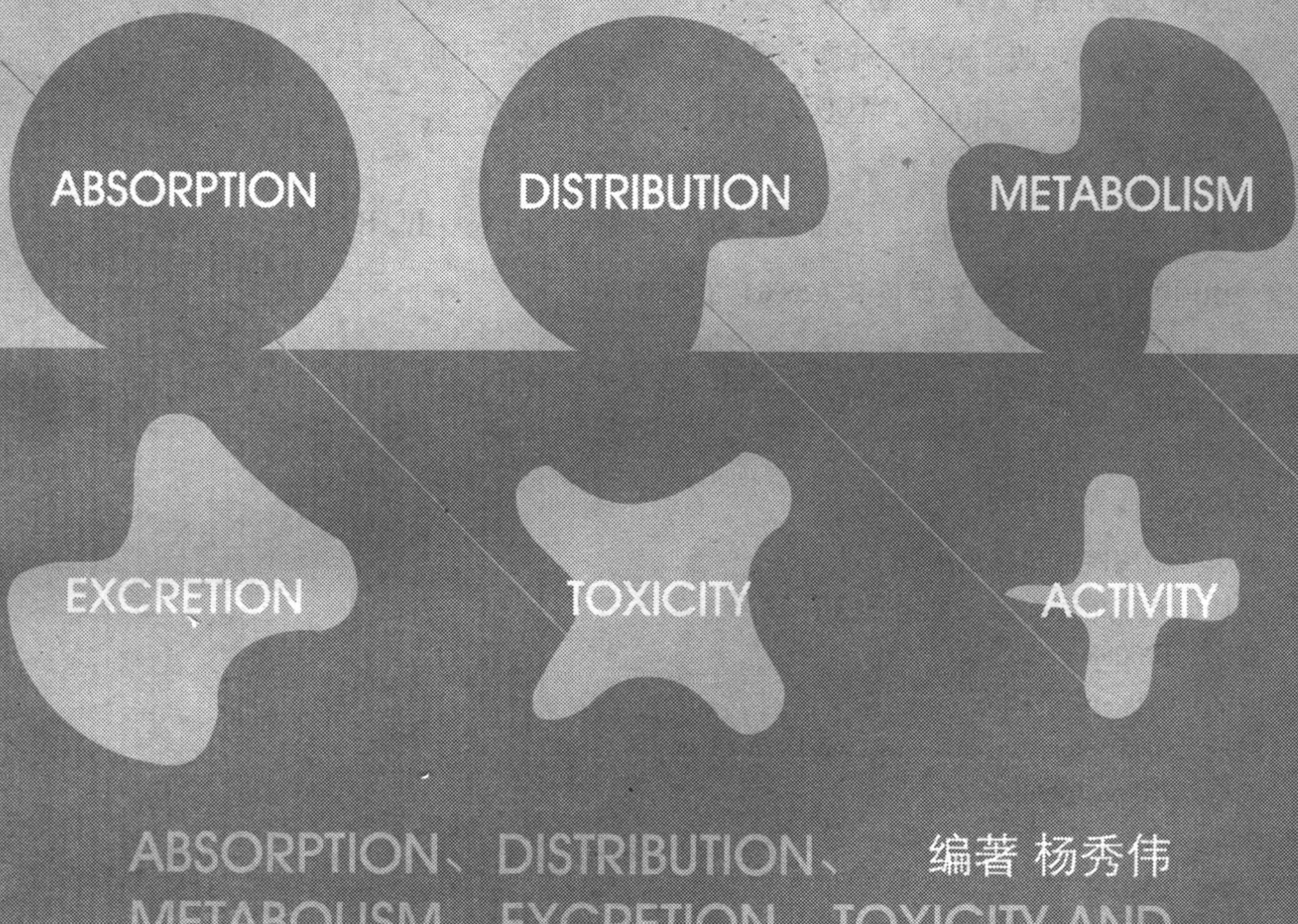
9 787506 734967 >

www.mpsky.com.cn

ISBN 7-5067-3496-6

定价：90.00元

中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效（下册）



ABSORPTION、DISTRIBUTION、METABOLISM、EXCRETION、TOXICITY AND ACTIVITY OF THE CHEMICAL CONSTITUENTS IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINES

编著 杨秀伟

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书为上、下册，研究中药的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效（ADME/Tox. Act.）过程的各种机制和理论、研究各种剂型因素和生物因素对药效的影响，对控制药物制剂的内在质量、确保最终药品的安全和有效、为新药开发和临床用药提供严格的评价指标，具有十分重要的理论意义和现实意义。基于中药的复杂性，以有效成分或有毒成分为观察指标的中药药物动力学研究和以药效或毒效为指标的中药药物动力学研究对于中医药理论的继承、现代化地研究中医药和中医药的现代化研究有着非常重要的意义。本书总结了中药成分的吸收、分布、代谢、排泄和毒性（ADME/Tox.）以及相关药效的研究成果，全书分上、下两篇。上篇为总论；下篇为各论，分八章，按中药化学成分结构类型分类，收载中药成分475个，全书280余万字。每个中药化学成分条目包括：【化学名】、【英文名】、【异名】、【结构式】、【分子式及分子量】、【来源】、【ADME/Tox.】、【生物活性】、【分析方法】、【化学结构谱学数据】、【附记】和【参考文献】等十二个部分。内容丰富、文图翔实、科学性强，可供活跃在中药现代化研究的科研工作者和广大中医药及中西医结合工作者以及相关硕士、博士研究生参考。

图书在版编目（CIP）数据

中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效. 下册：
杨秀伟编著. —北京：中国医药科技出版社，2006.8
ISBN 7-5067-3496-6

Ⅰ. 中... Ⅱ. 杨... Ⅲ. 中药化学成分-研究 Ⅳ. R284

中国版本图书馆CIP数据核字（2006）第093788号

美术编辑 陈君杞
责任校对 张学军
版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号
邮编 100088
电话 010-62244206
网址 www. cspyp. cn www. mpsky. com. cn
规格 787×1092mm $^{1}/_{16}$
印张 44 $^{3}/_{4}$
字数 1040千字
印数 1—3000
版次 2006年8月第1版
印次 2006年8月第1次印刷
印刷 三河富华印刷包装有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 7-5067-3496-6/R·2883
定价 90.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前　言

中药作为中华民族的瑰宝，正日益得到世界的关注。中药领域作为我国少数具有国际比较优势的领域之一，正面临着新的发展机遇和来自全球化竞争的严峻挑战。如何抓住机遇、应对挑战、制定对策，推动我国中药领域健康、与时俱进、可持续性发展，提高中药领域整体素质和国际竞争力，已成为业界共同瞩目的问题。但目前中医药基础理论的研究和创新相对滞后，制约了中药优势的发挥和发展；由于缺乏具有中医药特色的研究方法学体系，制约了中医药理论现代科学意义上的诠释和中药创新药物的发现。经过半个多世纪的不懈努力，虽在中医药理论的继承、现代化地研究中医药和中医药的现代化研究上，国人取得了令世人瞩目的成就，但就其方法学上来说，尚未建立。借鉴现代科学技术手段，“中药化学”和“中药药理”的研究虽已有了相当的成果沉淀，但与中医药所独具的特色和优势比较还相差甚远。近年来，植物化学意义上的“中药化学”研究与中药复方化学研究、生命科学研究的融合，使人们深刻认识到中药的体内过程（即吸收 absorption、分布 distribution、代谢 metabolism、排泄 excretion 和毒性 toxicity，简称 ADME/Tox.）研究是中医药理论的继承、现代化地研究中医药和中医药的现代化研究中不可或缺的重要组成部分。近年的研究发现单体中药化学成分的药代动力学行为受复方中共存其他成分的影响，同时由于中药的 ADME/Tox. 过程与其作用（activity）相联，因此，中药的 ADME/Tox. /Act. 系统性研究是非常必要的，它是中医药理论的继承、现代化地研究中医药和中医药的现代化研究的策略之一。

广义的药物代谢研究可追朔到 19 世纪上半叶，那时没有理论指导。所谓的“代谢”一词仅仅局限于药物。19 世纪下半叶，药物代谢研究有了进步，发现了许多代谢途径，并开始考虑代谢的生理学意义。Baumann 于 1876 年发现有毒的酚烃代谢可转化为无毒的酚酸苯酯，Nencki 和 Boutmy 于 1892 年通过实验证明芳香族化合物经氧化可转化为羧酸代谢产物，其毒性则大大降低。Neumeister 于 1893 年提出了“解毒（detoxication）”的概念，Trefouel 的实验证实了磺胺的活性代谢产物和生物激活（bioactivation）。到了 20 世纪 50 年代，正式提出了药物代谢（drug metabolism）的概念。其后，药物代谢的内涵和外延皆有了扩展，不仅指治疗药物，亦包括所有外源性化学物质（xenobiotics）；研究内容亦不仅包括化学物质的生物转化（biotransformation）过程，还包括药

物及其代谢产物的性质和量变规律，涉及吸收、分布、代谢和排泄等过程。随着科学技术的长足进步，又有了预测药物相互作用和环境因素对药物代谢的影响以及利用这些影响提高治疗效果和用药安全性等更丰富的内容。晚近发展起来的药物动力学（pharmacokinetics）亦研究药物的吸收、分布、代谢和排泄，主要侧重于用数学模型来定量描述药物在体内的动态过程。测定体液和组织内不同时间药物浓度变化，建立浓度变化的数学表达式，进而推算出各种动力学参数。药物浓度－时间曲线反映血药浓度的变化情况和维持时间，用以判断药物的疗效和毒性，确定最小有效浓度阈、最大安全浓度阈和药物的有效作用时间。根据药物浓度－时间曲线选择合适的数学模型进行数据拟合。另一方面，同一种药物处方组成、制剂工艺和剂型等不同时药效可以相去甚远，某些制剂可能无效，而另一些可能引起中毒反应。据文献调查，中止开发的药物中40%是由于不合适的药代动力学性质造成的。而对于抗感染药物，不合适的药代动力学性质几乎是中止开发的惟一因素。了解这些性质对于药物的发现和开发非常必要。因此，研究药物的吸收、分布、代谢、排泄、毒性和药效过程的各种机制和理论、研究各种剂型因素和生物因素对药效的影响，对控制药物制剂的内在质量、确保最终药品的安全和有效、为新药开发和临床用药提供严格的评价指标，具有十分重要的理论意义和现实意义。

中药药代动力学是在西药药物动力学研究基础上发展的、以中医药基本理论为指导、用药物动力学的方法研究中药在动物或人体内的吸收、分布、代谢、排泄和毒性过程的一门新兴边缘学科，在近20年来有了长足进步，逐渐形成了有自己特色的理论研究和临床实践。主要方法包括：①以有效成分为观察指标的中药药代动力学研究：该研究方法以一种或几种药理作用明确、结构已知的有效成分作为观察指标，测定该成分在血液或其他生物组织中的浓度随时间变化的过程，求出药物动力学参数。该方法比较精确、严谨，理论上也已成熟。目前积累的许多中药成分的药物动力学研究成果是按此研究方法得到的。②以药效为指标的中药药物动力学研究：该研究方法亦称生物效应法，绝大多数中药制剂成分复杂，目前尚不能用理化分析方法测定体液浓度以了解其在体内的变化过程和规律。因此，对于有效成分复杂或不明确或无合适含量测定方法的中药材及其制剂可采用此法。生物效应法包括：①药理效应法，以药物的药理效应强度为测定指标，通过将剂量－效应关系和时间－效应关系转换为时间－剂量关系，从而求出药物动力学参数。药理效应法以能定量并可逆地反映出药物在体内的动态变化药理效应为指标，不需要考虑中药复杂的化学成分，并且其测定的药物动力学参数对临床更具有参

考价值；②药物累积法，又称毒理效应法，其主要利用动物急性累积死亡率来求算药物动力学参数。该法具有非特异性，只要能致动物急性致死的药物都可采用此法。近年来，在中药药物动力学研究中出现了一些新概念，如：中药胃肠药物动力学、证治药物动力学、中药血清药理学、时辰药物动力学等等，国外又提出药物动力学与毒理学结合和互为拓展的相伴毒代药物动力学（concomitant toxicokinetics）的概念。这些方法在中药研究领域中的应用，已经取得了一定的成果，大大提高了我国中药新药研制水平，加快了中药新药研制与国际接轨的进程，并对指导中药的安全、有效、合理应用具有重要意义。

中药有效成分和有毒成分的研究，在中药复杂体系科学问题研究中占有举足轻重的地位，是基础科学问题，亦是核心问题。它的研究和最终阐明，对于中药原药材的野生抚育、新品种选育和培育及创造、规范化种植（养殖）、加工（如炮制）、储藏、运输、复方配伍、临床应用、新药研究与开发、合成药物意义上的先导化合物的寻找和新药发现皆有决定性的指导作用。但是，直至今日依然没有寻找到一条比较好的方法来确定中药的有效成分和有毒成分。

围绕中药有效成分和有毒成分的研究，在国家“九五”科技攻关计划中列进了“中药成分的人肠内厌氧性细菌代谢活性物质”课题，在“十五”期间国家“863”计划中列进了“与筛选、分离一体化的 Act/ADME/Tox. 研究平台”课题，在教育振兴计划“211”工程项目中列进了“基于结构性质与 ADME/Tox. 表现关系的创新药物设计和发现毒理学评价”课题，中药成分在动物或人体内过程的研究已成为确定中药有效成分和/或有毒成分的一条有效途径。

绝大部分中药是口服用药，在人体包含了：①在肠内的行为（包括对肠系膜受体等的刺激）；②跨肠系膜行为；③肝内行为等诸方面。中药成分的血清药物化学和血清药理学是这些方面的总体表现。药物的 ADME 包含了药物的动力学性质，Tox. 和 Act. 体现了药物的实用价值，药物 ADME/Tox. / Act. 性质的综合评判决定了其临床应用。因此，通过中药 ADME/Tox. /Act. 的研究，有可能为中药有效成分和有毒成分的研究和确定提供方法学，以推进中药现代化进程中科学问题的解决。同时，要缩短中药新药开发的时间，还必须有吸收、代谢的评价方法，需发展体外方法学和计算机、理化方法，以预测药物吸收性质和代谢。这些体外方法包括膜通透性和代谢或生物转化的快速评价，识别和确定药物转运的代谢机制和途径的能力及增加药物透过、降低代谢的方法，减少动物研究的应用，增加人的而不是动物的细胞或组织

的应用。又由于单体中药化学成分的药代动力学行为受复方中共存其他成分的影响，为此，有必要系统总结中药成分体内外行为的研究成果。本书正是在这些历史背景下编写完成的。

全书共分上、下两篇，由于复方中药的 ADME/Tox. /Act. 系统性研究不多，方法还不成熟，安排在上篇介绍。下篇有八章，按中药化学成分结构类型分类，收载中药成分 475 个，兼有个别中药复方的药代动力学数据。全书 260 余万字。每个中药化学成分条目包括：【化学名】、【英文名】、【异名】、【结构式】、【分子式及分子量】、【来源】、【ADME/Tox.】、【生物活性】、【分析方法】、【化学结构谱学数据】、【附记】和【参考文献】等十二个部分。内容丰富、文图翔实、科学性强，可供活跃在中药现代化研究的科研工作者和广大中医药及中西医结合工作者以及相关硕士、博士研究生参考。

在本书的编著过程中，中科院院士王夔教授给予了指导，王莹和徐嵬老师，博士研究生郭庆梅、韩美华、刘玉峰、滕杰、郑艳，硕士研究生桂方晋、郭杰、田莉、闫静等同学在生物碱文献查阅方面给予了大力协助，徐嵬老师编写了索引，在此深表谢意。感谢辛勤工作在中药 ADME/Tox. /Act. 领域的专家和学者报道了他（她）们在中药 ADME/Tox. /Act. 研究方面的研究成果，为本书增添了素材。本书是国家“九五”科技攻关计划“中药成分的人肠内厌氧性细菌代谢活性物质”课题（96－C02－03－06），国家“863”计划“与筛选、分离一体化的 Act. /ADME/Tox. 研究平台”课题（2002AA2Z343C），教育振兴计划“211”工程项目“基于结构性质与 ADME/Tox. 表现关系的创新药物设计和发现毒理学评价”课题和北京市科委科技计划基础研究专项“先导物和中药的 ADMET 性质快速集成评价实验平台 Z000405040311”课题和国家自然科学基金课题 29972004、20272006、20572007 的一部分；在此对项目资助部门一并表示感谢。同时，本书的编写得到了中国医药科技出版社的大力支持，在此表示感谢。

由于编著者水平有限和时间仓促，错误和疏漏之处在所难免，敬请同仁、专家及读者指正。

杨秀伟

北　京　大　学　药　学　院

天然药物及仿生药物国家重点实验室

北京大学　医药卫生分析中心

2005 年 8 月

目　　录

第五章　生物碱 …… (1237)

第一节　吡咯类 …… (1237)

三尖杉碱（1237）　黄皮酰胺（1239）　党参碱（1246）　党参次碱（1247）

南瓜子氨酸（1248）　刺凌德草碱（1249）　多花蟹甲草碱（1251）

暗黄猪屎豆碱（1252）　三尖杉酯碱（1253）　高三尖杉酯碱（1256）

印度天芥菜碱（1260）　印度天芥菜碱 *N* – 氧化物（1261）

全缘千里光碱（1263）　菘蓝千里光碱（1265）　海人草酸（1267）

单猪屎豆碱（1268）　狭叶水仙亭碱（1273）　滨海全能花碱（1275）

千里光碱（1276）　千里光菲灵碱（1278）　水苏碱（1281）

第二节　托品烷类 …… (1284)

山莨菪碱（1284）　樟柳碱（1289）　阿托品（1291）　包公藤甲素（1295）

可卡因（1296）　莨菪碱（1304）　东莨菪碱（1306）

第三节　哌啶类 …… (1310)

新烟碱（1310）　槟榔碱（1311）　烟碱（1313）　胡椒碱（1321）

胡芦巴碱（1332）　伪石蒜碱（1335）　恩其明（1337）　苦豆碱（1342）

金雀花碱（1344）　苦参碱（1347）　氧化苦参碱（1351）

一叶萩碱（1358）　拉马宁碱（1366）　羽扇豆碱（1368）

13α – 羟基羽扇豆碱（1369）　槐果碱（1371）　氧化槐果碱（1375）

槐定碱（1377）　槐胺（1382）　鹰爪豆碱（1385）

第四节　喹啉和喹诺酮类 …… (1389)

夏腊梅碱（1389）　喜树碱（1390）　羟基喜树碱（1397）

金鸡尼丁（1403）　金鸡宁（1404）　白叶藤碱（1406）　白鲜碱（1408）

花椒碱（1412）　二氢奎尼丁（1414）　奎尼丁（1417）　奎宁（1423）

二氢吴茱萸新碱（1431）　吴茱萸新碱（1432）

第五节　吖啶酮类 …… (1435)

山油柑碱 …… (1435)

第六节　喹唑啉类 …… (1438)

常山碱乙（1438）　鸭嘴花种碱（1440）　鸭嘴花种酮（1442）

第七节　异喹啉类 …… (1446)

和乌胺（1446）　罂粟碱（1449）　那可丁（1452）　小檗胺（1454）

千金藤素（1458）　箭毒碱（1462）　北豆根碱（1464）

北豆根苏林碱（1468）　异粉防己碱（1471）　木防己碱（1474）

莲心碱（1477） 粉防己碱（1480） 唐松草新碱（1485）
厚果唐松草碱（1487） 波尔定（1490） 荷包牡丹碱（1492）
海罂粟碱（1497） 去氢紫堇碱（1500） 药根碱（1502）
原阿片碱（1506） 小檗碱（1513） 巴马亭（1521） 血根碱（1524）
四氢巴马汀（1527） 可待因（1532） 吗啡（1539） 青藤碱（1548）
蒂巴因（1553） 吐根酚碱（1556） 吐根碱（1559）
奥可梯木种碱（1564）
第八节 吲哚类 ……（1566）
蟾酥碱（1566） β－咔啉（1568） 去氢吴茱萸碱（1571）
吴茱萸碱（1573） *N*，*N*－二甲基色胺（1577） 椭圆玫瑰树碱（1580）
骆驼蓬碱（1584） 骆驼蓬酚（1592） 哈尔满（1593） 哈尔明碱（1595）
哈尔酚（1599） 毒扁豆碱（1602） 吴茱萸次碱（1606）
田麦角碱（1610） 麦角胺（1612） 麦角新碱（1614）
α－二氢麦角隐亭（1616） 马钱子碱（1618）
马钱子碱 *N*－氧化物（1621） 异钩藤碱（1624） 育亨宾（1627）
利血平（1629） 钩藤碱（1634） 士的宁（1638）
士的宁 *N*－氧化物（1641） 长春胺（1645） 长春多灵（1648）
靛玉红（1650） 环氧长春碱（1653） 长春碱（1656） 长春新碱（1660）
第九节 嘌呤及黄嘌呤类 ……（1666）
咖啡因（1666） 叶酸（1672） 可可碱（1675） 茶碱（1677）
第十节 大环类 ……（1682）
美登碱（1682）
第十一节 萜类 ……（1686）
石杉碱甲（1686） 乌头胺（1697） 乌头碱（1698） 关附甲素（1703）
次乌头碱（1709） 辽乌头碱（1714） 刺乌头碱（1715）
中乌头碱（1719） 甲基牛扁碱（1723） 紫杉醇（1727）
第十二节 甾类 ……（1740）
番茄碱苷（1740） 环维黄杨星 D（1744） α－查茄碱（1748）
茄啶（1749） 茄碱（1752） 澳洲茄胺（1754） 西贝母碱（1757）
藜芦碱（1759） 伊贝碱苷 A（1761） 西贝素苷（1763）
第十三节 有机胺类 ……（1764）
甜菜碱（1764） 益母草碱（1767） 左旋多巴（1770）
去甲伪麻黄碱（1772） 酪胺（1773） *l*－麻黄碱（1776）
d－伪麻黄碱（1781） 马兜铃内酰胺Ⅰ（1784） 辣椒碱（1786）
秋水仙碱（1790） 马兜铃酸Ⅰ（1798） 马兜铃酸Ⅱ（1806）
苦杏仁苷（1809） 苏铁苷（1813）
第十四节 其他生物碱 ……（1814）
川芎嗪（1814） 加兰他敏（1819） 石蒜胺（1826）

第六章　矿物类中药成分 ……（1828）
轻粉（1828）　朱砂（1829）　硫化汞（1831）　雄黄（1832）
砒霜（1835）
第七章　蛋白类中药成分 ……（1838）
细胞毒素－14（1838）　眼镜蛇神经毒素（1839）　水蛭素（1839）
蕲蛇酶（1841）　α－苦瓜子蛋白（1845）　蓖麻毒素（1846）
相思豆毒素（1848）　ω－芋螺毒素 SO3（1850）
第八章　糖类中药成分 ……（1852）
甲壳二糖（1852）　甲壳三糖（1854）　茯苓聚糖（1856）
D－聚甘酯（1859）　南沙参多糖（1861）　硒酸酯多糖（1862）
水苏糖（1863）　银耳多糖（1866）
索引 ……（1868）
附录　ADME/Tox. /Act. 研究中的常用术语 ……（1931）

CONTENTS

CHAPTER 5 ALKALOIDS COMPOUNDS

Sction 1 Pyrrole Compounds

Cephalotaxine Clausenamide Codonopsine Codonopsinine Cucurbitin Echinatine Floridanine Fulvine Harringtonine Homoharringtonine Indicine Indicine *N* – oxide Integerrimine Isatidine Kainic acid Monocrotaline Nangustine Pancracine Senecionine Seneciphylline Stachydrine

Sction 2 Tropane Compounds

Anisodamine Anisodine Atropine Baogongteng A Cocaine Hyoscyamine Scopolamine

Sction 3 Piperidine Compounds

Anabasine Arecoline Nicotine Piperine Trigonelline Pseudolycorine Ungeremine Aloperine Cytisine Matrine Oxymatrine Securinine Lehmannine Lupanine 13α – Hydroxylupanine Sophocarpine Oxysophocarpine Sophoridine Sophoramine Sparteine

Sction 4 Quinoline and Quinolone Compounds

Calycanthine Camptothecine Hydroxycamptothecin Cinchonidine Cinchonine Cryptolepine Dictamnine Fagarine Dihydroquinidine Quinidine Quinine Dihydroevocarpine Evocarpine

Sction 5 Acridone Compounds

Acronycine

Sction 6 Quinazoline Compounds

β – Dichroine Vasicine Vasicinone

Sction 7 Isoquinoline Compounds

Higenamine Papaverine Narcotine Berbamine Cepharanthine Curine Dauricine Daurisoline Isotetrandrine Trilobine Liensinine Tetrandrine Thalidasine Thalicarpine Boldine Dicentrine Glaucine Dehydrocorydaline Jatrorrhizine Protopine Berberine Palmatine Sanguinarine Tetrahydropalmatine Codeine Morphine Sinomenine Thebaine Cephaeline Emetine Glaziovine

Sction 8 Indole Compounds

Bufotenine β – Carboline Dehydroevodiamine Evodiamine *N*, *N* – Dimethyltryptamine Ellipticine Harmaline Harmalol Harman Harmine Harmol Physostigmine Rutaecarpine Agroclavine Ergotamine Ergometrine α – dihydroergocryp-

tine Brucine Brucine *N* – oxide Isorhynchophylline Yohimbine Reserpine Rhynchophylline Strychnine Strychnine *N* – oxide Vincamine Vindoline Indirubin Leurosine Vinblastine Vincristine

Sction 9 Purine and Xanthine Compounds

Caffeine Folic acid Theobromine Theophylline

Sction 10 Macrocycle Alkaloids

Maytansine

Sction 11 Terpenoid Alkaloids

Huperzine A Aconine Aconitine Guanfu base A (Guan – fu base I, Guan – fu AA) Hypaconitine Jesaconitine Lappaconitine Mesaconitine Methyllycaconitine Taxol

Sction 12 Steroid Alkaloids

Tomatine Cyclovirobuxine D α – Chaconine Solanidine Solanine Solasodine Sipeimine Cevadine Yibeissine A Sipeimine – 3 – *O* – β – D – glucopyranoside

Sction 13 Organic Amine Alkaloids

Betaine Leonurine Levodopa Norpseudoephedrine Tyramine *l* – Ephedrine *d* – Pseudoephedrine Aristolactam Ⅰ Capsaicin Colchicine Aristolochic acid Ⅰ Aristolochic acid Ⅱ Amygdalin Cycasin

Sction 14 Other Alkaloids

Chuanxiongzine Galanthamine Lycoramine

CHAPTER 6 MINERAL DRUGS

Calomelas Cinnabar Ethiopsite Realgar Arsenic

CHAPTER 7 POLYPEPTIDE CONSTITUENTS

Cytotoxin – 14 Neurotoxins Hirudin Agkistrodon acutus enzyme α – Momorcharin Ricin Abrin omega – Conotoxin SO3

CHAPTER 8 OLIGOSACCHARIDE AND POLYSACCHARIDE CONSTITUENTS

Chitobiose Chitotriose Pachyman *D* – Polymannuronicate Radix adenophorae polysaccharides κ – Selenocarrageenan Stachyose Tremella polysaccharide

第五章　生　物　碱

第一节　吡　咯　类

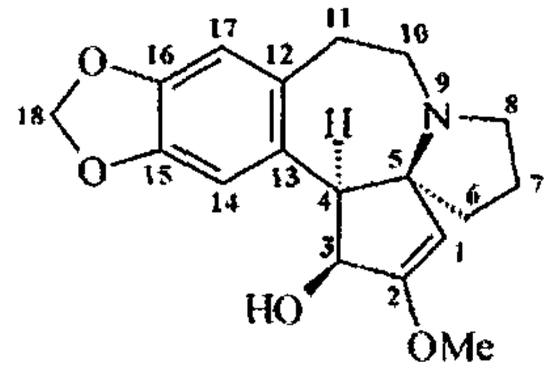
三尖杉碱

【化学名】　[1*S* - (1α, 3aS^*, 14bβ)] - 1, 5, 6, 8, 9, 14b - Hexahydro - 2 - methoxy - 4H - cyclopenta [a] [1, 3] dioxolo [4, 5 - h] pyrrolo [2, 1 - b] [3] benzazepin - 1 - ol

【英文名】Cephalotaxine

【异名】粗榧碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{21}NO_4$，315

【来源】

1. 核果粗榧 *Cephalotaxus drupacea* Sieb. Et Zucc. 的叶和茎[1,2]
2. 三尖杉 *C. fortunei* Hook. 的叶、茎和花粉[1-3]
3. 海南粗榧 *C. hainanensis* Li 的叶、茎和花粉[3]
4. 长梗粗榧 *C. harringtonia* K. Koch. 的根和全株[4-6]

【ADME/Tox.】

临床上三尖杉碱的副作用和毒性主要为不同程度的骨髓抑制，多数于停药二周后或用中草药调理后恢复。肌内注射局部刺激性大，可产生疼痛及硬结。

【生物活性】

三尖杉碱对小鼠肉瘤 180、白血病 L - 1210 和 P - 388 细胞生长有显著抑制作用[5,6]。其作用原理可能是阻断或减少肿瘤血管形成因子（TAF）的形成，或直接抑杀瘤细胞，从而抑制肿瘤的生长。也有报道对小鼠实验性淋巴细胞白血病 P338 和淋巴样白血病 L - 1210 无抑制作用[7]。

【化学结构谱学数据】

三尖杉碱：无色柱状结晶，mp 136 - 137℃[9]；$[\alpha]_D$ - 196.8°（*c* 1.08，$CHCl_3$）；mp 134 - 136℃；$[\alpha]_D$ - 189°（*c* 0.51，$CHCl_3$）[7]；IR$\nu_{max}^{KBr}\mu$：2.9（OH），10.75（—O—CH_2—O—）；UVν_{max}^{MeOH}nm（logϵ）：259（2.7）。^{1}H - NMR δ：4.89（1H，s，H - 1），4.70（1H，d，J = 9.0Hz，H - 3），3.63（1H，d，J = 9.0Hz H - 4），6.65（1H，s，H - 14），6.61（1H，s，H - 17），5.86（2H，s，aryl—OCH_2O—），3.70（3H，s，vinyl—OCH_3）；EI - MS：*m/z* 315 $[M]^+$（100），314（27），300（54），298（60），284（65），272（15），254（12），214（14），166（23），150（16），137（16）[10]。

合成品 *dl* - 三尖杉碱：IR$\nu_{max}^{CH_2Cl_2}$cm^{-1}：3676，3583，1654，1504，1487；EI - MS：*m/z* 315 $[M]^+$（100），300（57），298（64），284（75）；CI - MS：*m/z* 316 $[M+H]^+$（47），298（100）；HR - EI - MS：*m/z* 315.1479 $[M]^+$（计算值 $C_{18}H_{21}NO_4$，315.1471）。^{1}H - NMR（270MHz，$CDCl_3$）δ：6.69（1H，s，H - 17），6.65（1H，s，H - 14），5.92（2H，s，H - 18×2），4.92（1H，s，H - 1），4.78（1H，d，$J_{3,4}$ = 9.2Hz，H - 3），3.72（3H，s，C_2 - OMe），3.68（1H，d，$J_{3,4}$ = 9.2Hz，H - 4），3.40 - 3.30（1H，m，H - 11β），3.12 - 3.05（1H，m，H - 8α），2.98 - 2.89（1H，m，H - 10α），2.63 - 2.55（2H，m，H - 10β，H - 8β），2.40 - 2.30（1H，m，H - 11α），2.08 - 1.96（1H，m，H - 6α），1.92 - 1.83（1H，m，H - 6β），1.80 - 1.70（1H，m，H - 7α），1.70 - 1.60（1H，m，H - 7β）；^{1}H - NMR（270MHz，C_6D_6）δ：6.57（1H，s，H - 17），6.46（1H，s，H - 14），5.34（2H，d，J_{gem} = 23.0Hz，H - 18×2），4.61（1H，s，H - 1），4.21（1H，d，$J_{3,4}$ = 9.2Hz，H - 3），3.59 - 3.52（1H，m，H_a - 10），3.33（1H，d，$J_{3,4}$ = 9.2Hz，H - 4），3.23（3H，s，OMe），2.89 - 2.85（1H，m，H - 8α），2.80 - 2.73（1H，m，H_a - 11），2.64 - 2.61（1H，m，H_b - 11），2.60 - 2.45（1H，m，H - 8β），2.17 - 2.12（1H，m，H_b - 10），1.89 - 1.83（1H，m，H_a - 7），1.71 - 1.65（1H，m，H_b - 7），1.57 - 1.49（2H，m，H_a - 6 和 H_b - 6）；^{13}C - NMR（270MHz，C_6D_6）δ：161.6 s（C - 2），146.9 s（C - 15），146.2 s（C - 16），135.3 s（C - l2），129.8 s（C - 13），112.9 d（C - 14），110.5 d（C - 17），100.7 t（C - 18），97.8 d（C - 1），73.5 d（C - 3），70.5 s（C - 5），59.0 d（C - 4），56.5（OMe），53.8 t（C - 8），48.3 t（C - 11），44.0 t（C - 10），32.3 t（C - 7），21.2 t（C - 6）[11]。

合成品（-）- 三尖杉碱：无色结晶（己烷 - 乙酸乙酯），mp 119 - 121℃；$[\alpha]_D$ - 161.3°（*c* 0.75，$CHCl_3$）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3538，1652，1502，1486；EI - MS：*m/z* 315 $[M]^+$，300，298，284，272；HR - EI - MS：*m/z* 315.1472 $[M]^+$（计算值 $C_{18}H_{21}NO_4$，315.1471）。^{1}H - NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ：6.68（1H，s，H - 17），6.65（1H，s，H - 14），5.90（2H，s，H - 18×2），4.93（1H，s，H - 1），4.76（1H，d，$J_{3,4}$ = 9.3Hz，H - 3），3.73（3H，s，C_2 - OMe），3.68（1H，d，$J_{3,4}$ = 9.2Hz，H - 4），3.35（1H，ddd，J = 14.3，12.1，7.7Hz，H - 11β），3.08（1H，ddd，J = 9.3，7.7，4.9Hz，H - 8α），2.93（1H，ddd，J = 12.1，11.0，7.1Hz，H - 10α），2.55 - 2.64（2H，m，H - 10β，H - 8β），2.36（1H，dd，J = 14.3，6.6Hz，H - 11α），1.95 - 2.08（1H，m，H - 6α），1.62 - 1.94（4H，m，H - 6β，H - 7α，H - 7β，OH）[12]。

已通过晶体 X－射线衍射法确定了结构[13]。

【附记】

临床上对恶性淋巴瘤和淋巴性白血病有显著疗效。

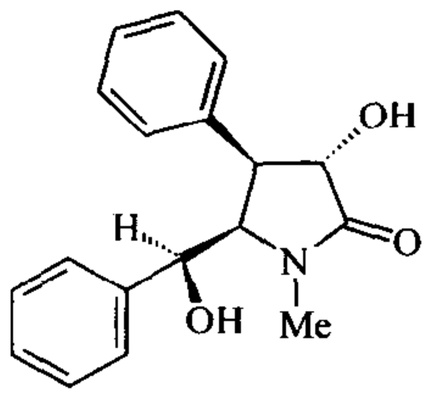
参　考　文　献

1. Paudler WW, Kerley GI, Mckay J. Alkaloids of *Cephalotaxus drupaceae* and *Cephalotaxus fortunei*. *J. Org. Chem.*, 1963, 28 (9): 2194～2197
2. Paudler WW, Mckay J. The structures of some of the minor alkaloids of *Cephalotaxus fortunei*. *J. Org. Chem.*, 1973, 38 (11): 2110～2112
3. 广东省医药工业公司佛山制药厂. 从三尖杉中分离抗癌成分粗榧碱. 中草药通讯, 1972, (2): 19
4. Powell RG, Rogovin SP, Smith Jr CR. Isolation of antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.*, 1974, 13 (2): 129～132
5. Mikolajczak KL, Powell RG, Smith CR, *et al*. Deoxyharringtonine, a new antitumor alkaloid from *Cephalotaxus* structure and synthetic studies. *Tetrahedron*, 1972, 28: 1995～2001
6. Powell RG. Structures of homoerythrina alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*. *Phytochemistry*, 1972, 11: 1467～1472
7. Powell RG, Weisleder D, Smith CR, *et al*. Antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*: structure and activity. *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61 (8): 1227～1230
8. 王慕邹，张丽艳，陈妍，等. 三尖杉属植物中生物碱的高效液相色谱测定. 药物分析杂志, 1991, 11 (60): 333～336
9. Powell RG, Weisleder D, Smith CR, *et al*. Structures of harringtonine, isoharringtonine and homoharringtonine. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 11: 815～818
10. 中国医学科学院药物研究所，中国人民解放军第一八七医院. 海南粗榧抗肿瘤有效成分的研究. 化学学报, 1976, 34 (4): 283～293
11. Burkholdert TP, Fuchs PL. Synthesis via vinyl sulfones. 38. Total synthesis of the *Cephalotaxus* alkaloids *dl*－cephalotaxine, *dl*－hydroxycephalotaxine, and *dl*－drupacine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112 (26): 9601～9613
12. Isono N, Mori M. Total synthesis of (－)－cephalotaxine. *J. Org. Chem.*, 1995, 60 (1): 115－119
13. Arora SK, Bates RB, Grady RA. Crystal and molecular structure of cephalotaxine. *J. Org. Chem.*, 1976, 41 (3): 551～554

黄　皮　酰　胺

【英文名】Clausenamide

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{19}NO_3$，297

【来源】

1. 黄皮 *Clausena lansium*（Lour.）Skeels 的叶[1]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

在大鼠肝微粒体体外温孵培养体系中，（－）－，（＋）－黄皮酰胺被转化产生三个代谢产物，分别为 CM1、CM2 和 CM3。CM2 为左旋黄皮酰胺的主要代谢产物，而在右旋黄皮酰胺的代谢产物中却极少；CM3 在右旋黄皮酰胺代谢体系中的含量明显大于左旋黄皮酰胺温孵体系中的含量[2]。

经过活性拆分，得到（－）－黄皮酰胺和（＋）－黄皮酰胺。在大鼠肝微粒体体外温孵培养体系中左旋黄皮酰胺被转化产生三个产物，分别鉴定为 CM1、CM2 和 CM3[3,4]，转化途径如图 5－1。

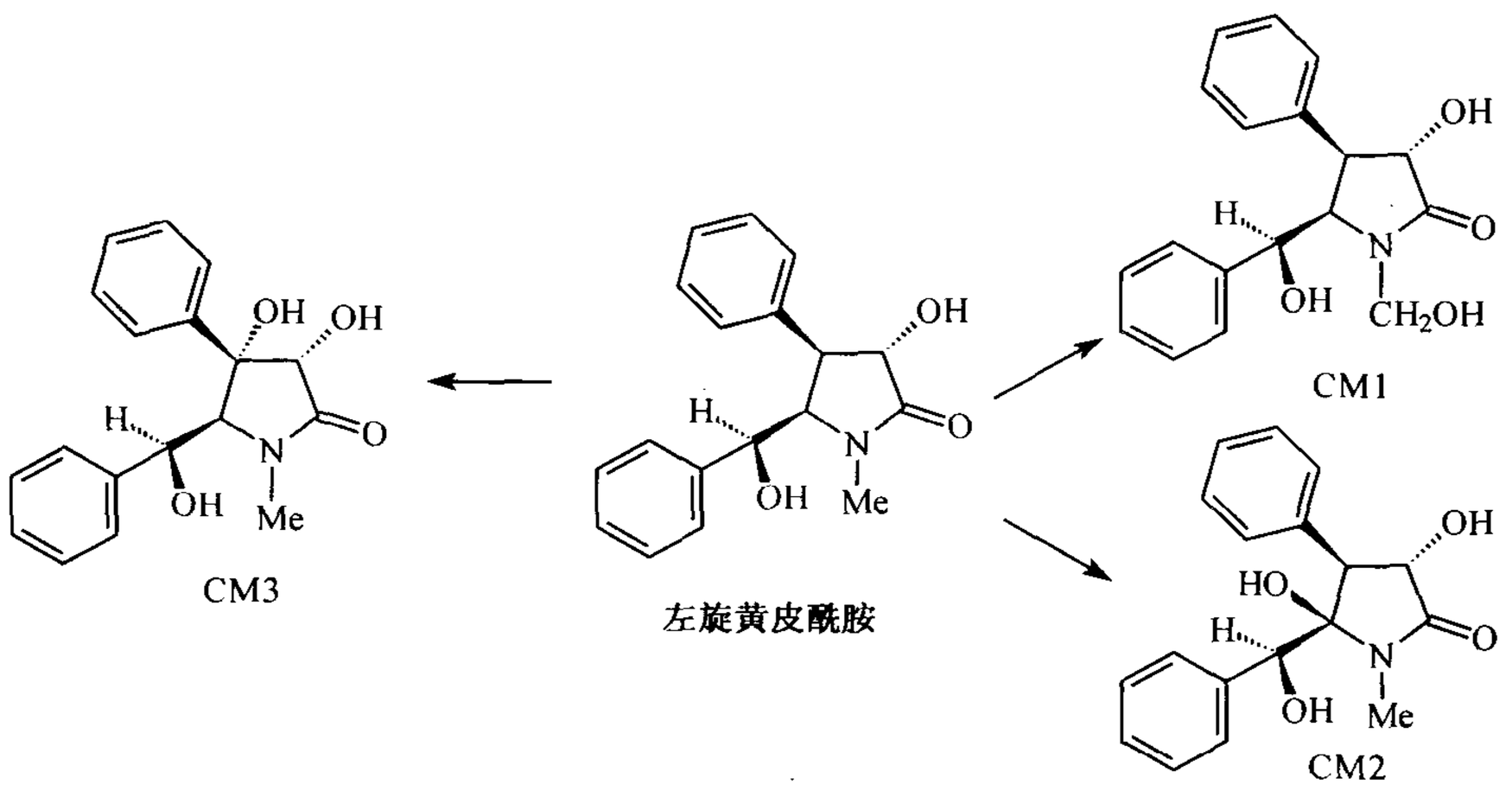


图 5－1 左旋黄皮酰胺在大鼠肝微粒体中的代谢转化

在大鼠肝微粒体体外温孵培养体系中，右旋黄皮酰胺被转化产生五个代谢产物，分别为 6－羟基黄皮酰胺（6－hydroxylclausenamide，CM1）、4－羟基黄皮酰胺（4－hydroxylclausenamide，CM3）、4，6－二羟基（4，6－dihydroxyl clausenamide，CM4）、4－苯环邻位羟基黄皮酰胺（4－phenyl－ortho－hydroxylclausenamide，CM5）和 4，7－苯环间位－二羟基黄皮酰胺（4，7－phenyl－meto－dihydroxyl－clausenamide，CM6）[4]。根据代谢产物的结构特点，推断其代谢途径如图 5－2 所示。

通过定性比较左旋和右旋黄皮酰胺的代谢差异，发现 CM1 和 CM2 为左旋黄皮酰胺的主要代谢产物，产生的 CM3 较少。CM3 为右旋黄皮酰胺的主要代谢产物，仅产生极微量的 CM2，提示药物代谢酶系（P_{450}酶系）对手性黄皮酰胺代谢具有立体选择性，推测手性黄皮酰胺与其他生物活性酶或受体的结合也具有立体选择性。这也从代谢角度阐明了左旋和右旋黄皮酰胺药理作用及毒性方面差异的原因[4]。

其后，采用 LC－MS 的方法，从（＋）－，（－）－黄皮酰胺的大鼠肝微粒体温孵体

系中还检出 3 – 去氢黄皮酰胺（3 – dehydroclausenamide）[5]，从粪便排泄的代谢产物中检出代谢产物 *N* – 去甲基黄皮酰胺（*N* – demethylclausenamide）[6]。

右旋黄皮酰胺在大鼠体内的主要代谢转化途径如图 5 – 2，左旋黄皮酰胺的基本代谢途径与右旋黄皮酰胺相同，只是各代谢物产生的数量不同表现其底物立体选择性。

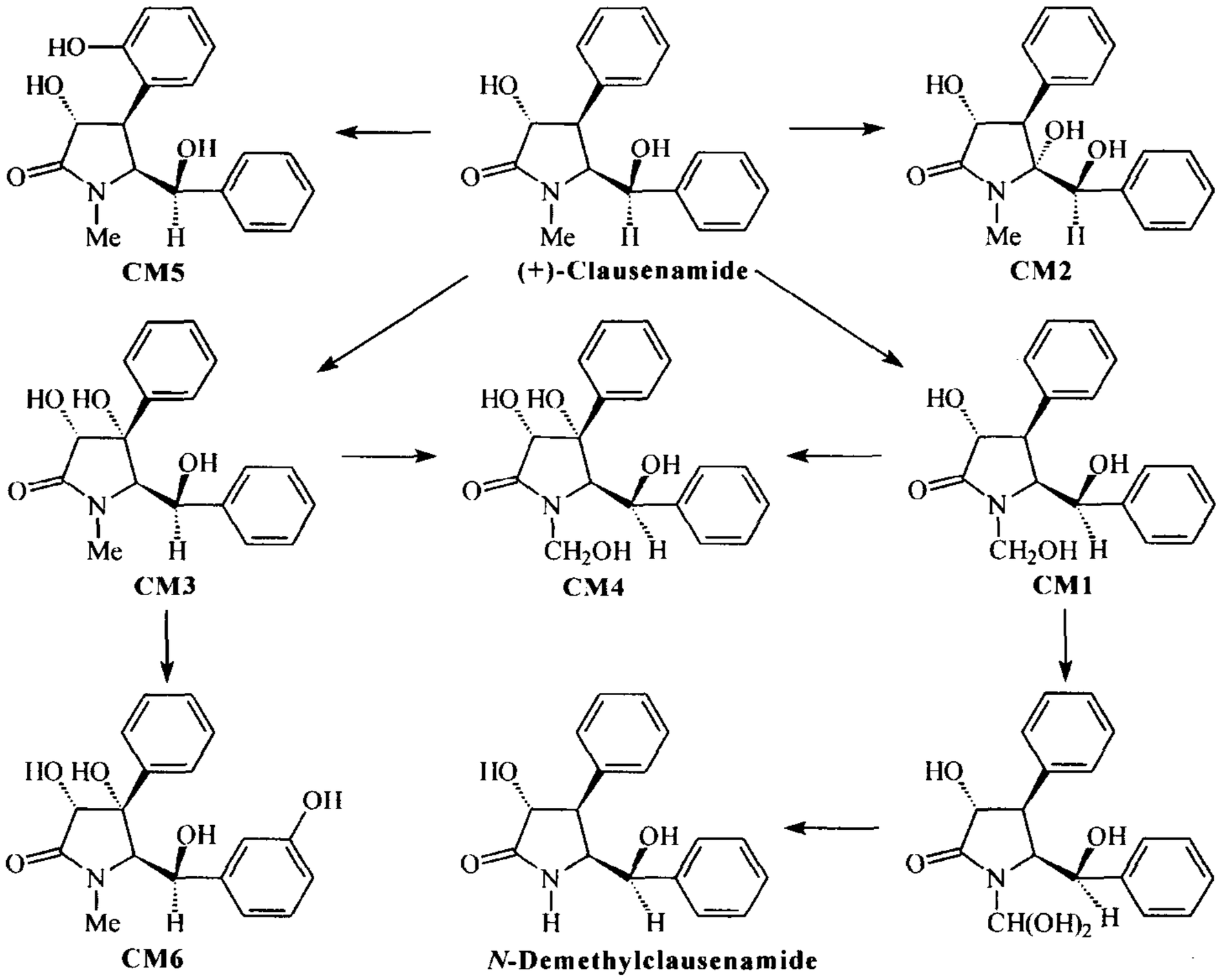


图 5 – 2　右旋黄皮酰胺在大鼠肝微粒体中及体内的代谢转化

在体外大鼠肝微粒体生物转化系统中，左旋黄皮酰胺主要生成 6 – 羟基黄皮酰胺、C_5 – 羟基黄皮酰胺和 4 – 羟基黄皮酰胺，其优势代谢途径为 C_6 位羟基化；C_6 位羟基化代谢的 V_{max}/K_m 值高于 C_5 位羟基化和 4 位羟基化。右旋黄皮酰胺的 4 位羟化反应 K_m 最小、V_{max}最大，因此，代谢速率最高，是左旋黄皮酰胺 4 位羟基化的 8 倍；而其 C_6 – 羟基黄皮酰胺和 C_5 – 羟基黄皮酰胺的产量很小。黄皮酰胺对映体在大鼠肝微粒体中的羟基化代谢存在明显的底物立体选择性差异[7]。

以相同的肝微粒体温孵体系对右旋黄皮酰胺和左旋黄皮酰胺进行温孵，发现两者所产生的主要代谢产物基本相同，但主要代谢产物在右旋黄皮酰胺和左旋黄皮酰胺温孵体系中含量差别较大，左旋黄皮酰胺代谢产生的 CM1 和 CM5 的量比右旋黄皮酰胺大；CM2 是左旋黄皮酰胺的主要代谢产物之一，右旋黄皮酰胺产生极小的量；CM3 是右旋黄皮酰胺的主要代谢产物，左旋黄皮酰胺产生的量较少。CM4 和 CM6 是由 CM3 进一步代谢所产生的双羟基代谢产物，右旋黄皮酰胺产生的量多于左旋黄皮酰胺。定量分析（+）–，（–）–黄皮酰胺在肝微粒体中不同时间的代谢情况，发现它们在实验浓度下皆为非线性动力学，

代谢速率基本相同，不同时间代谢的立体选择性基本相同[8]。

2. 排泄[6]

在大鼠，黄皮酰胺的代谢产物主要通过尿液排出体外，代谢产物在尿样中的相对含量左旋黄皮酰胺和右旋黄皮酰胺分别为74.8%和86.8%（原形药物相对含量分别为25.2%和13.2%），粪便中代谢产物的相对含量左旋黄皮酰胺和右旋黄皮酰胺分别为20.0%和32.6%（母体药相对含量分别为80.0%，67.4%）。即：通过胆汁分泌进而从粪便中排出微量的代谢产物，而母体化合物从粪便中排出的量却很大。这可能是因为母体药的极性较小、水溶性差所致，且排出体外的尿液使微量代谢产物富集，因此，黄皮酰胺在尿中的代谢产物能较全面地反应其Ⅰ相代谢转化情况。左旋黄皮酰胺和右旋黄皮酰胺的代谢物皆主要从尿液中排出，而原形药物从粪便中排出的量却很大。左旋黄皮酰胺和右旋黄皮酰胺相比，左旋黄皮酰胺在体内的代谢率低于右旋黄皮酰胺，从粪便及尿液中排出的左旋黄皮酰胺的代谢产物相对含量均低于右旋黄皮酰胺。黄皮酰胺原形药物和其代谢产物的排出途径不尽相同，胆汁、血浆中各代谢产物存在的情况也不尽相同。

3. 药代动力学

按80mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射（－）－黄皮酰胺，血药浓度－时间曲线符合二室模型，同时检测代谢产物6－羟基黄皮酰胺，主要药代动力学参数[9]为：

（－）－黄皮酰胺：A = （69.8 ± 15.3）μg·mL^{-1}，α = （0.058 ± 0.007）min^{-1}，B = （0.37 ± 0.14）μg·mL^{-1}，β = （0.0045 ± 0.0005）min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （12.2 ± 1.7）min，$t_{1/2\beta}$ = （156.6 ± 18.6）min，K_{21} = （0.0047 ± 0.0006）min^{-1}，K_{10} = （0.054 ± 0.007）min^{-1}，K_{12} = （0.0031 ± 0.0009）min^{-1}，AUC = （1286.1 ± 171.6）μg·L^{-1}·min^{-1}，V_d = （1.2 ± 0.3）L·kg^{-1}，CL = （0.063 ± 0.009）L·kg^{-1}·min^{-1}。

6－羟基黄皮酰胺：A = （13.1 ± 13.1）μg·mL^{-1}，α = （0.044 ± 0.007）min^{-1}，B = （0.051 ± 0.01）μg·mL^{-1}，β = （0.0030 ± 0.0005）min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （16.3 ± 2.8）min，$t_{1/2\beta}$ = （238.8 ± 48.7）min，K_{21} = （0.0037 ± 0.0007）min^{-1}，K_{10} = （0.035 ± 0.006）min^{-1}，K_{12} = （0.0076 ± 0.0015）min^{-1}，AUC = （78.3 ± 5.4）min·μg·L^{-1}，V_d = （29.9 ± 6.1）L·kg^{-1}，CL = （1.02 ± 0.07）L·kg^{-1}·min^{-1}，K_t = （0.09 ± 0.06）min^{-1}，$t_{1/2}K_t$ = （9.6 ± 3.6）min^{-1}，t_{max} = （17.9 ± 3.1）min，C_{max} = （1.29 ± 0.10）μg·mL^{-1}。

（－）－黄皮酰胺在大鼠体内分布较快，同时消除也快，其血浆转化产物主要为6－羟基黄皮酰胺。给大鼠静脉注射（－）－黄皮酰胺后，6－羟基黄皮酰胺产生快，达峰也快，但消除稍慢于（－）－黄皮酰胺。

按30mg·kg^{-1}剂量给Beagle犬灌胃（－）－黄皮酰胺，原形药物及其代谢产物6－羟基黄皮酰胺在体内过程符合二室模型[10]，（－）－黄皮酰胺的主要药代动力学参数为：A = （27 ± 19）ng·mL^{-1}，B = （5 ± 4）ng·mL^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （0.9 ± 0.6）h，$t_{1/2\beta}$ = （19 ± 23）h，K_{21} = （0.3 ± 0.3）h^{-1}，K_{10} = （0.20 ± 0.20）h^{-1}，K_{12} = （0.6 ± 0.3）h^{-1}，$AUC_{0\to24h}$ = （69 ± 14）ng·mL^{-1}·h^{-1}，V = （179 ± 75）L·kg^{-1}，CL = （7 ± 4）L·min^{-1}，t_{max} = （0.8 ± 0.5）h，C_{max} = （21 ± 10）ng·mL^{-1}。6－羟基黄皮酰胺的主要药代动力学参数为：A = （5 ± 4）ng·mL^{-1}，B = （0.6 ± 0.9）ng·mL^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （1.4 ± 0.6）h，$t_{1/2\beta}$ = （13 ± 12）h，

K_{21} = （0.3 ± 0.3） h^{-1}，K_{10} = （0.30 ± 0.10） h^{-1}，K_{12} = （0.2 ± 0.2） h^{-1}，$AUC_{0\to 24h}$ = （12 ± 7） $ng\cdot mL^{-1}\cdot h^{-1}$，$V$ = （1473 ± 524） $L\cdot kg^{-1}$，CL = （75 ± 30） $L\cdot min^{-1}$，t_{max} = （1.3 ± 0.5） h，C_{max} = （3.9 ± 2.2） $ng\cdot mL^{-1}$。结果提示给 Beagle 犬灌胃（ - ） - 黄皮酰胺后吸收迅速，血药浓度一相消除很快，但末端消除较慢；其代谢产物 6 - 羟基黄皮酰胺血药浓度经时过程与（ - ） - 黄皮酰胺相似，但血药浓度相对较小。

【生物活性】

（ - ） -，（ + ） - 黄皮酰胺对鼠脑内各部位的 NMDA - 受体皆无特异亲和力。但左旋黄皮酰胺在体给药 10d 后能使小鼠脑内 NMDA 受体密度显著增高，并呈一定的量效关系。提示黄皮酰胺的药理作用有光学选择性[11]；对海马齿状回突触传递活动的作用亦具有光学选择性，左旋黄皮酰胺经口给药也能在大鼠海马组织中达到影响突触传递活动的水平，提示黄皮酰胺对清醒自由活动大鼠海马齿状回突触传递的影响有手性选择性。这一结果有力地支持了左旋黄皮酰胺促智作用的行为学和神经生化学研究结果[12,13]。左旋黄皮酰胺剂量依赖性地对抗樟柳碱引起的脑皮层、海马、纹状体内乙酰胆碱含量降低，右旋黄皮酰胺在同样剂量却无此作用。行为学实验也得到相似结果。说明黄皮酰胺的药理作用存在手性选择性。左旋黄皮酰胺能改善樟柳碱所致的记忆障碍，这与其逆转樟柳碱引起的脑内乙酰胆碱含量降低作用相关[14]。在 Baxα 高表达 PC12 细胞系，左旋黄皮酰胺（0.1 ~ 10μmol·L^{-1}）可使细胞凋亡率显著降低，提示左旋黄皮酰胺可以抑制细胞凋亡，对神经退行性病变有一定应用前景[15]。左旋黄皮酰胺能改善 β - 淀粉样肽（25 - 35）引起的空间辨别障碍，同时提高脑皮层的胆碱乙酰转移酶（ChAT）活性。在麻醉和自由活动大鼠，左旋黄皮酰胺能诱导 LTP 的形成和增加高频电刺激（HFS）引起的 LTP 的幅度。给断乳小鼠和成年大鼠口服左旋黄皮酰胺 28 天和 10 天，能使海马突触密度和苔藓神经纤维末梢发芽数增加。在三种凋亡模型上左旋黄皮酰胺皆显示明显的抗细胞凋亡作用。左旋黄皮酰胺还能提高脑内钙调神经磷酸酶（calcineurin）和钙激活中性蛋白酶（calpain）的活性。因此，左旋黄皮酰胺有望开发成为抗老年痴呆新药[16,17]。

黄皮酰胺还可诱导肝脏 P_{450}、葡萄糖醛酸转移酶、谷胱甘肽 - *S* - 转移酶的活性和谷胱甘肽的含量，并对致癌物苯并［*a*］芘和黄曲霉素 B_1 的代谢活性有调整作用，可使终末致癌物的生成量减少，致癌性较弱的代谢产物生成量增加。

【分析方法】

1. LC - MS 法分析（ + ），（ - ） - 黄皮酰胺的大鼠肝微粒体温孵体系中其代谢产物[5,6]

仪器：HP1090 高效液相色谱仪，1994A 化学工作站，HP5987A 电喷雾接口，HP5989B 质谱仪。

色谱条件：Zorbax C_{18} 色谱柱（211mm × 150mm I. D.，5μm），流动相为 MeCN - H_2O（95:5），流速为 0.3mL·min^{-1}；柱后补偿为 1% 冰乙酸，流速为 1mL·min^{-1}；喷雾器压力为 552kPa，电喷雾接口干燥气（N_2）流速为 10L·min^{-1}，温度为 350℃；碰撞诱导解离（Collision - induced - dissociation，CID）电压为 150V，极性（即检出模式）：正离子，四极杆温度为 150℃，电离电压为 10000V，采集步长为 0.10。

样品分析：取 1mL 温孵产物用乙酸乙酯 1mL × 3 提取，合并有机层，用无水 Na_2SO_4 干

燥，减压蒸干，残留物溶于甲醇 1mL 中，取 5μL 进行分析。

2．反相高效液相色谱法测定大鼠血浆中左旋黄皮酰胺及其主要代谢产物[9]

仪器：岛津 SP29A 型色谱仪及 SPD26A 型紫外检测器。

色谱条件：瑞典 Eka Chemical AB Kromasil C_{18}色谱柱（250mm×4.6mm I.D.，5μm），流动相为乙腈－甲醇－水（21∶16.5∶62.5），流速为 1.2mL·min^{-1}，紫外检测器波长为 257nm。

分析样品制备：取具塞 10mL 离心管，加入浓度为 33μg·mL^{-1}内标氯仿液 0.05mL，血浆样品 0.5～2.5mL，再加氯仿至 7mL，混旋提取 1min，在 3500rpm 离心 10min，弃去上层水相（留蛋白饼），倾斜倒出下层有机相于另一试管中，置水浴中逐渐加温至 75℃，挥干有机相，残存物用甲醇 0.05～0.2mL 溶解，取 10～20μL 进样。

系统适用性分析：左旋黄皮酰胺的最低检测浓度为 24ng·mL^{-1}；日内和日间 *RSD* 均小于 7%。血浆中左旋黄皮酰胺的平均相对回收率为（100.90±4.45）%。同法求得左旋黄皮酰胺代谢产物 6－羟基黄皮酰胺的平均相对回收率为（57.48±8.85）%。

【化学结构谱学数据】

（±）－黄皮酰胺： 白色针状结晶（MeOH），mp 239～240℃，$[\alpha]_D^{21}$ 0.00（*c* 0.53，MeOH），EI－MS m/z：297 $[M]^+$；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，3310（OH），1680（酰胺羰基），3080，2050，3020，1600，1580，1490，1450，740，690（单取代苯基）；UVν_{max}^{EtOH} nm（logε）：257（2.70）。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：3.05（3H，s，N－Me），3.50（1H，dd，*J* = 8.0，10.0Hz，H－4），3.90（1H，d，*J* = 10.0Hz，H－3），4.30（1H，dd，*J* = 8.0，2.0Hz，H－5），4.65（1H，d，*J* = 2.0Hz，H－7），4.70～5.40（2H，m，OH），6.50～6.70 2H，m，arom.－H），6.90～7.30（8H，m，arom.－H）；^{13}C－NMR（50MHz，DMSO－d_6）δ：173.6（C－2），68.9（C－3），49.9（C－4），65.3（C－5），30.4（C－6），71.9（C－7），136.0（C－1′），140.5（C－2″），126.3～128.9（C－arom.）[1]。

（－）－黄皮酰胺： EI－MS *m/z*：298 $[M+1]^+$，191 $[M-Ph-CHOH]^+$。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：3.21（3H，s，*N*－Me），3.70（1H，dd，*J* = 8.6，11.0Hz，H－4），4.05（1H，d，*J* = 11.0Hz，H－3），4.43（1H，dd，*J* = 2.6，8.6Hz，H－5），4.83（1H，d，*J* = 2.6Hz，H－7），6.75～6.77（2H，d，arom.－H），7.11～7.20（3H，m，arom.－H），7.24～7.33（5H，m，arom.－H）[3]。

（＋）－黄皮酰胺： EI－MS *m/z*：298 $[M+1]^+$。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：3.21（3H，s，*N*－Me），3.70（1H，dd，*J* = 8.6，11.0Hz，H－4），4.05（1H，d，*J* = 11.0Hz，H－3），4.43（1H，dd，*J* = 2.6，8.6Hz，H－5），4.83（1H，d，*J* = 2.6Hz，H－7），6.76（2H，d，*J* = 8.0Hz，arom.－H），7.11～7.20（3H，m，arom.－H），7.24～7.33（5H，m，arom.－H）[4]。

6－羟基黄皮酰胺（6－hydroxylclausenamide，CM1）： EI－MS *m/z*：314 $[M+1]^+$，296 $[M-H_2O]^+$，284 $[M-CH_2O]^+$。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：5.10（1H，dd，*J* = 10.0Hz，H_a－6），5.15（1H，dd，*J* = 10.0Hz，H_b－6），3.69（1H，dd，*J* = 8.5，11.0Hz，H－4），3.92（1H，dd，*J* = 11.0Hz，H－3），4.68（1H，dd，*J* = 2.7，8.5Hz，

H-5)，4.79（1H，d，J=2.7Hz，H-7），6.78~6.80（2H，d，arom.-H），7.12~7.21（3H，m，arom.-H），7.24~7.36（5H，m，arom.-H）[3]。

5α-羟基黄皮酰胺（5α-hydroxylclausenamide，CM2）：EI-MS m/z：314 $[M+1]^+$，296 $[M-H_2O]^+$，266 $[M-H_2O-CH_2O]^+$。^{1}H-NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：3.05（3H，s，N-Me），3.45（1H，d，J=11.0Hz，H-4），3.51（1H，d，J=11.0Hz，H-3），4.71（1H，s，H-7），6.60~6.62（2H，d，arom.-H），7.06~7.18（3H，m，arom.-H），7.28~7.42（5H，m，arom.-H）[3]。

4α-羟基黄皮酰胺（4-hydroxylclausenamide，CM3）：FAB-MS m/z：336 $[M+Na]^+$（31），314 $[M+H]^+$（100），296 $[314-H_2O]^+$。^{1}H-NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：3.04（3H，s，N-Me），4.20（1H，s，H-3），4.10（1H，d，J=2.8Hz，H-5），4.77（1H，d，J=2.8Hz，H-7），6.68~6.62（2H，d，J=7.8Hz，arom.-H），7.04~7.11（3H，m，arom.-H），7.23~7.34（5H，m，arom.-H）[4]。

4,6-二羟基黄皮酰胺（4，6-dihydroxylclausenamide，CM4）：FAB-MS m/z：352 $[M+Na]^+$（100），330 $[M+H]^+$（82），312 $[330-H_2O]^+$。^{1}H-NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：4.82（1H，d，J=10.5Hz，H_a-6），5.19（1H，d，J=10.5Hz，H_b-6），3.94（1H，s，H-3），4.39（1H，d，J=2.8Hz，H-5），4.72（1H，d，J=2.8Hz，H-7），6.69（2H，d，J=7.4Hz，arom.-H），7.03~7.15（3H，m，arom.-H），7.29~7.33（5H，m，arom.-H）[4]。

4-苯环邻位羟基黄皮酰胺（4-phenyl-ortho-hydroxylclausenamide，CM5）：FAB-MS m/z：336 $[M+Na]^+$（10），314 $[M+H]^+$（100），282 $[314-CH_3OH]^+$（10）。^{1}H-NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：3.05（3H，s，N-Me），3.52（1H，dd，J=8.4，11.0Hz，H-4），3.85（1H，d，J=11.0Hz，H-3），4.32（1H，dd，J=2.6，8.4Hz，H-5），4.83（1H，d，J=2.6Hz，H-7），6.72（2H，d，J=8.5Hz，arom.-H），6.76（1H，d，J=6.8Hz，arom.-H），7.01~7.13（4H，m，arom.-H），7.31~7.34（2H，m，arom.-H）[4]。

4,7-苯环间位-二羟基黄皮酰胺（4,7-phenyl-meto-dihydroxyl-clausenamide，CM6）：FAB-MS m/z：352 $[M+Na]^+$（42），330 $[M+H]^+$（27），312 $[330-H_2O]^+$（14）。^{1}H-NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：3.03（3H，s，N-Me），4.19（1H，s，H-3），4.07（1H，d，J=3.0Hz，H-5），4.64（1H，d，J=3.0Hz，H-7），6.32（1H，d，J=1.8Hz，arom.-H），6.04（1H，d，J=7.6Hz，arom.-H），6.59（1H，ddd，J=0.9，2.5，8.0Hz，arom.-H），6.86（1H，t，J=7.8Hz，arom.-H），7.26~7.37（5H，m，arom.-H）[4]。

***N*-去甲基黄皮酰胺（*N*-demethylclausenamide）**：MS m/z：284 $[M+H]^+$，266 $[M+H-H_2O]^+$，248 $[M+H-2H_2O]^+$，224 $[M+H-(O=C=NH-OH)]^+$，205 $[248-(O=C=NH)]^+$，190 $[284-(Ph-OH)]^+$，172 $[190-H_2O]^+$，120 $[284-(Ph-CHOH-CO-CHO)]^+$[6]。

参　考　文　献

1. 杨明河，曹延怀，李伟勋，等. 黄皮叶中黄皮酰胺的分离和结构测定. 药学学报，1987，22（1）：

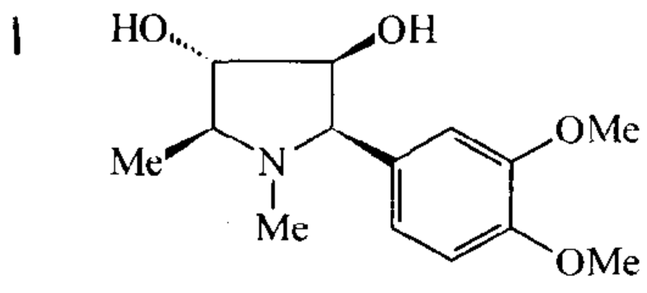
33～40
2. 姚庆强，王慕邹.（－），（＋）－黄皮酰胺在大鼠肝微粒体中的代谢转化研究. 药物分析杂志，1998，18（增刊）：13～14
3. 姚庆强，王幕邹. 左旋黄皮酰胺在大鼠肝微粒体中的代谢转化研究. 药学学报，1998，33（4）：296～299
4. 姚庆强，王幕邹. 右旋黄皮酰胺在大鼠肝微粒体中的代谢转化. 药学学报，1999，34（4）：303～307
5. 姚庆强，王琰，杨树民，等. 大鼠肝微粒体温孵体系中（＋），（－）－黄皮酰胺及其代谢产物的LC－MS分析. 药物分析杂志，2000，20（1）：3～7
6. 姚庆强，王琰，杨树民，等. 右旋和左旋黄皮酰胺在大鼠体内代谢转化的研究. 药学学报，2001，36（3）：224～228
7. 朱传江，张均田. 黄皮酰胺对映体在大鼠肝微粒体中的酶促反应动力学. 药学学报，2003，38（9）：654～657
8. 姚庆强，王慕邹. 手性黄皮酰胺生物转化的立体选择性. 中国药理学与毒理学杂志，1999，13（3）：214～216
9. 朱传江，张均田，屈志炜. 反相高效液相色谱法测定大鼠血浆中左旋黄皮酰胺及其主要代谢产物和药代动力学. 药学学报，2000，35（7）：500～504
10. 宋敏，钱文，杭太俊，等. HPLC/MS法研究左旋黄皮酰胺及其代谢产物在Beagle犬血浆中的药代动力学. 药学学报，2005，40（10）：940～944
11. 段文贞，张均田.（－），（＋）－黄皮酰胺对鼠脑内NMDA－受体的影响. 药学学报，1997，32（4）：259～263
12. 刘少林，张均田.（－），（＋）－黄皮酰胺对大鼠海马突触传递功能的不同影响. 药学学报，1998，33（4）：254～258
13. 刘少林，赵明瑞，张均田. 黄皮酰胺对清醒自由活动大鼠齿状回突触传递的影响. 药学学报，1999，34（5）：325～328
14. 段文贞，张均田.（－），（＋）－黄皮酰胺对樟柳碱引起的小鼠脑内乙酰胆碱含量降低及记忆障碍的影响. 药学学报，1998，33（4）：259～263
15. 王润生，张均田. Bax α高表达PC12细胞系的建立及（－）－黄皮酰胺抗细胞凋亡作用机制的研究. 药学学报，2000，35（6）：404～407
16. 张均田，段文贞，刘少林，等.（－）－黄皮酰胺的抗老年痴呆作用. 医药导报，2001，20（7）：403～404
17. 孔晓龙，蒋伟哲，林自中. 黄皮酰胺对β－淀粉样多肽25～35片段诱导的大鼠学习记忆功能障碍的影响. 广西医科大学学报，2003，20（5）：673～674

党 参 碱

【化学名】2－(3,4－Dimethoxyphenyl)－1,5－dimethyl－3,4－pyrrolidinediol，（2α，3α，4β，5α）－

【英文名】Codonopsine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{14}H_{21}NO_4$，267

【来源】

1．铁线莲状党参（新疆党参）*Codonopsis clematidea*（Schrenk）Clarke 的地上部分[1,2]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

给予小鼠本品的 LD_{50}为 666～778mg·kg^{-1}[3]。

【生物活性】

按大于 20mg·kg^{-1}剂量给猫静脉注射有降压作用，但对中枢神经无影响[3]。

【化学结构谱学数据】

党参碱： mp 150～151℃[1,2]，mp 148～150℃[4]；$[\alpha]_D^{20}$ -16°（*c* 0.84，MeOH）[1,2]，$[\alpha]_D^{20}$ -14°（*c* 0.16，MeOH）[4]。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）δ：3.90，4.60，0.70[3]。

参　考　文　献

1．Yagudaev MR，Matkhalikora SF，Malikov VM，*et al*．NMR Spectroscopic study of the stereochemistry of codonopsine and codonopsinine．*Khim．Prir．Soedin．*，1972，8（4）：495～498

2．Matkhalikova SF，Malikov VM，Yunusov SY．Alkaloids of *codonopsis clematidea*．*Khim．Prir．Soedin．*，1969，5（1）：30～32

3．Kanov，MT，Sultanov MB，Egotote TA．Pharmacological study of the alkaloid codonopsine，extracted from *Codonopsis clematiclea*．*Farmakol．Alkaloidov Serdech．*，*Glikoyidov．*，1977：210～212

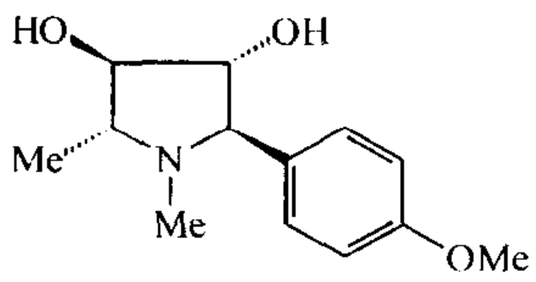
4．Wang CLJ，Calabrese JC．Decarboxylative cyclization of allylic cyclic carbamates：applications to the total synthesis of（-）-codonopsine．*J．Org．Chem．*，1991，56（14）：4341～4343

党　参　次　碱

【化学名】　（2*R*，3*R*，4*R*，5*R*）-3,4-Dihydroxy-1,5-dimethyl-2-（*p*-methoxyphenyl）-pirrolidine，（-）-

【英文名】Codonopsinine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{13}H_{19}NO_3$，237

【来源】

1. 铁线莲状党参（新疆党参）*Codonopsis clematidea*（Schrenk）Clarke[1]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

给予小鼠本品的 LD_{50}为 666～778mg·kg^{-1}[2]。

【生物活性】

给猫静脉注射本品有降压作用，但对中枢神经无影响[2]。

【化学结构谱学数据】

党参次碱： $[\alpha]_D^{20}$ -7.3°（*c* 0.15, MeOH）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3384, 2924, 2857, 1615, 1517, 1460, 1258, 1180, 1118, 1051, 1036, 844；HR-EI-MS：*m/z* 237.13634 $[M]^+$（计算值 $C_{13}H_{19}NO_3$, 237.13649）。^{1}H-NMR（500MHz, py-d_5）δ：1.30（3H, d, *J* = 7.0Hz, Me）, 2.20（3H, s, *N*-Me）, 3.65（3H, s, -OMe）, 3.70（1H, qd, *J* = 7.0, 4.4Hz）, 4.1（1H, d, *J* = 6.2Hz）, 4.40（1H, t, *J* = 4.4Hz）, 4.68（1H, dd, *J* = 6.2, 4.4Hz）, 6.96（2H, d, *J* = 8.4Hz）, 7.60（2H, d, *J* = 8.4Hz）[3]。^{1}H-NMR（200MHz, $CDCl_3$）δ：7.34-7.30（2H, m）, 6.90-6.86（2H, m）, 3.88（1H, dd, *J* = 5.1, 2.2Hz）, 3.83（3H, s）, 3.62（1H, t, *J* = 3.0Hz）, 3.48（1H, d, *J* = 5.1Hz）, 3.21（1H, qd, *J* = 6.6, 5.1Hz）, 2.82（3H, s）, 1.15（3H, d, *J* = 6.6Hz）, 1.28（9H, s）, 0.98（9H, s）；^{13}C NMR（50MHz, $CDCl_3$）δ：158.0, 132.0, 129.0（2C）, 112.0（2C）, 86.5, 84.1, 73.0（2C）, 72.9, 63.8, 54.5, 34.5（3C）, 28.3（3C）, 10.1[4]。

参 考 文 献

1. Matkhalikova SF, Malikov VM, Yunusov SY. Alkaloids of *codonopsis clematidea*. *Khim. Prir. Soedin.*, 1969, 5（1）：30～32
2. Kanov, MT, Sultanov MB, Egotote TA. Pharmacological study of the alkaloid codonopsine, extracted from *Codonopsis clematiclea*. *Farmakol. Alkaloidov Serdech.*, *Glikoyidov.*, 1977：210～212
3. Severino EA, Correia CRD. Heck Arylation of Endocyclic Enecarbamates with Diazonium Salts. Improvements and a Concise Enantioselective Synthesis of（-）-Codonopsinine. *Org. Lett.*, 2000, 2（20）：3039～3042
4. Goti A, Cicchi S, Mannucci V, *et al*. Iterative Organometallic Addition to Chiral Hydroxylated Cyclic Nitrones: Highly Stereoselective Syntheses of α, α′- and α, α-Substituted Hydroxypyrro-lidines. *Org. Lett.*, 2003; 5（22）：4235～4238

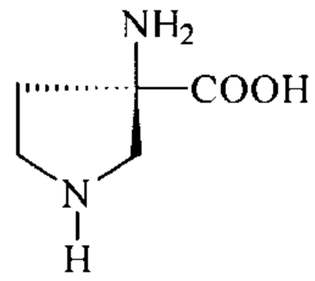
南瓜子氨酸

【化学名】3-Amino-3-pyrrolidine carboxylic acid,（*R*）-

【英文名】Cucurbitin

【异名】Cucurbitine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_5H_{10}N_2O_2$，130

【来源】

1．南瓜 *Cucurbita moschata* Duch．的种子[1,2]

2．西葫芦 *C．pepo* L．的种子[3]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

表现为使小鼠肝细胞轻度萎缩，肝内有少量脂肪浸润，但停药后可迅速恢复至正常[2]。

【生物活性】

南瓜子氨酸对犬的犬包囊带虫、豆状带虫及小鼠的短膜壳绦虫均有效；1:500 溶液可使体外犬绦虫兴奋，甚至痉挛，与氢溴酸槟榔碱有协同作用[4]。明显抑制血吸幼虫的生长发育，使小鼠体内两性虫体萎缩，生殖器官退化，及至子宫内虫卵减少，但不能杀死成虫[2]。

【化学结构谱学数据】

南瓜子氨酸： mp 260℃（dec.）；$[\alpha]_D^{27}$ - 19.76°（*c* 9.31%，H_2O）[1,2]。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3285，3016 - 2380，2156，1602，1388，1258，1087，908。^1H - NMR（300MHz，D_2O + HOD at 4.64 ppm）δ：1.83 - 1.93（1H，m），2.16 - 2.26（1H，m），3.02（1H，1/2ABq，J = 12.2Hz），3.33（2H，apparent，J = 7.5Hz），3.45（1H，1/2 ABq，J = 12.2Hz）[5]。

参　考　文　献

1．国家医药管理局中草药情报中心站．植物药有效成分手册．北京：人民卫生出版社，1983：279 ~ 280

2．方圣鼎，李良全，钮经义。南瓜子化学成分的研究 I 新氨基酸：南瓜子氨酸的分离及其结构的研究．化学学报，1962，28：244 ~ 251

3．Mihranian H，Charles I．Abow - charr．Extraction，detection，and estimation of cucurbitin in Cucurbita seeds．*Lloydia*，1968，31（1）：23 ~ 29

4．周吉礼，刘春会，徐庆荣．带绦虫病流行与药物治疗现状．滨州医学院学报，1997，20（5）：512 ~ 514

5．Williams RM，Fegley GJ．Asymmetric systhesis of *S* - （ - ） - cucurbitine．*Tetrahedron Letters* 1992，33（45）：6755 ~ 6758

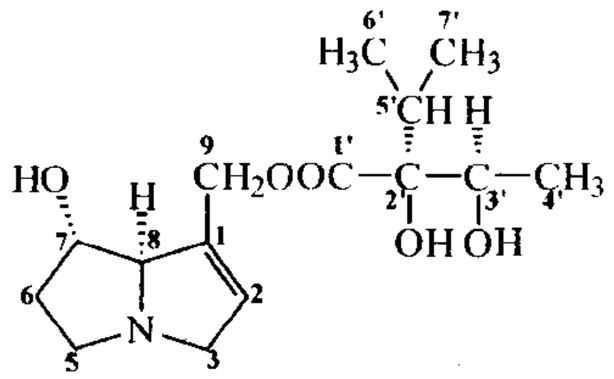
刺　凌　德　草　碱

【化学名】Butanoic acid - 2,3 - Dihydroxy - 2 - (1 - methylethyl) - ,2,3,5,7a - tra - tetrahydro - 1 - hydroxy - ^1H - pyrrolizin - 7 - yl) methyl ester，[1*S* - [1α，7 (2R^*，3R^*)，7aα]] -

【英文名】Echinatine

【异名】蓝蓟亭

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{25}NO_5$，299

【来源】

1. 紫草科倒提壶 *Cynoglossum amabile* Stapf et Drumm. 的全草[1]
2. 药用倒提壶 *C. officinale* L. 的全草[2]
3. *C. creticum* Miller. 的地上部分[3]
4. 菊科大麻叶泽兰 *Eupatorium cannabinum*[4]
5. 白头婆 *E. japonicum*[4]
6. 紫草科天芥菜属 *Heliotropium circinatum* 的叶[5]
7. 刺凌德草 *Rindera echinata*[3]
8. 辛菲草 *Symphytum caucasicum* Bieb.[6]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

给小鼠一次性静脉注射的毒性很小，连续注射可引起肝变性。此毒性作用比其他吡咯里西啶类（如天芥菜碱）的毒性作用弱[7]。

【生物活性】

本品对神经节有阻断作用，按 10mg·kg^{-1}剂量给药可完全阻断电刺激交感节前纤维所致瞬膜收缩，增强肾上腺素升压作用。在 10^{-5} ~ 10^{-4}M 浓度能扩张离体兔耳血管，2×10^{-3}M 浓度能降低离体兔小肠的收缩张力[7]。

【化学结构谱学数据】

刺凌德草碱：游离碱为无定形体，mp 109 ~ 110℃，$[\alpha]_D$ + 15°（乙醇）[8]。HR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3375, 1730, 1670[9]; EI-MS: *m/z* 299 $[M]^+$, 284 (0.1), 254 (1), 156 (10), 139 (30), 138 (100), 137 (7), 136 (4), 95 (9), 94 (25), 93 (64), 80 (7), 67 (5), 53 (3), 43 (12)[3]。^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 5.62 (1H, br s, H-2), 3.24 (1H, d, H_a-3), 3.89 (1H, d, H_b-3), 2.55 (1H, m, H_a-5), 3.18 (1H, m, H_b-5), 1.77 (1H, m, H_a-6), 1.87 (1H, m, H_b-6), 4.08 (1H, m, H-7), 3.94 (1H, br s, H-8), 4.75 (1H, ABq, H_a-9), 4.97 (1H, ABq, H_b-9), 3.91 (1H, q, H-3′), 1.25 (1H, d, H-4′), 2.13 (1H, m, H-5′), 0.88 (1H, d, H-6′), 0.82 (1H, d, H-7′); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ: 135.9 (C-1), 125.4 (C-2), 61.9 (C-3), 54.2 (C-5), 33.6 (C-6), 74.1 (C-7), 79.6 (C-8), 61.6 (C-9), 173.7 (C-1′),

84.0 (C-2′), 71.4 (C-3′), 17.4 (C-4′), 32.3 (C-5′), 17.9 (C-6′), 15.8 (C-7′)[10]。

参 考 文 献

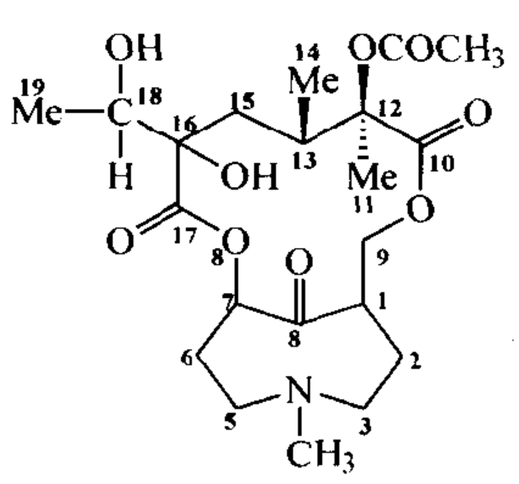
1. Man'ko Ⅳ. Alkaloids of *Cynoglossum amabile* and *C. viridiflorum*. *Rast. Resur.*, 1972, 8 (2): 243~246
2. Jerzmanowska Z, Sykulska Z. Alkaloids of *Cynoglossum officinale*. *Dissertationes Pharm.*, 1961, 16 (1): 71~79
3. El-Shazly A, Sarg T, Witte L, *et al*. Pyrrolizidine alkaloids from *Cynoglossum creticum*. *Phytochemistry*, 1996, 42 (4): 1217~1221
4. Edgar JA, Lin HJ, Kumana CR, *et al*. Pyrrolizidine alkaloid composition of three Chinese medicinal herbs, *Eupatorium cannabinum*, *E. japonicum and Crotalaria assamica*. *Am. J. Chin. Med.*, 1992, 20 (3-4): 281~288
5. Eroksuz H, Eroksuz Y, Ozer H, *et al*. Toxicity of dietary *Heliotropium circinatum* to rats. *Vet. Hum. Toxicol.*, 2003, 45 (4): 198~201
6. Man'ko Ⅳ, Mel'kumova ZV, Malysheva VF. Accumuation of alkaloids in different ogams of *Symphytum caucasicum*. *Rast. Resur.*, 1972, 8 (4): 538~541
7. Sadritdinov F, Rasulev NI. Toxcio-pharmacological study of the alkaloid, echinatine. *Farmakol. Alk.*, 1965, (2): 301~304
8. 陕西省渭南地区中医学校. 英汉生物碱词汇. 第二版. 北京: 科学出版社, 1980: 63
9. Zalkow LH, Bonetti S, Gelbaum L, *et al*. Pyrrolizidine alkaloids from middle eastern plants. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42 (6): 603~614
10. Asibal CF, Glinski JA, Gelbaum LT, *et al*. Pyrrolizidine alkaloids from *Cynoglossum creticum*. Synthesis of the pyrrolizidine alkaloids echinatine, rinderine, and analogues. *J. Nat. Prod.*, 1989, 52 (1): 109~118

多花蟹甲草碱

【化学名】12-(Acetyloxy)-15, 20-dihydroxy-4-methyl-4, 8-Secosenecionan-8, 11, 16-trione

【英文名】Floridanine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{21}H_{31}NO_9$, 441

【来源】

菊科植物多花蟹甲草 *Cacalia floridana* A. Gray[1]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 510mg·kg^{-1}[2]。

【生物活性】

多花蟹甲草碱对肠平滑肌具有解痉作用，亦能降低动脉压[2]。

【理化常数及谱学数据】

多花蟹甲草碱： 无色棱柱形结晶（$CHCl_3$），mp 195 - 196℃，$[\alpha]_D$ + 66.5°（*c* 0.8）。^{1}H - NMR（CF_3COOH）δ：2.78（3H，s，$-N-CH_3$），6.35（2H，m，H - 2），1.45（3H，s，Me - 11），1.90（3H，s，$OCOCH_3$），~1.0（3H，d，*J* = 6.5Hz，Me - 14），~1.0（3H，Me - 19）[1]。

参 考 文 献

1. Cava MP, Rao KV, Weisbach JA. The alkaloids of *Cacalia floridana*. *J. Org. Chem.*, 1968, 33 (9): 3570 ~ 3573
2. Litvinchuk MD, Gaiduk RI, Kit VI. Spasmolytic properties of pyrrolizidine alkaloids. *Farmakol. Toksikol.* (*Moscow*), 1979, 42 (5): 509 ~ 511

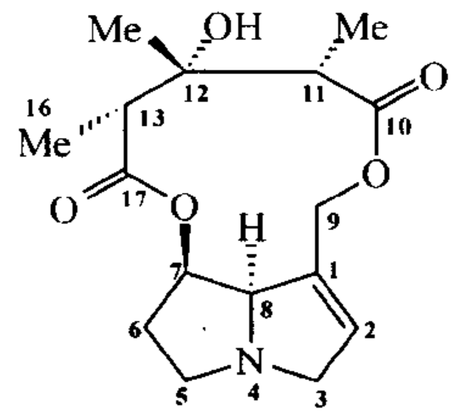
暗黄猪屎豆碱

【化学名】 14，19 - Dihydro - 13 - hydroxy - （13α，14α） - 20 - norcrotalanan - 11，15 - dione

【化学名】 Fulvine

【异名】 Crispatine

【结构式】



【分子式及分子量】 $C_{16}H_{23}NO_5$，309

【来源】

1. 豆科植物皱波状猪屎豆 *Crotalaria crispate* F. Muell. ex Benth[1]
2. 豆科植物暗黄猪屎豆 *C. fulva* Roxb.[2]
3. 豆科植物马都拉猪屎豆 *C. madurensis* Wight[3]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

本品对小鼠肺、肝、肾和胰腺细胞均有损伤作用[2,4~9]。

【生物活性】

1. 对大鼠肌注型瓦克癌（WA）具有抑制作用[10]。

2. 对大鼠和豚鼠的回肠具有罂粟碱样作用[11]。

【化学结构谱学数据】

暗黄猪屎豆碱：透明棱柱结晶（Me_2CO），mp 212 - 213℃；$[\alpha]_D^{20}$ - 50.8°（*c* 1，$CHCl_3$）；盐酸盐为无色棱柱结晶，mp 285℃（dec.）；苦味酸盐为黄色针状结晶，mp 185℃（dec.）。^{13}C - NMR δ：132.9（C - 1），135.5（C - 2），60.9（C - 3），53.2（C - 5），33.6（C - 6），76.3（C - 7），75.3（C - 8），61.3（C - 9），175.6（C - 10），37.6（C - 11），76.3（C - 12），48.1（C - 13），27.1（C - 14），18.4（C - 15），11.3（C - 16），174.7（C - 17）[12]。

参 考 文 献

1. Bhakuni DS, Chaturvedi R. Chemical constituents of *Crotalaria madurensis*. *J. Nat. Prod.*, 1984, 47 (4): 585 ~ 591
2. Persaud TV, Putzke HP, Tessmann D, *et al*. Microscopic and enzyme histochemical studies on the liver and kidney of rats treated with fulvine, the toxic alkaloidal constituent of Crotolaria fulva. *Acta Histochem*. 1970, 37 (2): 369 ~ 378
3. Habib AAM, Saleh MRI, Farag MA. Isolation of crispatine and tulvine from *Crotalaria maclurensis*. *Lloydia*, 1971, 34 (4): 455 ~ 456
4. Barnes JM, Magee PN, Schoental R. Lesions in the lungs and livers of rats poisoned with the pyrrolizidine alkaloid fulvine and its *N* - oxide. *J. Pathol Bacteriol*, 1964, 88: 521 ~ 531
5. Schoental R. Rat lung lesions due to fulvine. *J. Pathol Bacteriol*, 1966, 91 (2): 629 ~ 631
6. Kay JM, Heath D, Smith P, *et al*. Hypertensive pulmonary vascular disease produced in rats by administration of the pyrrolizidine alkaloid fulvine. *J. Pathol*, 1971, 103 (2): P3
7. Kay JM, Heath D, Smith P, *et al*. Fulvine and the pulmonary circulation. *Thorax*, 1971, 26 (3): 249 ~ 261
8. Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Dijk HJ. Effect of fulvine on pulmonary arteries and veins of the rat. *Thorax*, 1974, 29 (5): 522 ~ 529
9. Putzke HP, Persaud TV. Cytotoxicity of the pyrrolizidine alkaloid fulvine to pancreatic acinar cells in the rat. Light microscopic, histochemical and ultrastructural studies. *Exp. Pathol*, 1976, 12 (6): 329 ~ 335
10. Hartwell JL, Abbott BJ, Antineoplastic principles in plants: recent developments in the field. *Adv. Pharmacol. Chemother.*, 1969, 7: 117 ~ 209
11. Subramanian SS, Nagarajan S, Ghosh MN. The major alkaloid of *Crotalaria paniculata* seeds. *Indian J. Pharm.*, 1968, 30 (6): 153 ~ 155
12. Naresh VM, Rajinder SS, William SP. Carbon - 13 nuclear magnetic resonance spectral assignments for pyrrolizidine alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42 (4): 417 ~ 420

三 尖 杉 酯 碱

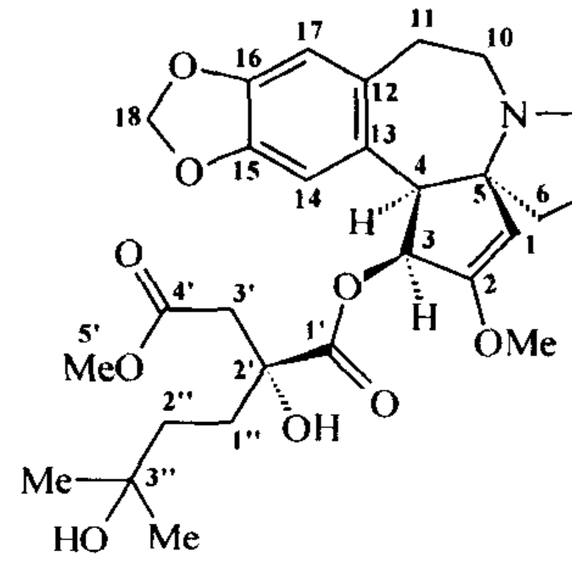
【化学名】Cephalotaxine - 4 - methyl - 2 - hydroxy - 2 - （3 - hydroxy - 3 - methylbutyl）

butanedioate (ester), [3 (*R*)] –

【英文名】Harringtonine

【异名】哈林通碱，粗榧碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{28}H_{37}NO_9$，531

【来源】

1. 三尖杉 *Cephalotaxus fortunei* Hook. f. 的叶和茎[1]

2. *C. fortunei*[2]

3. 海南粗榧 *C. hainanensis* Li 的树皮[1]

4. 粗榧 *C. harringtonia* K. Koch. 的种子[3,4]

5. 日本粗榧（长梗粗榧）*C. harringtonia* var. *drupacea* (Sieb. & Zucc.) Koidzumi 的叶和茎[5]

6. 蓖子杉 *C. oliveri* Mast.[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

口服吸收迅速，但吸收不完全。

2. 分布[7]

给大鼠静脉注射^{3}H – 三尖杉酯碱，给药后 15min 以肾脏浓度最高，其次为肝脏、骨髓、肺、心脏、胃肠、脾、肌肉，睾丸、血和脑最低。给药后 2h，各组织的^{3}H – 三尖杉酯碱浓度皆迅速下降，其中骨髓下降较缓慢，此时间点在所有组织中是最高的。给药后 24h，组织中^{3}H – 三尖杉酯碱浓度下降到很低水平。^{3}H – 三尖杉酯碱在肿瘤小鼠体内的分布与正常大鼠体内的分布趋势基本一样。

3. 排泄[7]

给大鼠静脉注射^{3}H – 三尖杉酯碱，给药后 24h 从尿中排泄的放射活性是给予剂量的 30.2%，从粪便中排泄的放射活性是给予剂量的 16.6%，从胆汁排泄的放射活性是给予剂量的 24.5%。粪便排泄中原形药物占 14.5%，胆汁排泄中原形药物占 17.1%。

4. 药代动力学

给大鼠静脉注射^{3}H – 三尖杉酯碱，血中药物迅速下降，血中药物浓度 – 时间曲线符合二室模型特征，其快、慢两相的生物半衰期分别为 3.5min 和 50min[7]。

按 4mg 剂量给急性非淋巴细胞白血病患者静脉滴注三尖杉酯碱，血中药物浓度 – 时间

曲线符合二室模型特征，主要药代动力学参数[8]为：$t_{1/2\alpha}$ = （0.73 ± 0.89）h，$t_{1/2\beta}$ = （8.2 ± 2.8）h，K_{12} = （1.45 ± 1.15）h^{-1}，K_{21} = （0.56 ± 0.22）h^{-1}，K_{10} = （0.62 ± 0.44）h^{-1}，V_d = （0.98 ± 0.87）L·kg，CL = （88 ± 80）$mL \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$。1 ~ 6mg 剂量时血药浓度与剂量呈正相关，但同一剂量的血药浓度可相差 1.6 ~ 7 倍[8]。

5. 毒性和/或不良反应

本品的主要毒性反应为骨髓抑制，但其抑制是可逆的。

【生物活性】

有较好的抗肿瘤疗效，为广谱抗肿瘤药。对小鼠白血病 L_{615}、L_{7212}、肉瘤$_{180}$及大鼠瓦克癌瘤$_{256}$均有一定疗效。可使正常 615 小鼠及白血病小鼠肝脾组织以及小鼠肉瘤$_{180}$肿瘤组织核酸含量明显下降[9,10]

【分析方法】

HPLC 法测定血浆中三尖杉酯碱[11]

仪器：高效液相色谱仪，荧光检测器。

色谱条件：μ - Bondapak C_{18} 色谱柱（300mm × 3.9mm，10μm）；流动相为甲醇 - 0.1 $mol \cdot L^{-1}$甲酸铵 = 40∶60；调 pH 6.8；流速为 1.0$mL \cdot min^{-1}$；激发波长 280nm，发射波长 338nm。

测定样品的处理：取 1mL 测定血浆置于具塞离心管内，加入 5mL CH_2Cl_2，旋涡混合 2min，在 3000rpm 离心 10min。取有机相下层加 0.1$mol \cdot L^{-1}$甲酸铵溶液 5mL，旋涡混合 2min，再在 3000rpm 离心 10min。取有机相，在 40℃水浴上用氮气吹干，加流动相 200μL 溶解，取 100μL 进样分析。

系统适用性分析：本法批间 CV = 4.36% - 5.28%，批内 CV = 3.08% ~ 3.47%，回收率为 93.6% - 95%，在 12.5 ~ 500$ng \cdot mL^{-1}$浓度范围内线性关系良好（r = 0.998）。

【化学结构谱学数据】

三尖杉酯碱：无色柱状结晶（乙醚），mp 73 - 75℃；$[\alpha]_D$ - 104.6°（c 1.0,, $CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3500，1750，1650，1030，940[12]；UVλ_{max}^{MeOH} nm（logε）：289（3.65），240（3.56，峰），260（2.75，谷）；EI - MS：m/z 531 $[M]^+$（36），516（3），500（7），315（5），314（7），298（100），284（4），282（5），267（3），266（10），150（8），133（5），97（6），96（6），69（7），59（6）。^{1}H - NMR δ：5.08（1H，s，C_1 - H），6.00（1H，d，J = 10.0Hz，C_3 - H），3.77（1H，d，J = 10Hz，C_4 - H），6.60，6.54（1H，s，C_{14} - H，C_{17} - H），5.84（2H，s，C_{18} - H），3.69（3H，s，C_2 - OMe），3.58（3H，s，Me - 5′），1.17（6H，s，$C_{3''}$ - Me × 2）[1]；^{13}C - NMR（22.63MHz，$CDCl_3$）δ：100.9（C - 1），157.6（C - 2），74.8（C - 3），57.3（C - 4），70.7（C - 5），43.5（C - 6），20.5（C - 7），53.9（C - 8），48.6（C - 10），31.5（C - 11），128.5（C - 12），133.4（C - 13），112.8（C - 14），146.8（C - 15），146.0（C - 16），109.8（C - 17），100.9（C - 18），56.2（C - 19），173.9（C - 1′），74.8（C - 2′），42.8（C - 3′），170.3（C - 4′），51.5（C - 5′），33.1（C - 1″），37.0（C - 2″），70.1（C - 3″），29.6（$C_{3''}$ - Me），28.8（$C_{3''}$ - Me）[13]。

【附记】

临床上与高三尖杉酯碱合用，治疗白血病[13]，单用治疗淋巴肉瘤、淋巴网状细胞瘤，原发性肝癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎有显著疗效。

参 考 文 献

1. 中国医学科学院药物研究所，中国人民解放军第一八七医院．海南粗榧抗肿瘤有效成份的研究．化学学报 1976，34（4）：283～293
2. Ma GE，Lin LT，Chao TY，*et al*．Studies on the alkaloids of Cephalotaxus．I．Isolation and Characterization of anticancer alkaloids and a new alkaloid（+）－acethlcephalotaxine from *Cephalotaxus fortunei*．*Hua Hsueh Hsueh Pao*，1977，35（3－4）：201～208
3. Powell RG，Smith CR Jr．Harringtonine and isoharringtonine．U．S．3870727（Cl．260－326．5；307d）11Mar 1975，Appl．26995，09 Apr 1970；10 pp
4. Powell RG，Smith CR Jr．Harringtonine and isoharringtonine for treating L1210 or P388 leukemic tumors in mice．U．S．3793454（Cl．424－274；A 61*k*）19 Feb 1974，Appl．26995，09 Apr 1970；8pp
5. Takano I，Yasuda I，Nishijima M，*et al*．Ester－type cephalotaxus alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var．*drupacea*．*Phytochemistry*，1997，44（4）：735～738
6. Zhang FX，Wang ZH，Pan WD，*et al*．A study on the antitumor plant *Cephalotaxus oliveri* Mast．*Chih Wu Hsueh Pao*，1978，20（2）：129～134
7. 籍秀娟，等．三尖杉酯碱的代谢．药学学报，1979，14（4）：234～239
8. 李晓，等．三尖杉酯碱血药浓度和药代参数测定的临床意义．中华血液学杂志，1990，11（3）：119～120
9. 中国医学科学院药物研究所药理组．三尖杉酯碱的抗肿瘤作用及药理学研究．中草药通讯，1976，（4）：28～31
10. 中国人民解放军第一八七医院白血病研究小组．三尖杉酯类生物碱治疗白血病35例初步疗效．中草药通讯，1976，（4）：32～37
11. 唐爱国，等．人血浆三尖杉酯碱高效液相色谱测定法．中国医院药学杂志，1992，12（8）：348～350
12. Powell RG，Weisleder D，Smith CR Jr．Antitumor alkaloids for *Cephalataxus harringtonia*：structure and activity．*J．Pharm．Sci．*，1972，61（8）：1227～1230
13. Weisleder D，Powell RG，Smith Jr CR．Carbon－13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of *Cephalotaxus* alkaloids．*Org．Magn．Reson．*，1980，13（2）：114～115

高三尖杉酯碱

【化学名】Cephalotaxine－4－methyl－2－hydroxy－2－（4－hydroxy－4－methylpentyl）butanedioate（ester），[3（*R*）]－

【英文名】Homoharringtonine

【异名】后莫哈林通碱，高粗榧碱，高哈林通碱

【结构式】

历代中医书籍大全分享

你好，我是逢原，你现在看到的这本资料是我从网上收集整理的。

本人自学中医多年，耗时多年搜集珍藏了众多的中医资料，包括了目前已经出版的大多数中医书籍，以及丰富的视频教程，而这些中医资料，是博览群书，勤求古训之必备。

如果有你也喜欢中医，需要一些学习中医的资料；或者是学习中医的路上碰到了什么问题需要交流；或者碰到一些疾病的困扰，需要求助，可以通过以下方式联系我：

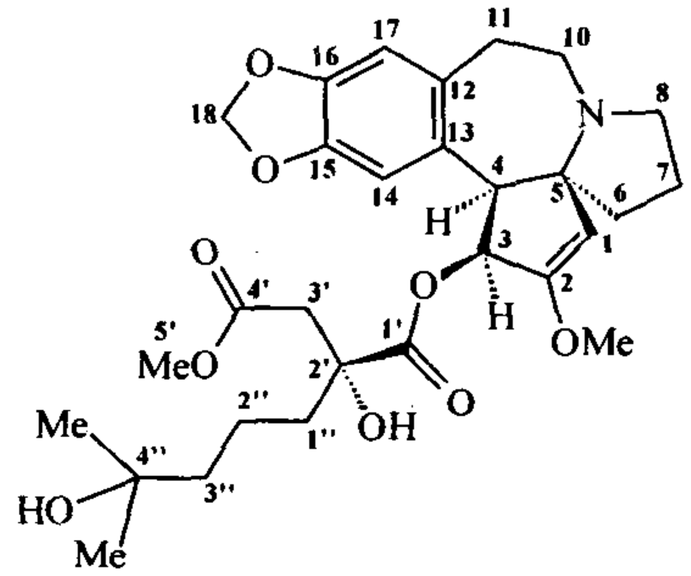
一、发邮件：fyzy999@qq.com
二、加我 **QQ/微信：2049346637**
三、关注微信公众平台——**逢原中医**，经常有中医文章更新。
四、关注我的**空间**：**http://user.qzone.qq.com/2049346637**

不管哪种方式，看到你的信息我会第一时间回复，尽全力帮您！

加微信可以扫描以下二维码加我！

私人微信号：2049346637

公众平台：逢原中医



【分子式及分子量】$C_{29}H_{39}NO_9$，545

【来源】

1．核果粗榧 *Cephalotaxus drupacea* Sieb．et Zucc.[1]

2．三尖杉 *C．fortunei* Hook．f．的小枝、叶[2]

3．海南粗榧 *C．hainanensis* Li 的树皮[3]

【ADME/Tox.】

1．分布[4]

当按 0.05 和 0.34mg·kg^{-1}剂量给麻醉犬静脉注射高三尖杉酯碱（200μCi/小鼠），给药后 5h 内，给予放射活性的 14.4%分泌进入胆汁，其中原形药物占 2%。给药后 5h 尸检结果：肝脏中原形药物浓度最高（7.4%），其他组织依次为小肠（2.5%）、胃（1.0%）、胰腺（0.8%）、肾（0.8%）和肺（0.7%），心、脾、大肠和脑各低于 0.5%。然而，给药后 24h 原形药物在组织中的残留量，肝中为 4%、小肠中为 1%、其他组织低于 1%。高三尖杉酯碱在犬体内有部分蓄积。

2．代谢

在离体条件下，将高三尖杉酯碱（**1**）与人或小鼠血浆温育，得到转化产物高三尖杉酯碱酸［homoharringtoninic acid，2′－羟基－2′－（α－乙酸）－6′－羟基－6′－甲基庚酰三尖杉碱，2′－hydroxy－2′－（alpha－acetic acid）－6′－hydroxy－6′－methylheptanoyl cephalotaxine，**2**］，该转化反应在小鼠血浆中较快[5]。煮沸的血浆没有这种转化作用，提示其为酶催化的转化反应。大鼠和家兔离体肝脏微粒体药物代谢酶也能催化高三尖杉酯碱转化为高三尖杉酯碱酸[6]，且家兔的代谢更旺盛。代谢机制如图 5－3 所示。

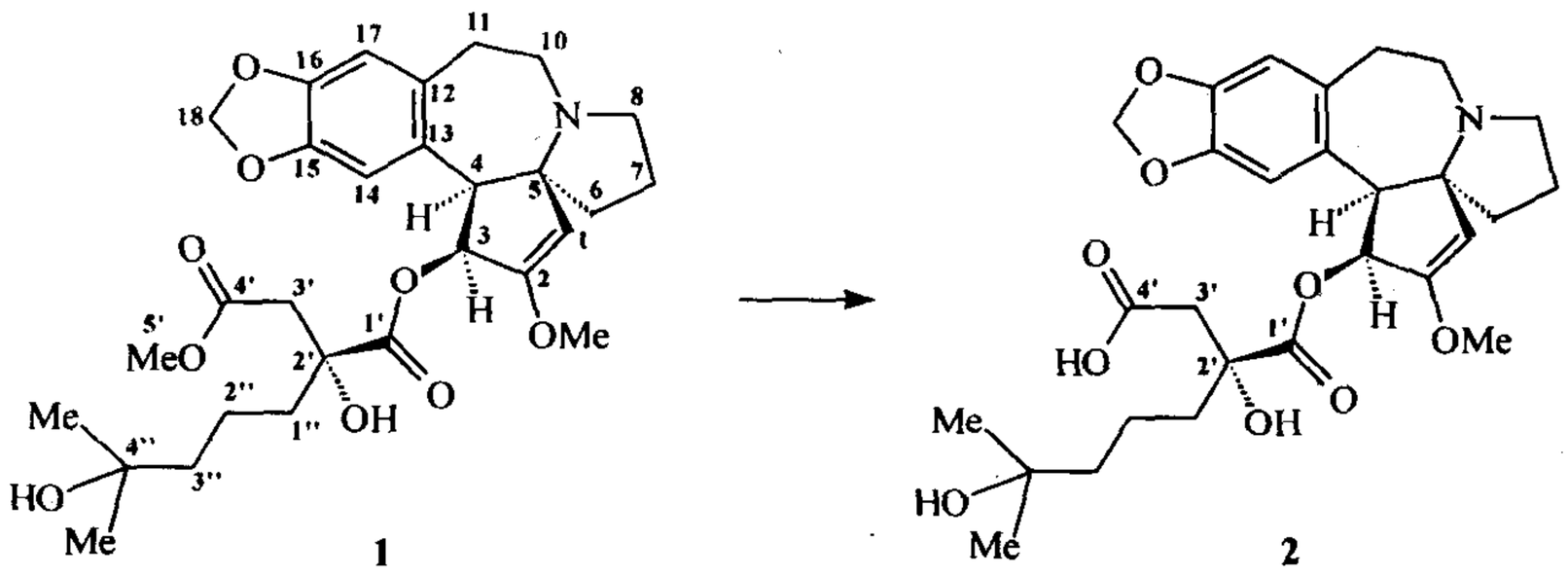


图 5－3　高三尖杉酯碱的人和小鼠血浆及大鼠和家兔离体肝脏微粒体的生物转化

按 0.05 和 0.34mg·kg^{-1}剂量给麻醉犬静脉注射高三尖杉酯碱（200μCi/小鼠），在犬体内广泛代谢，产生一个主要代谢产物和两个微量代谢产物[4]。

3. 排泄

当按 0.05 和 0.34mg·kg^{-1}剂量给麻醉犬静脉注射高三尖杉酯碱（200μCi/小鼠），给药后 72 h 内给予放射活性的（40.1 ± 4.0）%从尿液中排出，其中原形药物占（17.8 ± 2.7）%。给药后 5 h 内，给予放射活性的 14.4%分泌进入胆汁，其中原形药物占 2%[4]。

当按 4mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射高三尖杉酯碱，在尿液中检出高三尖杉酯碱酸。给药后 24h，接近给予剂量 29%的高三尖杉酯碱和 20%的高三尖杉酯碱酸从尿液中排出[5]。

4. 药代动力学

当按 0.05mg·kg^{-1}和 0.34mg·kg^{-1}剂量给麻醉犬静脉注射高三尖杉酯碱（200μCi/小鼠），原形药物血浆药物浓度－时间曲线呈现三室模型，初始、中间和终末半衰期（$t_{1/2\alpha}$）分别为（9.4 ± 4.2）min、（1.4 ± 0.5）h 和（40.6 ± 4.6）h，血浆清除率为（114.0 ± 20.1）mL·kg^{-1}·h^{-1}，稳态分布体积为（6.2 ± 0.7）L·kg^{-1}。在 CSF 中原形药物浓度最高点出现在给药后 4h，其中血浆中浓度约占 40%[4]。

当按 4mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射高三尖杉酯碱，在血浆中检出高三尖杉酯碱酸。给药后 5min，血浆中出现高三尖杉酯碱酸峰值，然后迅速下降。高三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱酸的初始半衰期 $t_{1/2\alpha}$分别为 9min 和 17min[5]。

在 42 例皆为急性白血病临床患者，给予高三尖杉酯碱静脉输注 4mg/次/日，葡萄糖 400mL 稀释，60～90min 输完，5～6 天为一疗程。高三尖杉酯碱在体内为二房室分布，药代动力学在不同个体间差异显著，主要药代动力学参数[7]为：A =（222.7 ± 128.5）ng·mL^{-1}，B =（157.5 ± 87.5）ng·mL^{-1}，$t_{1/2}$ =（193.9 ± 79.9）min，K_{12} =（0.18 ± 0.21）L·min^{-1}，K_{21} =（0.18 ± 0.08）L·min^{-1}，K_{12}/K_{21} =（1.66 ± 1.83），CL =（421 ± 464）mL·min^{-1}。与化疗疗效有关的参数是 K_{12}/K_{21}，有效和无效组间差异非常显著。当 K_{12}/K_{21}小于 2 时，化疗预后则完全缓解（n = 25），当 K_{12}/K_{21}大于 2.5 时化疗预后无效（n = 12）。无效组中有 1 例 K_{12}/K_{21}为 1005，经一系列有关耐药方面的检查，发现该患者耐药。

5. 毒性和/或不良反应

小鼠静脉注射高三尖杉酯碱的 LD_{50}为 6.7mg·kg^{-1}，但转化产物高三尖杉酯碱酸当达到 280mg·kg^{-1}剂量时仍没有表现出毒性反应[4]。

临床上的主要不良反应是对骨髓有抑制等副作用，并引起胃肠道反应[8]。

【生物活性】

高三尖杉酯碱有抗肿瘤作用，对人白血病 HL－60 细胞生长抑制作用的 IC_{50}为 20ng·mL^{-1}，而其转化产物高三尖杉酯碱酸对人白血病 HL－60 细胞生长抑制作用的 IC_{50}为 14500ng·mL^{-1}，说明转化产物的活性比原形药物的活性弱 700 倍[5]。

高三尖杉酯碱能延长白血病小鼠 L_{615}的生存期[9,10]。对小鼠淋巴细胞白血病 P_{388}有明显的抑制活性，按（0.25～2.00）mg·kg^{-1}剂量给药的 T/C 值为（244～338）%[11,12]。此外，也有抗结肠癌作用[13]。

【分析方法】

高效液相色谱法检测血清中的高三尖杉酯碱[14]。

仪器：Waters 510 泵高效液相色谱仪，486 型紫外可见光检测器，U6K 进样阀。

色谱条件：Nova Pak C_{18}色谱柱（150×3.9mm I.D.，4μm）。流动相为甲酸铵（0.1mol·L^{-1}）－甲醇＝2:1，混匀后用过滤膜滤过、脱气。流速为 1.0mL·min^{-1}；室温下检测，检测波长为 230nm。

对照品溶液的配制：取各对照品适量，配制成 0.2mg·mL^{-1}浓度，密封，置于 4℃冰箱保存，用前取出至室温后使用。

标本的收集与保存：取全血离心，取上层血清置于玻璃试管中，立即测定。如不能立即检测，应放入－20℃以下保存，1 周内测定。

测定样品的预处理：取 10mL 具塞圆底试管，加入 1mL 血清和 200ng 内标物及 0.5mL 生理盐水，混匀，用 0.5mL 磷酸盐缓冲液（pH 9.4）调 pH；用 3mL CH_2Cl_2 重复提取 2 次，合并下层有机相，减压涡旋振荡蒸干，用 100μL 流动相溶解后进样。

线性关系及线性范围：在上述实验条件下的血药浓度（x）与峰高（y）之比的线性关系良好，回归方程为：$y=0.00391x-0.0036$（$r=0.9996$）。

【化学结构谱学数据】

高三尖杉酯碱：无色棱柱状结晶。^1H－NMR（$CDCl_3$）δ：（below 3.2），3.56（3H，s），3.64（3H，s），3.8（1H，d，J＝9Hz），5.05（1H，s），5.82（2H，s），6.0（1H，d，J＝9Hz），6.54（1H，s），6.61（1H，s）[8,15]。^1H－NMR（90MHz，CD_3OD）δ：5.18（1H，s，H－1），5.95（1H，d，J＝9.6Hz，H－3），3.85（1H，d，J＝9.6Hz，H－4），6.55（1H，s，H－14），6.33（1H，s，H－17），5.83（2H，s，H－18×2），3.67（3H，s，$-OCH_3$），3.53（3H，s，CH_3OCO-），1.15［6H，s，$-C(CH_3)_2$］，1.90（1H，d，J＝15.8Hz，H_a－3′），2.14（1H，d，J＝15.8Hz，H_b－3′）[6]。

高三尖杉酯碱酸：$IR_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3300，2980，1732；EI－MS m/z：531［M］$^+$；（90MHz，CD_3OD）δ：5.24（1H，s，H－1），5.85（1H，d，J＝9.6Hz，H－3），3.97（1H，d，J＝9.6Hz，H－4），6.62（1H，s，H－14），6.70（1H，s，H－17），5.88（2H，s，H－18×2），3.74（3H，s，$-OCH_3$），1.12［6H，s，$-C(CH_3)_2$］，1.76（1H，d，J＝15.8Hz，H_a－3′），1.95（1H，d，J＝15.8Hz，H_b－3′）[6]。

【附记】

临床观察表明，高三尖杉酯碱对急性非淋巴性白血病有肯定的疗效。

参　考　文　献

1. Asada S. Alkaloids isoloated from the *Cephalotaxue derpacea* Sieb. et Zucc.. *Yakugaku Zasshi*, 1973, 93: 916～924
2. Spencer GF, Plattner RD, Powell RG. Quantitative gas chromatography－mass spectrometry of *Cephalotaxus* alkaloids. *J. Chromatogr.*, 1976, 120 (2): 335～341
3. 马广恩，林泽隆，赵志远，等. 三尖杉属植物中生物碱的研究　Ⅰ. 三尖杉中抗癌有效成份的分离和鉴定及新生物碱（＋）－乙酰三尖杉酯. 化学学报 1977，35（3－4）：201～208

4. Lu K, Savaraj N, Feun LG, *et al*. Pharmacokinetics of homoharringtonine in dogs. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1988, 21 (2): 139 ~ 142
5. Ni D, Ho DH, Vijjeswarapu M, *et al*. Metabolism of homoharringtonine, a cytotoxic component of the evergreen plant *Cephalotaxus harringtonia*. *J. Exp. Ther. Oncol.*, 2003, 3 (1): 47 ~ 52
6. 崔燕岩，王慕邹. 高三尖杉酯碱在大鼠及兔肝微粒体的代谢研究. 药学学报，1991，26 (4)：274 ~ 279
7. 杨铭，杨纯正，马建国，等. 高三尖杉酯碱的临床药物动力学及其在急性白血病化疗中的意义. 中国肿瘤临床，2000，27 (3)：174 ~ 176
8. 籍秀娟，刘煜，林辉，等. 高三尖杉酯碱在大鼠及小鼠的代谢. 药学学报 1982，17 (12)：881 ~ 888
9. 中国医学科学院药物研究所，中国人民解放军第一八七医院. 海南粗榧抗肿瘤有效成份的研究. 化学学报 1976，34 (4)：283 ~ 293
10. 王慕邹，高凤英. 海南粗榧中生物碱的分析. 中草药通讯 1977，(7)：16 ~ 20
11. Powell RG, Weisleder D, Smith CR Jr. Antitumor alkaloids for Cephalataxus harringtonia: structure and activity. *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61 (8): 1227 ~ 1230
12. Tscherne JS, Pestka S. Inhibition of protein synthesis in intact HeLa cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1975, 8 (4): 479 ~ 487
13. Corbett TH, Griswold DP Jr, Roberts BJ, *et al*. Evaluation of single agents and combinations of chemotherapeutic agents in mouse colon carcinomes. *Cancer*, 1977, 40 (5 Suppl.): 2660 ~ 2680
14. 杨铭，杨纯正，马建国，等. 高效液相色谱法检测血清中的高三尖杉酯碱. 药物分析杂志，1999，19 (3)：147 ~ 149
15. Hiranuma S, Shibata M, Hudlicky T. Studies in Cephalotaxus Alkaloids. Stereospecific Total Synthesis of Homoharringtonine. *J. Org. Chem.*, 1983, 48 (26): 5321 ~ 5326

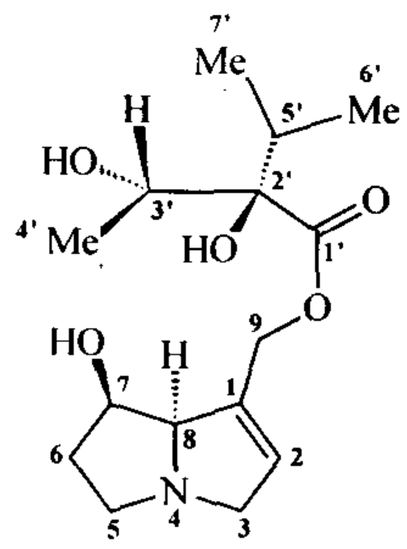
印度天芥菜碱

【化学名】Butanoic acid – 2,3 – dihydroxy – 2 – (1 – methylethyl) – (2,3,5,7a – tetrahydro – 1 – hydroxy – 1H – pyrrolizin – 7 – yl) methyl ester, [1*R* – [1α, 7 (2*R**, 3*S**), 7aβ]] –

【英文名】Indicine

【异名】大尾摇碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{25}NO_5$，299

【来源】

1．印度天芥菜 *Heliotropium indicum* L．的地上部分[1]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应。

印度天芥菜碱有肝毒性[1,2]。

【生物活性】

对小鼠白血病 P_{388}细胞生长有抑制作用，但作用弱于印度天芥菜碱 *N* - 氧化物[3]。印度天芥菜碱还有引诱蝴蝶的作用[1,4]。

【化学结构谱学数据】

印度天芥菜碱：无色六方棱晶（苯 - 乙烷），mp 97 - 98℃，$[\alpha]_D^{20}$ + 22.3°（*c* 1.65，EtOH）；盐酸印度天芥菜碱为长方小片晶（乙醇 - 乙醚），mp 131 - 132℃，$[\alpha]_D^{20}$ + 11.25°（*c* 4.54，EtOH）。EI - MS：*m/z* 43（100），45（36），57（41），67（21），80（35），85（30），93（93），94（73），103（54），118（47），120（56），136（43），138（89），139（28），156（7），254（4），299（1）。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：0.90（3H，d，H - 6′），0.93（3H，d，H - 7′），1.97（2H，m，H - 6α 和 H - 6β），2.13（1H，hept，H - 5′），2.7（1H，m，H - 5β），3.23（1H，dd，H - 5α，3.40（1H，dd，H - 3β），3.90（1H，d，H - 3α），4.00（1H，q，H - 3′），4.13（1H，br s，8α - H），4.26（1H，br s，7α - H），4.57（1H，d，H - 9），5.07（1H，d，H - 9），5.89（1H，s，H - 2）[5]；^{13}C - NMR（$CDCl_3$）δ：132.7（C - 1），130.9（C - 2），63.0（C - 3），53.8（C - 5），36.3（C - 6），71.4（C - 7），78.8（C - 8），63.1（C - 9），175.4（C - 1′），82.7（C - 2′），69.3（C - 3′），16.6（C - 4′），32.4（C - 5′），17.6（C - 6′），17.2（C - 7′）[6]。

参　考　文　献

1. Mattocks AR，Schoental R，Crowley HC，*et al*. Indicine，the major alkaloid of *Heliotropium indicum* L. *J*. *Chem*. *Soc*. 1961：5400 ~ 5403
2. Mattocks AR. Acute hepatotoxicity and pyrrolic metabolites in rats dosed with pyrrolizidine alkaloids. *Chem*. - *Biol*. *Interactions*，1972，5（4）：227 ~ 242
3. Powis G，Ames MM，Kovach JS，Relationship of the reductive metabolism of indicine N - oxide to its antitumor activity. *Res*. *Commun*. *Chem*. *Pathol*. *Pharmacol*.，1979，24（3）：559 ~ 569
4. Edgar JA，Culvenor CCJ，Pyrrolizidine alkaloids in Parsonsia species（family Apocynaceae）which attract danaid butterflies. *Experimentia*，1975，31（4）：393 ~ 394
5. Zalkow LH，Glinski JA，Gelbaum LT，*et al*. Synthesis of pyrrolizidine alkaloids indicine，Intermedine，lycopsamine，and analogues and their *N* - oxides. Potential antitumor agents. *J*. *Med*. *Chem*.，1985，28（6）：687 ~ 694
6. Jones AJ，Culvenor CCJ，Smith LW，*et al*. Pyrrolizidine alkaloids - A carbon - 13 NMR. Study. *Aust*. *J*. *Chem*.，1982，35：1173 ~ 1184

印度天芥菜碱 *N* - 氧化物

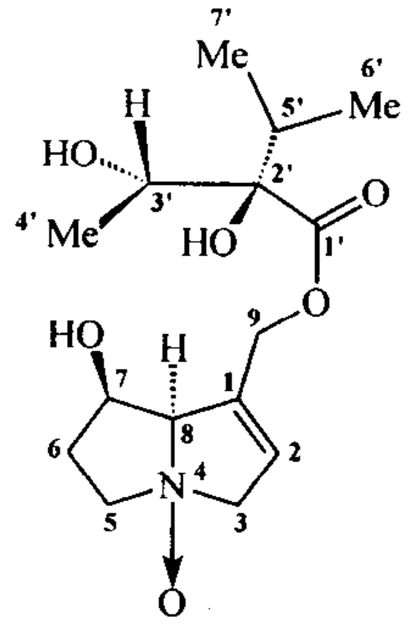
【化学名】Butanoic acid - 2，3 - dihydroxy - 2 - (1 - methylethyl) - (2，3，5，7a - tetrahydro -

1 - hydroxy - 1H - pyrrolizin - 7 - yl) methyl ester, *N* - oxide, [1*R* - [1α, 7 (2*R**, 3*S**), 7aβ]] -

【英文名】Indicine *N* - oxide

【异名】大尾摇碱 *N* - 氧化物，NSC - 132319

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{25}NO_6$，315

【来源】

1. 印度天芥菜 *Heliotropium indicum* L. 的地上部分[1]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

印度天芥菜碱 *N* - 氧化物能与 DNA 交联，可能有基因毒作用[2]。按 500、1000mg·kg^{-1}和 1500mg·kg^{-1}剂量给犬静脉灌注，只有在高剂量时心电图有所改变，心率增加，左室末端舒张压和心输出量降低，肺血管阻力稍有降低，但全身血管阻力稍有增加[3]。

【生物活性与毒性】

印度天芥菜碱 *N* - 氧化物抑制小鼠白血病 P_{388}细胞生长[4,5]，比印度天芥菜碱作用强。按 50 ~ 800mg·kg^{-1}剂量连续腹腔注射，对小鼠白血病 P_{388}有良好的治疗效果，但口服和皮下注射无效。对黑色素瘤 B16 也有抑制作用。按 2000 ~ 3000mg·kg^{-1}剂量腹腔注射，对心、脾、肾和十二指肠有毒性[6-8]。

【化学结构谱学数据】

印度天芥菜碱 *N* - 氧化物：一甲醇合物为易潮解的无色针状结晶（MeOH - Me_2CO），mp 130 - 131℃，165 - 166℃（dec.）；$[\alpha]_D^{20}$ + 34.0°（*c* 7.0，EtOH）[1]。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400 - 3000，1120，1070（OH），1720，1230（酯），1433，1351（烷基）；EI - MS：*m/z* 299 [M - O]$^+$，161，138，117。^{1}H - NMR（D_2O）δ：6.02（1H，br d，H - 2），4.92（2H，d，H - 3×2），2.56（1H，m，H - 5′），2.10（2H，m，H - 6×2），1.20（3H，d，*J* = 7.0Hz，Me - 4′），0.95（3H，d，*J* = 7.0Hz，Me - 6′），0.95（3H，d，*J* = 7.0Hz，Me - 7′），4.78 - 3.70（H - 5×2，H - 7，H - 8，H - 9×2，H - 3′，OH×2）[9]。

参 考 文 献

1. Mattocks AR, Schoental R, Crowley HC, *et al*. Indicine, the major alkaloid of *Heliotropium indicum* L. *J*.

Chem. *Soc*. 1961: 5400 ~ 5403

2. Kim HY, Stermitz FR, Li JKK, *et al*. Comparative DNA cross - linking by activated pyrrolizidine alkaloids. *Food Chem*. *Toxicol*., 1999, 37 (6): 619 ~ 625
3. Hamlin RL, Pipers FS, Mihalko P, *et al*. Acute cardiovascular effects of indicine *N* - oxide (NSC - 132319) following continuous intravenous infusion to anesthetized beagle hounds. *Report* 1978, Order No. PB - 288569, 53pp. (Eng). Avail. NTIS.
4. Powis G, Ames MM, Kovach JS, Relationship of the reductive metabolism of indicine *N* - oxide to its antitumor activity. *Res*. *Commun*. *Chem*. *Pathol*. *Pharmacol*., 1979, 24 (3): 559 ~ 569
5. Zalkow LH, Glinski JA, Gelbaum LT, *et al*. Synthesis of pyrrolizidine alkaloids indicine, intermedine, lycopsamine, and analogues and their *N* - oxides. Potential antitumor agents. *J*. *Med*. *Chem*., 1985, 28 (6): 687 ~ 694
6. Tsukagoshi Shigeru. Indicine *N* - oxide. *Gan to Kagaku Ryoho*, 1978, 5 (5): 1801 ~ 1083
7. Ruzicska P, Mettrie R, Dorokhov YL, *et al*. Polyribosomes in protoplasts isolated from tobacco leaves. *Planta*, 1979, 145 (2): 199 ~ 203
8. Wood HB, Jr., Development of natural products as antitumor drugs. *Med*. *Chem*., *Proc*. *Int*. *Symp*., 6th 1978 (Pub 1979): 265 ~ 280
9. Kugelman M, Liu WC, Axelrod M, *et al*. Indicine - *N* - oxide: the antitumor principle of *Heliotropium indicum*. *J*. *Nat*. *Prod*. 1976, 39 (2 - 3): 125 ~ 128

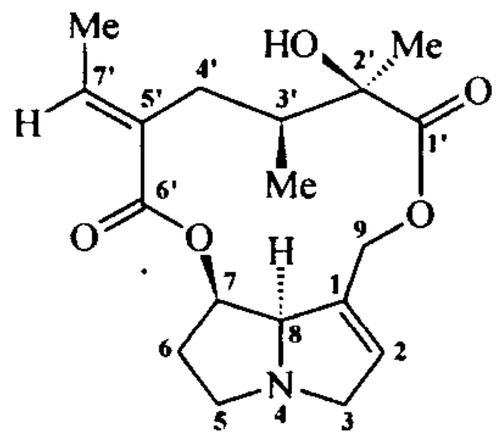
全缘千里光碱

【化学名】12 - hydroxy - Senecionan - 11, 16 - dione, (15*E*) -

【英文名】Integerrimine

【异名】Squalidine, Alkaloid S - D, 全缘碱, 娥眉千里光 A 碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{25}NO_5$, 335

【来源】

1. 短花猪屎豆 *Crotalaria breviflora* DC.[1]
2. 东方山尖子 *C*. *hastata* var. *orientalis* 的地上部分[2]
3. 光叶猪屎豆 *C*. *incana* L. 的种子[3,4]
4. 巴西千里光 *Senecio brasiliensis* (Sprengel) Less.[5]
5. 峨眉千里光 *S*. *faberi* Hemsl. 的全草[6]
6. 全缘千里光 *S*. *integerrimus* Nutt.[7]

7. 克里尼千里光 *S. kleinia* 的茎[8,9]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

果蝇试验显示有诱变作用[4]。此外，有肝毒作用[10]，小鼠毒性剂量时发生肝细胞坏死；亚致死量下静脉和皮下注射或口服全缘千里光碱，发生肝细胞及其细胞核肥大[11]。

给小鼠静脉注射的 LD_{50}为 75mg·kg^{-1}[12]，腹腔注射的 LD_{50}/24 h 为 100mg·kg^{-1}[13]。

【生物活性】

1. 降压作用

可使麻醉猫动脉压降低[11]。按 1～3mg·kg^{-1}剂量给犬静脉注射，也有降压作用[12]。

2. 解痉作用

有肌肉松弛作用和对抗乙酰胆碱、组胺、氯化钡所致的痉挛作用[12]，可抑制离体兔肠的蠕动和促进离体豚鼠子宫的收缩[11]。

3. 抗癌作用

对 W－256，S－180，L－615，Ec，U－14 和 B－16 等六种动物移植性肿瘤均有明显的抑制作用[6]。

【分析方法】

已开发了酶免疫测定法[14,12]。

【化学结构谱学数据】

全缘千里光碱：无色棱柱状结晶（Me_2CO），无色针状结晶（EtOH），mp 172.5℃。mp 168－169℃；$[\alpha]_D^{28}$ + 4.3°（*c* 0.8，MeOH），$[\alpha]_D^{23}$ － 22.1°（*c* 5.12，$CHCl_3$）[2,3,7,15,16]。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3535，1725，1710，1655；UVν_{max}^{MeOH} nm（ε）：210.3（10600）；EI－MS *m/z*：335 $[M]^+$，291，248，220，153，138，137，136，121，120，119，95，94，93。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：0.93（3H，d，*J* = 6.6Hz），1.33（3H，s），1.75（3H，d，*J* = 7.2Hz，$C_{7'}$－Me），5.04（1H，m，H－7），5.44（1H，d，*J* = 12.0Hz，H－9），6.22（1H，m，H－2），6.57（1H，q，*J* = 7.2Hz，$C_{7'}$－H）[2]；^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：6.11（1H，m，2－H），3.91（1H，d，*J* = 16.0Hz，3－H），3.43（1H，dd，*J* = 16.5Hz，3β－H），3.31（1H，t，*J* = 8.0Hz，5－H），2.61（1H，m，5β－H），2.25（1H，dd，*J* = 14.6Hz，6－H），2.05（1H，m，6β－H），5.01（1H，m，7－H），4.41（1H，m，8－H），5.41（1H，d，*J* = 12.0Hz，9α－H），5.11（1H，d，*J* = 12.0Hz，9α－H），1.61（1H，m，13－H），2.51（1H，m，14α－H），2.11（1H，m，14β－H），1.38（3H，s，18－H），1.09（3H，d，*J* = 6.0Hz，19－H），6.78（1H，q，*J* = 7.0Hz，20－H），1.80（3H，d，*J* = 7.0Hz，21－H），3.22（s，12－OH）；^{13}C－NMR（75MHz，$CDCl_3$）δ：177.01 s（C－11），167.86 s（C－16），134.63 d（C－20），133.62 d（C－15），135.10 d（C－2），130.90 s（C－1），77.19 d（C－8），76.47 s（C－12），75.15 d（C－7），61.83 t（C－2），60.62 t（C－9），53.14 t（C－5），37.65 d（C－13），33.66 t（C－6），27.23 q（C－18），6.69 t（C－14），14.36 q（C－21），11.45 q（C－19）[17]。消旋全缘千里光碱^{13}C－NMR（$CDCl_3$）δ：178.3，169.2，136.9，135.3，134.0，131.8，77.2，76.6，75.6，62.8，61.0，53.2，39.5，33.9，29.6，25.2，14.2，11.9[18]。

参 考 文 献

1. Sharma ML, Ghatak BJR, Pharmacological properties of integerrimine, an alkaloid isolated from Crotalaria brevifolia. *Indian J. Exp. Biol.*, 1971, 9 (2): 177 ~ 182
2. Hayashi K, Natorigawa A, Mitsuhashi H. Integerrimine from *Cacalia hastate* L. *subsp. orientalis* Kitamura. *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, 20 (1): 201 ~ 202
3. Adames R, Benjamin L. van Dunnren. Usaramoensine, the alkaloid in *Crotalaria usaramoensis* E. G. Baker. Integerrimine from *Crotalaria incana* Linn and senecionine from *Senecio glabellus* D. C. Stereochemical relationships. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75 (19): 4631 ~ 4635
4. Frost HC, Robinson D, High lysine corn. What lies ahead.. *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, 1971, 48 (8): 407 ~ 411
5. Ligia de Paula Ramos A, Marques EK, Mutagenic action of integerrimine, an alkaloid present in Senecio Brasiliensis (Sperngel) Less., in Drosophila. *Rev. Bras. Benet.*, 1978, 1 (4): 279 ~ 287
6. 吴树荣，蔡定国，卢涌泉，等. 峨眉千里光A碱的提取和抗肿瘤作用. 中草药，1983，14 (5)：237
7. Manske RHF, The alkaloids of Senecio species. Ⅲ. Senecio integerrimus, S. longilobus, S. spartioides and S. riddellii. *Can. J. Research*, 1939, 17B: 1 ~ 7
8. Gonzóles Gonzóles A, Calero A. Squalidine and integerrimine. *Chem. & Ind.* 1958: 126
9. Gilbert B, Antonaccio LD, Archer AA, *et al*. Alkaloid studies. XXIII. Isolation of four new aspidosperma alkaloids – cylindrocarpine, refractine, pyrifoline, and pyrifolidine, *Experientia*, 1960, 16: 61 ~ 62
10. Munoz Q, Flor C, Phytochemical and pharmacological study fo Senecio formosus. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. – Farm.*, 1976, 3 (1): 45 ~ 64
11. Harris PN, Anderson RC, Chen KK, The action of senecionine, integerrimine, jacobine, longilobine and spartioidine, especially on the liver. *J. Pharmacol.* 1942, 75: 69 ~ 77
12. Roseman D M, Wu XY, Milco LA, *et al*. Development of a class – specific competitive enzyme – linked immunosorbent assay for the detection of pyrrolizidine alkaloids in vitro. *J. Agric. Food Chem.*, 1992, 40 (6): 1008 ~ 1014
13. Santos – Mello R, Deimlimg LI, Lauer J, *et al*. Induction of micronuclei by alkaloids extracted from *Senecio brasiliensis* and stored for 23 years. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2002, 516 (1 – 2): 23 ~ 28
14. Roseman DM, Wu X, Kurth M J. Enzyme – linked immunosorbent assay detection of pyrrolizidine alkaloids: Immunogens based on quaternary pyrrolizidinium salts. *Bioconjugate Chem.*, 1996, 7 (2): 187 ~ 195
15. Schröter HB, Šantavy F. Isolation of alkaloids present in *Senecio erraticus*, barbareseefolius K.. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1960, 25: 472 ~ 482
16. Šantavý F, Sula B, Manis V. Isolation of alkaloids from *Senecio viscosus* and *S. rivularis*. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1962, 27: 1666 ~ 1671
17. Röder E, Liang XT, Kabus KJ. Pyrrolizidine alkaloids from the seeds of *Crotalaria sessiliflora*. *Planta Med.*, 1992, 58: 283
18. Narasaka K, Sakakura T, Uchimaru T, *et al*. Total synthesis of a macrocyclic pyrrolizidine alkaloid, (±) – integerrimine, utilizing an activable protecting group. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984: 106 (10): 2954 ~ 2961

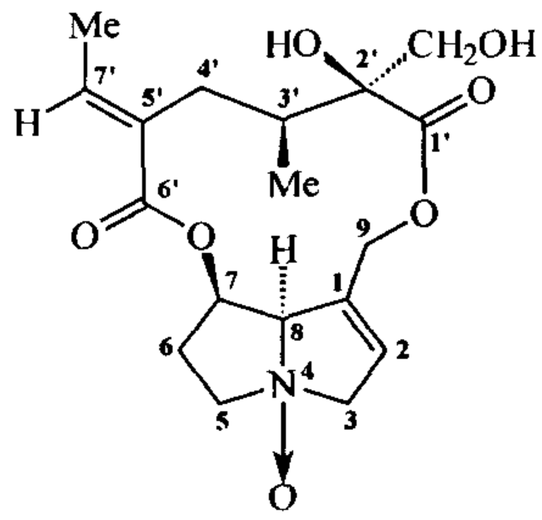
菘蓝千里光碱

【化学名】12，18 – Dihydroxy – 4 – oxide – senecionan – 11，16 – dione

【英文名】Isatidine

【异名】靛红丁，Retrorsine *N* – oxide

【结构式】



【分子式与分子量】$C_{18}H_{25}NO_7$，367

【来源】

1．菘蓝千里光 *Senecio isatideus* DC．的全草[1]

2．柴胡状千里光 *S．bupleuroides* DC．的地上部分[2]

3．少副萼千里光 *S．paucicalyculatus* 的全草[3]

【ADME/Tox．】

毒性和/或不良反应

大鼠口服的 LD_{50}为 48mg·kg^{-1}，腹腔注射的 LD_{50}为 250mg·kg^{-1}[4]。腹腔注射的毒性比口服小。长期给予大鼠或小鼠可发生肝损害、肝细胞瘤、肝癌和肝坏死[5-7]。马每次口服 14～15g、2～3 次，即可致死[8]。本品有基因毒性[9]。

【生物活性】

给猫静脉注射稍有升高血压的作用；对豚鼠离体子宫有刺激作用。小鼠和大鼠试验未发现有雌激素、抗癌和抗菌活性[10]。

【分析方法】

已开发了酶免疫测定法[11]。

【化学结构谱学数据】

菘蓝千里光碱： mp 145℃；$[\alpha]_D$ – 8°（H_2O）[1]。

参 考 文 献

1．Blackie JJ．The alkaloids of the genus Senecio．*Pharm．J．* 1937，138：102～104

2．Sapiro ML．The alkaloids of *Senecio bupleuroides*．*Onderstepoort J．Vet．Sci．Animal Ind．*，1949，22：291～295

3．Pertorius TP．The alkaloids of *Senecio paucicalyculatus*．*Onderstepoort J．Vet．Sci．Animal Ind．*，1949，22：297～300

4．Mattocks AR．Hepatoxic effects due to pyrrolizidine alkaloid *N* – oxides．*Xenobiotica*，1971，1（4－5）：563～565

5．Schoental R，Pullinger BD．Alleged estrogenic and other medicinal properties of pyrrolizidine（Senecio）alkaloids．*East Afr．Med．J．*，1972，49（6）：436～439

6. Schoental R, Head MA, Peacock PR, *et al*. Senecio alkaloids: primary liver tumors in rats as a result of treatment with (1) a mixture of alkaloids from *S. jacobaea*; (2) retrorsine; (3) isatidine. *Brit. J. Cancer*, 1954, 8: 458 ~ 465
7. Mattocks AR. Acute hepatotoxicity and pyrrolic metabolites in rats dosed with pyrrolizidine alkaloids. *Chem. – Biol. Interactions*, 1972, 5 (4): 227 ~ 242
8. Steyn DG, S. J. van der Walt, Recent investigations into the toxicity of known and unknown poison plants in the Union of South Africa. Ⅺ. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Animal Ind.*, 1941, 16: 121 ~ 147
9. Kevekordes S, Mersch – Sundermann V, Burghaus CM, *et al*. SOS induction of selected naturally occurring substances in *Escherichia coli* (SOS chromotest). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 1999, 445 (1): 81 ~ 91
10. Harris PN, Anderson RC, Chen KK. The action of isatidine, pterophine and sceleratine. *J. Pharmarcol.*, 1942, 75: 83 ~ 88
11. Roseman DM, Wu X, Kurth MJ. Enzyme – linked immunosorbent assay detection of pyrroli – zidine alkaloids: immunogens based on quaternary pyrrolizidinium salts. *Bioconjugate Chem.*, 1996, 7 (2): 187 ~ 195

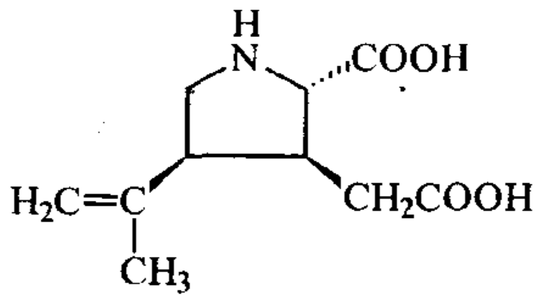
海 人 草 酸

【化学名】2 – Carboxy – 4 – (1 – methylethenyl) – 3 – Pyrrolidineacetic acid, [2*S* – (2α, 3β, 4β)] –

【英文名】Kainic acid

【异名】Digenic acid, α – Kainic acid

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{10}H_{15}NO_4$, 213

【来源】

1. 海人草 *Digenea simplex* (Wulf.) C. Ag.[1-3]

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

小鼠皮下注射的 LD_{50}为 0.024mg·kg^{-1}; 灌胃为 0.17mg·kg^{-1}[4]。

可对大鼠苍白球造成老年性痴呆模型，并引起额皮层、纹状体和延髓脑桥四个脑区单胺递质水平变化[5]。

【生物活性】

可抑制蛔虫脱氢酶的活性，因此有较强的驱蛔虫作用。可选择性激动释放内源性刺激性酸性氨基酸，对神经有刺激性作用并表现为神经毒作用[6~10]。

【化学结构谱学数据】

海人草酸：针状结晶，mp 251℃ (dec.); $[\alpha]_D^{24}$ – 14.8° (*c* 1.01, H_2O)[1]; (±) – α –

海人草酸，mp 230－260℃（dec.）。IR$\lambda_{max}\mu$：5.85（COOH）；6.18（COO－）[2]。

（－）－α－海人草酸：mp 235－243℃（dec.）；$[\alpha]_D^{20}$－14.6°（*c* 1.46，H_2O）[11]；mp 242－244°C；$[\alpha]_D$－13.9°（*c* 0.18，H_2O）。EI－MS：*m/z* 214 $[M+H]^+$。^1H－NMR（300MHz，D_2O）δ：5.02（1H，s），4.73（1H，s），4.06（1H，d，*J* = 3.1Hz）3.61（1H，dd，*J* = 11.6，7.3Hz），3.43（1H，dd，*J* = 11.7，10.7Hz），3.08－2.94（2H，m），2.31（1H，dd，*J* = 15.7，6.4Hz），2.19（1H，dd，*J* = 15.7，8.1Hz），1.76（3H，s）；^{13}C－NMR（75MHz，D_2O）δ：179.6，174.3，141.0，113.9，66.7，47.2，46.6，42.4，36.1，23.0[12]。

参 考 文 献

1. Shinzo M，Tsurumatsu T，Zensho S，*et al*. The effect principle of digenia simplex. III. Treatment of ascariasis by digenic acid. *J. Pharm. Soc. Jpn.*，1953，73：1026～1029
2. Morimoto H. Studies on the active components of Digenea simplex Ag. and related compounds. XV. Isomerization and isomers of kainic acid.（1）. Isomerization of kainic acid by acetic anhydride：β－kaninc acid.（1）. *Yakugaku Zasshi*，1955，75（8）：901～905
3. Nitta I，Watase H，Tomiie Y. Structure of kainic acid and its isomer，allokainic acid. *Nature*，1958，181（4611）：761～762
4. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 人民卫生出版社，1986：643
5. 周建政，董华进，肖文彬. 海人草酸损伤大鼠苍白球后脑内单胺递质水平的变化. 中国药学（英文版），1995，4（4）：193～198
6. Zemlan FP，Mulchahey JJ，Gudelsky GA. Quantification and localization of kainic acid－induced neurotoxicity employing a new biomarker of cell death：cleaved microtubule－associated protein－tau（C－tau）. *Neuroscience*，2003，121（2）：399～409
7. Schauwecker PE. Genetic basis of kainate－induced excitotoxicity in mice：phenotypic modulation of seizure－induced cell death. *Epilepsy Res.*，2003，55（3）：201～210
8. Korhonen L，Belluardo N，Mudo G，*et al*. Increase in Bcl－2 phosphorylation and reduced levels of BH_3－only Bcl－2 family proteins in kainic acid－mediated neuronal death in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.*，2003，18（5）：1121～1134
9. Foster JA，Bezin L，Groc L，*et al*. Kainic acid lesion－induced nigral neuronal death. *J. Chem. Neuroanat.*，2003，26（1）：65～73
10. Ferkany JW，Coyle JT. Kainic acid selectively stimulates the release of endogenous excitatory acidic amino acids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*，1983，225（2）：399～406
11. Oppolzer W，Andres H. A total synthesis of α－kainic acid by an intramolecular ene reaction. *Helv. Chim. Acta.*，1979，62（7）：2282～2284
12. Hanessian S，Ninkovic S. Stereoselective synthesis of（－）－α－kainic acid and（＋）－α－allokainic acid via trimethylstannyl－mediated radical carbocyclization and oxidative destannylation. *J. Org. Chem.*，1996，61：5418～5424

单 猪 屎 豆 碱

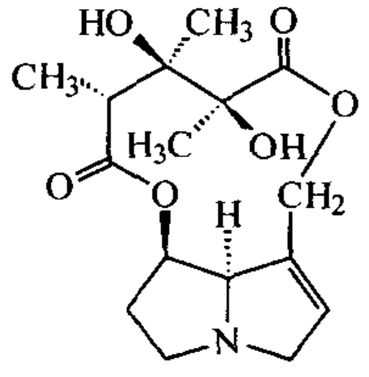
【化学名】14，19－Dihydro－12，13－dihydroxy－20－Norcrotalanan－11，15－dione，

(*13α*, 14*α*) -

【英文名】Monocrotaline

【异名】猪屎豆碱，野百合碱，一野百合碱，猪屎豆灵，大叶猪屎豆碱，农吉利甲素，农吉利碱 I，Crotaline

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{23}NO_6$，325

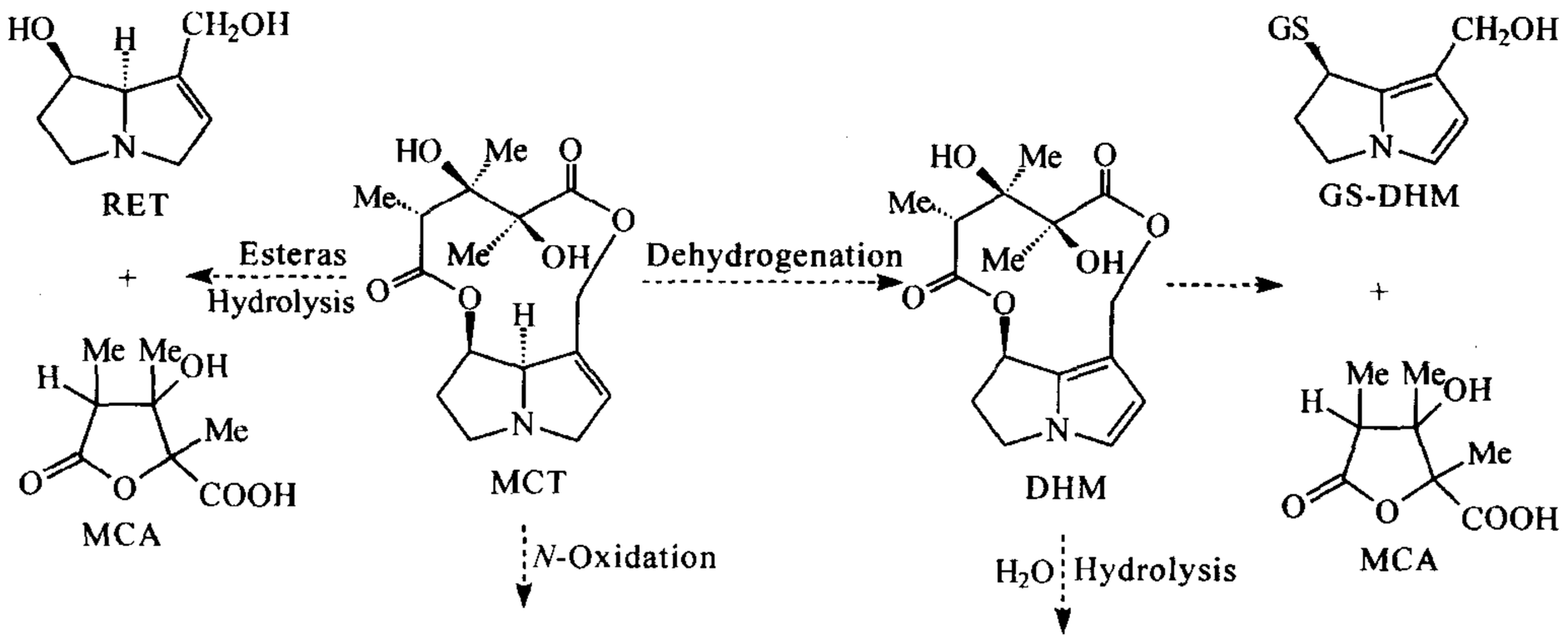
【来源】

1. 埃及猪屎豆 *Crotalaria aegyptiaca*[1]
2. 大叶猪屎豆 *C. assamica* Benth. 的茎叶[2-4]
3. 波细亚猪屎豆 *C. burhia*[1]
4. 小猪屎豆 *C. nana* Burm. 的种子[5]
5. 凹猪屎豆 *C. retusa* L. 的种子[6,7]
6. 野百合（农吉利）*C. sessiliflora* L. 的种子[2,8]
7. 美丽猪屎豆 *C. spectabilis* Roth. 的种子[9,10]
8. 美丽长柱琉璃草 *Lindelofia spectabilis* Lehm.[1]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

给 Fisher 344 或 SD 大鼠皮下注射或肝脏灌注单猪屎豆碱，或将其与大鼠肝脏微粒体温孵，单猪屎豆碱发生代谢或生物转化[11-13]。灌注单猪屎豆碱，胆汁中半胱氨酸和半胱氨酰甘氨酸增加，并伴单猪屎豆碱巯基代谢产物产生[14,15]。代谢途径可能为：



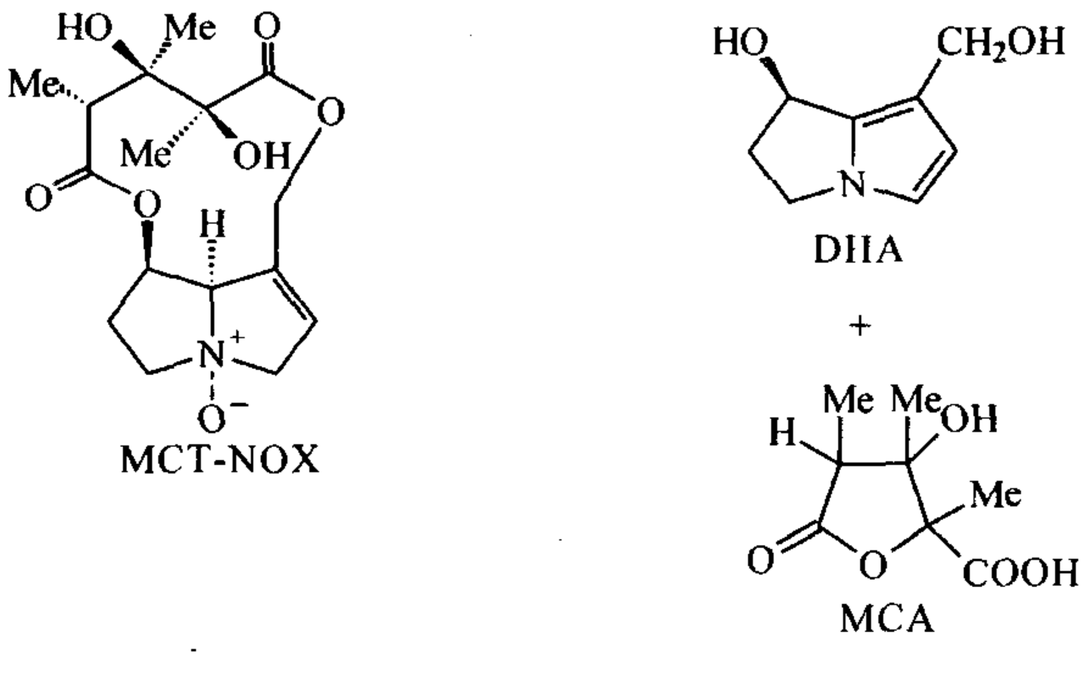


图 5－4 单猪屎豆碱在大鼠肝脏生物转化的可能途径

MCT：Monocrotaline（单猪屎豆碱）；MCA：Monocrotalic acid；

RET：Retronecine（倒千里光裂碱）；GS：Glutathione（谷胱甘肽）

DHM 是单猪屎豆碱的毒性代谢产物，MCA 是其脱毒化代谢产物[16]。

2．分布

按 60mg·kg^{-1}（10μCi·kg^{-1}）剂量给 Fisher 344 大鼠单次皮下注射单猪屎豆碱，其在 24h 时点体内分布如表 5－1 所示。

表 5－1 单猪屎豆碱和其代谢产物在 Fisher 344 大鼠体内分布和共价结合

组 织	组织分布(nmol MCT 当量)	共价结合(pmol 吡咯/mg 蛋白)
肝	29.78 ± 1.36	105.17 ± 1.93
肺	8.70 ± 0.37	69.43 ± 3.26
脾	9.62 ± 1.05	81.47 ± 2.62
肾	9.69 ± 0.34	41.73 ± 0.88
心	2.93 ± 0.16	20.97 ± 1.15
肌肉	0.78 ± 0.15	5.90 ± 0.89
红细胞	52.26 ± 1.50	202.5 ± 6.4
血浆	2.02 ± 0.09	26.13 ± 1.34

[^{14}C]－标记物（[^{14}C]－单猪屎豆碱和[^{14}C]－代谢产物）在 Fisher 344 大鼠和 SD 大鼠的肝脏和红细胞都有较高的结合率[11,12]。但在 Fisher 344 大鼠，脾脏的结合率比肺脏高。[^{14}C]－单猪屎豆碱在肝脏代谢后进入红细胞[17]。肝脏灌注试验表明，SD 大鼠转化 MCT 为 MCA 的转化率高于 Fisher 344 大鼠。

3．排泄

给大鼠肝脏灌注单猪屎豆碱，在胆汁中可检测到 MCA、DHP（二氢吡咯里西定）、MCT－NOX 和与谷胱甘肽结合的 DHP。皮下给药在尿液中可检测到 MCA。

4．毒性和/或不良反应

按 60mg·kg^{-1}剂量给大鼠皮下注射单猪屎豆碱，可造成肺实质和肝实质氧化性损伤（预先给予 β－胡萝卜素可拮抗此毒性作用）[18]，在骨髓中发现微核化未成熟红细胞[19]。

单猪屎豆碱还能造成大鼠肺动脉高血压，诱导大鼠心肌肥大和心力衰竭[20-24]。亦有报道本品有致癌作用[25,26]。

单猪屎豆碱能使人肺脏动脉内皮细胞的细胞周期停止，造成 DNA 损伤[27]。

单猪屎豆碱对妊娠大鼠无致畸毒性[28]。

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 296mg·kg^{-1}，大鼠皮下注射的 LD_{50}为 134mg·kg^{-1}[8,2,29,30]。

【生物活性】

1．抗癌作用

对小鼠移植性肿瘤有较显著的抑制作用，尤其是对肉瘤 180、瓦克癌瘤 256 和淋巴肉瘤 1 号；对白血病 L-615、肉瘤 37 等也有作用[4,29-31]。可诱导肺动脉内皮细胞凋亡[32]。

2．心血管作用

对犬有显著的降血压作用，并可降低甲鱼心脏的心率和振幅[9]。

3．解痉作用

可对抗碳酰胆碱所致离体豚鼠回肠收缩[33]。

【化学结构谱学数据】

单猪屎豆碱：白色棱柱状结晶（无水 EtOH），mp 197-198℃（dec.），$[\alpha]_D^{16}$ -56.4°（*c* 1，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3350（OH），2800，1718（酯 C═O）；UVλ_{max}nm：210[2,8,34,35]。^{1}H-NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：1.25（3H，d，CH_3-3′），1.37（3H，s，CH_3-2′），1.45（3H，s，CH_3-1′），2.1（2H，m，H-6），2.6（1H，m，H_a-5），2.83（1H，q，H-3′），3.25（1H，m，H_b-5），3.5（1H，m，H_a-3），3.95（1H，m，H_b-3），4.45（1H，m，H-8），4.8（2H，d，H-9），5.1（1H，m，H-7），6.05（1H，q，H-2）[35]；^{13}C-NMR（25.03MHz，$CDCl_3$）δ：132.8（C-1），134.3（C-2），61.3（C-3），53.6（C-5），33.6（C-6），75.1（C-7），76.9（C-8），60.5（C-9），174.0（C-11），76.8（C-12），78.8（C-13），44.3（C-14），13.7（C-15′），173.5（C-16），22.0（C-12′），17.7（C-13′）[36-39]。

已通过晶体 X-射线衍射法确定了单猪屎豆碱的结构[40]。

【附记】

每天按 0.1～0.2g 剂量治疗白血病 25 例，用药两周，暂时缓解有 2 例，暂时好转有 4 例，血象进步有 8 例，总有效率为 56%。试用于治疗皮肤癌、阴茎癌、直肠癌及一些内脏癌症取得一定的效果[8,2,29,31]。

参　考　文　献

1．Southon IW，Buckingham J．*Dictionary of Alkaloids*．New York：Chapman and Hall Ltd．1989：733～734

2．山东省农吉利治癌研究协作组．农吉利生物碱甲素的分离化学研究及其制剂．中草药通讯，1972，(2)：8～10

3．湖北省植物研究所大猪屎豆研究小组．单猪屎豆碱资源植物-大猪屎豆（*Crotalaria assamica* Bench）的研究．植物学报，1974，16（4）：380～381

4．武汉医学院肿瘤研究组．大叶猪屎青碱对几株实验性肿瘤的作用及其毒性观察（初步报告）．医药工业，1973，(6)：16～25

5. Siddiqi MA, Suri KA, Suri OP, *et al*. Genus crotalaria: part XXXIV. Cronaburmine, a new pyrrolizidine alkaloid from *Crotalaria nana* Burm. *Indian J. Chem. Sect B*, 1978, 16B (12): 1132 ~ 1133
6. Ross AJ, Tucker JW. Effects of feeding diets containing *Crotalaria retusa* L. seed to broiler chickens. *J. Agric. Sci.*, 1977, 89 (pt. 1): 95 ~ 99
7. Ross AJ. Effects of feeding diets containing *Crotalaria retusa* L. seed to growing pigs. *J. Agric. Sci.*, 1977, 89 (pt. 1): 101 ~ 105
8. 山东省农吉利治癌研究协作组. 农吉利生物碱甲素的分离化学研究及其制剂. 中草药通讯, 1971, (11): 5 ~ 7
9. Neal WM, Rusoff LL, Ahmann CF. The isolation and some properties of an alkaloid from Crotalaria spectabilis Roth. *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, 57 (12): 2560 ~ 2561
10. Schaeffer ST, Zalkow LH, Teja A. Supercritical fluid isolation of monocrotaline from *Crotalaria spectabilis* using ion – exchange resins. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1989, 28: 1017 ~ 1020
11. Estep JE, Lame MW, Morin D, *et al*. ^{14}C – Monocrotaline kinetics and metabolism in the rat. *Drug Metab. Dispos.*, 1991, 19: 135 ~ 139
12. Reid MJ, Lame MW, Morin D, *et al*. Monocrotaline metabolism and distribution in Fisher 344 and Sprague – Dawley rats. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1997, 117B (1): 115 ~ 123
13. Yan CC, Huxtable RJ. The relationship between the concentration of the pyrrolizidine alkaloid monocrotaline and the pattern of metabolites released from the isolated liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1995, 130: 1 ~ 8
14. Yan CC, Huxtable RJ. Relationship between glutathione concentration and metabolism of the pyrrolizidine alkaloid, monocrotaline, in the isolated, perfused liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1995, 130: 132 ~ 139
15. Yan CC, Huxtable RJ. Effect of the pyrrolizidine alkaloid, monocrotaline, on bile composition of the isolated, perfused rat liver. *Life Sciences*, 1995, 57 (6): 617 ~ 626
16. Lame MW, Jones AD, Morin D, *et al*. Metabolism of [^{14}C] – monocrotaline by isolated perfused liver. *Drug Metab. Dispos.*, 1991, 19: 516 ~ 524
17. Pan LC, Lame MW, Morin D, *et al*. Red blood cells augment transport of reactive metabolites of monocrotaline from liver to lung in isolated and tandem liver and lung perfusions. *Tox. Appl. Pharm.*, 1991, 110: 336 ~ 346
18. Baybutt RC, Molteni A. Dietary β – carotene protects lung and liver parenchyma of rats treated with monocrotaline. *Toxicol.*, 1999, 137: 69 ~ 80
19. Proudlock RJ, Statham J, Howard W. Evaluation of the rat bone marrow and peripheral blood micronucleus test using monocrotaline. *Mutation Research*, 1997, 392: 243 ~ 249
20. Vescovo G, Ceconi C, Bernocchi P, *et al*. Skeletal muscle myosin heavy chain expression in rats with monocrotaline – induced cardiac hypertrophy and failure. Relation to blood flow and degree of muscle atrophy. *Cardiovascular Research*, 1998, 39 (1): 233 ~ 241
21. Evasio P, Anna C, Fiorella P, *et al*. Effect of nolomirole on monocrotaline – induced heart failure. *Pharmacol. Res.*, 2004, 49 (1): 1 ~ 5
22. Brunner F. Cardiac endothelin and big endothelin in right – heart hypertrophy due to monocro – taline – induced pulmonary hypertension in rat. *Pharmacol. Res.*, 1999, 44 (1): 197 ~ 206
23. Burch GH, Jensen LR, Pappas J, *et al*. Growth factor expression and effects of amrinone in monocrotaline – induced pulmonary hypertension in rats. *Biochem. Mol. Med.*, 1996, 58: 204 ~ 210
24. Yoshihara F, Nishikimi T, Horio T, *et al*. Chronic infusion of adrenomedullin reduces pulmonary hypertension and lessens right ventricular hypertrophy in rats administered monocrotaline. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 3255

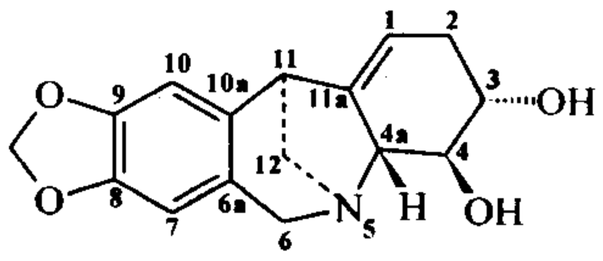
(1): 33 ~ 39

25. Shumaker RC, Robertson KA, Hsu IC, *et al*. Neoplastic transformation in tissues of rats exposed to monocrotaline or dehydroretronecine. *J. Natl. Cancer. Ins.*, 1976, 56 (4): 787 ~ 790
26. Hayashi Y, Shinada M, Katayama H. Experimental insuloma in rats after a single admistration of monocrotaline. *Toxicol. Lett.*, 1977, 1 (1): 41 ~ 44
27. Wilson DW, Lame MW, Dunston SK, *et al*. DNA damage cell checkpoint activities are altered in monocrotaline pyrrole – induced cell cycle arrest in human pulmonary artery endothelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 166 (2): 69 ~ 80
28. Medeiros RMT, Gorniak SL, Guerra JL. Fetotoxicity and reproductive effects of monocrotaline in pregnant rats. *J. Ethnopharmacol*, 2000, 69: 181 ~ 188
29. 武汉医学院肿瘤研究组. 大叶猪屎青碱对几株实验性肿瘤的作用及其毒性观察. 中华医学杂志, 1973, (8): 472 ~ 477
30. 山东省中医药研究所, 山东省医学科学研究所, 济南人民药厂. 农吉利治癌的研究. 医药工业, 1973, (3): 10 ~ 13
31. 江苏新医学院编. 中药大词典. 上海: 上海人民出版社, 1977: 923, 2134
32. Thomas HC, Lame MW, Dunston SK, *et al*. Monocrotaline pyrrole induces apoptosis in pulmonary artery endothelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1998, 151 (2): 236 ~ 244
33. Pomeroy AR, Raper C. Pyrrlizidine alkaloids, analysis of spasmolytic activity in the guinea pig ileum. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1972, 199 (1): 5 ~ 15
34. 黄量, 吴克美, 薛智, 等. 农吉利抗癌有效成分的分离及其衍生物的合成. 药学通报, 1980, 15 (5): 237
35. 黄量, 吴克美, 薛智, 等. 农吉利抗癌有效成分的分离及其衍生物的合成. 药学学报, 1980, 15 (5): 278 ~ 283
36. Barreiro EJ, de Lcina Pereira A, Nelson L, *et al*. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance of pyrrolizidine alkaloids: a reassignment. *J. Chem. Res.*, 1980, Synop (9): 330 ~ 331
37. Mody NV, Sawhney RS, Peuetier SW, *et al*. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectral assignments for pyrrolizidine alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42: 417 ~ 420
38. Jones AJ, Culvenor CCJ, Smith LW, *et al*. Pyrrolizidine alkaloids – A ^{13}C – NMR study. *Aust. J, Chem.*, 1982, 35: 1173 ~ 1184
39. Molyneux RJ, Koitman JN, Benson M, *et al*. ^{13}C – NMR spectroscopy of pyrrolizidine alkaloids. *Phytochemistry*, 1982, 21: 439 ~ 443
40. 王守道. 野百合碱的晶体结构. 中国科学, 1980, (12): 1183 ~ 1192

狭叶水仙亭碱

【英文名】Nangustine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{17}NO_4$，287

【来源】

1．咯尔巴阡狭叶水仙 *Narcissus angustifolius* subsp．*transcarpathicus* Kricsfalusy 的鳞茎[1]。

【ADME/Tox.】

毒性和/或不良反应

本品对大鼠骨骼成肌细胞（L－6MIC）的细胞毒活性大于 90μg·mL^{-1}[1]。

【生物活性】

本品对鞭毛期罗德西亚布氏锥虫（*Trypanosoma brucei rhodesiense*）STIB 900 和克氏锥虫（*Trypanosoma cruzi*）Tulahuen C4 生长抑制作用的 IC_{50}分别为 9.6 和 54.6μg·mL^{-1}，对无鞭毛体期杜利什曼原虫（*Leishmania donovani*）MHOM－ET－67/L82 生长抑制作用的 IC_{50}大于 30μg·mL^{-1}，对红细胞形成期恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）K1 和 NF54 生长抑制作用的 IC_{50}分别为 2.14 和 2.93μg·mL^{-1}[1]。

【化学结构谱学数据】

狭叶水仙亭碱：白色固体，mp 261℃；$[\alpha]_D^{20}$－69.6°（*c* 0.3533，MeOH）。IRν_{max}^{film}cm^{-1}：3192（－OH），2899，2354，1607，1502，1481，1369，1332，1279，1232，1197，1176，1134，1078，1061，1037，991，971，930（—OCH_2O—），901，857，823，755；CD $[\theta]_{255}$－6698，$[\theta]_{270}$－1263，$[\theta]_{307}$－1018；EI－MS：*m/z* 287 $[M]^+$（100），270（7），243（1），226（19），223 $[C_{15}H_{11}O_2]^+$（22），215（22），214（16），212（22），199 $[C_{13}H_{11}O_2]^+$（35），197（24），186（20），185 $[C_{12}H_9O_2]^+$（87），173（19），153（20），141（43），129（29），128（50），127（30），116（19），115（72），103（19），102（20），91（31），89（32），83（22），77（62），76（32），73（19），72（37），71（26），69（24），65（32），64（21），63（40），60（27），57（48），55（60），53（30），51（46）；HR－EI－MS：*m/z* 287.1161（计算值 $C_{16}H_{17}NO_4$，287.1158）。^{1}H－NMR（500MHz，CD_3OD）δ：5.52（1H，dt，*J* = 3.5，2.5Hz，H－1），2.05（1H，ddt，*J* = 18.0，9.0，3.5Hz，H_α－2），2.57（1H，dddd，*J* = 18.0，7.0，3.5，2.0Hz，H_β－2），3.62（1H，ddd，*J* = 9.0，9.0，7.0Hz，H－3），3.31（1H，t，*J* = 9.0Hz，H－4），3.16（1H，br d，*J* = 9.0Hz，H_a－4），4.32（1H，d，*J* = 16.5Hz，H_α－6），3.83（1H，d，*J* = 16.5Hz，H_β－6），6.51（1H，s，H－7），6.56（1H，s，H－10），3.33（1H，br d，*J* = 2.5Hz，H－11），3.03（1H，d，*J* = 11.0Hz，H－12*ax*），2.94（1H，dd，*J* = 11.0，2.0Hz，H－12*eq*），5.86－5.85（2H，d，*J* = 1.5Hz，—OCH_2O—）；^{13}C－NMR（125MHz，CD_3OD）δ：114.7d（C－1），35.5t（C－2），72.3d（C－3），75.5d（C－4），70.0d（C－4a），62.0t（C－6），125.2s（C－6a），107.8d（C－7），148.3s（C－8），147.6s（C－9），108.3d（C－10），133.6s（C－10a），46.4d（C－11），147.5s（C－11a），56.9t（C－12），102.1t（—OCH_2O—）[1]。

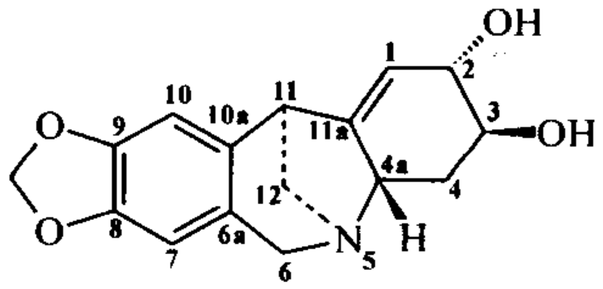
参　考　文　献

1．Labrana J，Machocho AK，Kricsfalusy V，*et al*．Alkaloids from *Narcissus angustifolius* subsp．*transcarpathicus*（Amaryllidaceae）．*Phytochemistry*，2002，60（8）：847～852

滨海全能花碱

【英文名】Pancracine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{17}NO_4$，287

【来源】

1．*Hippeastrum vittatum*[1]

2．咯尔巴阡狭叶水仙 *Narcissus angustifolius* subsp．*transcarpathicus* Kricsfalusy 的鳞茎[2]

3．诗人水仙 *N*．*poeticus* L[3]

4．滨海全能花 *Pancratium maritimum*[3]

5．*Rhodophiafa bifda* Herb．的鳞茎[3]

【ADME/Tox.】

毒性：

本品对大鼠骨骼成肌细胞（L－6）的细胞毒活性 MIC 大于 90μg·mL^{-1}[2]。

【生物活性】

本品对鞭毛期罗德西亚布氏锥虫（*Trypanosoma brucei rhodesiense*）STIB900 和克氏锥虫（*Trypanosoma cruzi*）Tulahuen C4 生长抑制作用的 IC_{50}分别为 0.7μg·mL^{-1}和 7.1μg·mL^{-1}，对无鞭毛体期杜利什曼原虫（*Leishmania donovani*）MHOM－ET－67/L82 生长抑制作用的 IC_{50}大于 30μg·mL^{-1}，对红细胞形成期恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）K1 和 NF54 生长抑制作用的 IC_{50}分别为 0.75μg·mL^{-1}和 0.70μg·mL^{-1}[2]。

【化学结构谱学数据】

滨海全能花碱： mp 272℃；$[\alpha]_D^{25}$ + 74.0°（*c* 0.6，MeOH）。UVλ_{max}^{EtOH}nm（logε）：241（3.64），292（3.72）；CD（*c* 0.89 mmoL/乙腈）nm（Δε）：296（－1.29），294（－1.28），246（－14.8），221（－11.6），205（+23.4），193（－13.7）；HR－EI－MS *m/z*：287.1157 $[M]^+$（计算值 $C_{16}H_{17}NO_4$，287.1470）。^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ：1.36（1H，ddd，*J* = 11.5，2.3Hz，H_{ax}－4），1.83（1H，ddd，*J* = 4.5，3.8，1.0Hz，H_{eq}－4），2.86（2H，d，*J* = 1.0Hz，H－12×2），3.20（1H，ddd，*J* = 11.5，4.5，1.8Hz，H－4_a），3.25（1H，d，*J* = 1.0Hz，H－11），3.63（1H，br d，*J* = 16.5Hz，$H_α$－6），3.65（1H，dddd，*J* = 2.3，3.8，1.6，1.8，3.0Hz，H－3），3.73（1H，ddd，*J* = 1.6，1.8，6.0，1.0Hz，H－2），4.16（1H，br d，*J* = 16.5，1.0Hz，$H_β$－6），4.71（1H，d，*J* = 3.0Hz，C_3－OH_{ax}），4.76（1H，d，*J* = 6.0Hz，C_2－OH pseudo ax），5.37（1H，br dddd，*J* = 1.8，1.8，1.0，1.0Hz，H－1），5.88（1H，d，*J* = 1.0Hz，－O－CH_2－O－），5.93（1H，d，*J* =

1.0Hz, $-O-CH_2-O-$), 6.60 (1H, br s, J = 1.0Hz, H-7), 6.67 (1H, br s, J = 1.0Hz, H-10); ^{13}C-NMR (20MHz, DMSO-d_6) δ: 31.3 t (C-4), 44.9 d (C-11), 55.1 t (C-12), 58.0 d (C-4a), 60.8 t (C-6), 69.0 d (C-2), 71.0 d (C-3), 100.4 t ($-OCH_2O-$), 106.8 d (C-10), 107.2 d (C-7), 115.9 d (C-1), 125.4 s (C-10a), 133.0 s (C-6a), 145.3 s (C-9), 146.0 s (C-8), 152.5 s (C-11a)[1]; ^{13}C-NMR (50MHz, CD_3OD) δ: 29.3 t (C-4), 44.7 d (C-11), 54.5 t (C-12), 58.5 d (C-4a), 59.2 t (C-6), 68.2 d (C-2), 70.4 d (C-3), 100.7 t ($-OCH_2O-$), 106.2 d (C-7), 106.8 d (C-10), 115.6 d (C-1), 122.2 s (C-6a), 131.1 s (C-10a), 146.3 s (C-9), 146.8 s (C-8), 150.0 s (C-11a)[2]。

【附记】

抗原虫活性。

参 考 文 献

1. Ali AA, Mesbah MK, Frahm AW. Phytochemical investigation of *Hippeastrum vittatum*. Part IV. Stereochemistry of pancracine, the first 5, 11 - methanomorphanthridine alkaloid from *Hippeastrum* - structure of hippagine. *Planta Med.*, 1984, 50: 188~189
2. Labrana J, Machocho AK, Kricsfalusy V, *et al*. Alkaloids from *Narcissus angustifolius* subsp. *transcarpathicus* (Amaryllidaceae). *Phytochemistry*, 2002, 60 (8): 847~852
3. Wildman WC, Brown CL. Mass spectra of 5, 11b - methanomorphanthridine alkaloids. The structure of pancracine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90 (23): 6439~6446

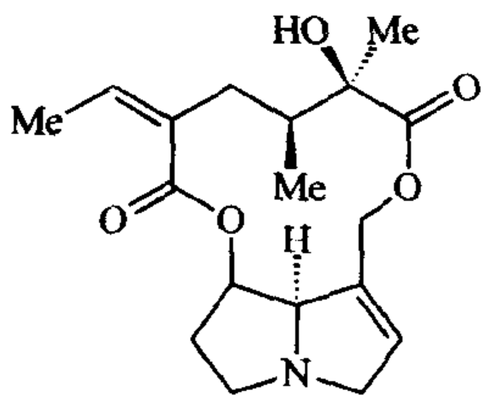
千 里 光 碱

【化学名】12-Hydroxy-Senecionan-11, 16-dione

【英文名】Senecionine

【异名】千里碱，千里因，千里光宁，千里光宁碱，Aureine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{25}NO_5$，335

【来源】

1. 三七草 *Gynura segetum* (Lour.) Merr.[1]
2. 日本橐吾 *Ligularia japonica* (Thunb.) Lee. 的根[2]
3. 圆盘埃及千里光 *Senecio aegyptius* var. *discoideus*[3]
4. 水生千里光 *S. aquaticus* 的地上部分[4]

5．南欧千里光 *S*．*cineraria*[3]

6．*S*．*desfontainei*[3]

7．欧洲千里光 *S*．*vulgaris* L．的全草[5,6]

【ADME/Tox.】

1．代谢

人肝细胞微粒体酶 P_{450} IIIA4 可催化千里光碱代谢为活性强的消旋 6，7－二氢－7－羟基－1－羟甲基－5H－吡咯双烷［（±）－6，7－Dihydro－7－hydroxy－1－hydroxymethyl－5*H*－pyrrolizine，DHP］或毒性减弱的 *N*－氧化物[7]。

2．毒性和/或不良反应

小鼠腹腔注射本品的 LD_{50}为 64.9mg·kg^{-1}[8]；可引起马的慢性肝损伤和肝脑性疾病[9]，10～100mg·kg^{-1}剂量有胚胎毒性作用[10]。

【生物活性】

对肠平滑肌有解痉作用，对动物血压有降低作用[8]。

【化学结构谱学数据】

千里光碱： 苦味片状结晶，mp 236℃；$[\alpha]_D^{25}$ －55.1°（*c* 0.034，$CHCl_3$）[11,12]。mp 242℃，$[\alpha]_D^{20}$ －71°（EtOH）[13]；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3400，1735，1710；UVλ_{max}^{EtOH}mμ（log ε）：215（3.32）[14]；EI－MS：335，291，246，220，178，165，153，135，120，93，80，67，53[15]。^{1}H－NMR（90.56MHz，$CDCl_3$）δ：0.92（3H，d），1.31（3H，s），1.84（3H，dd），4.03（1H，br d），4.24（1H，m），5.00（1H，t），5.47（1H，d），5.69（1H，br q），6.15（1H，brs）[16]；^{13}C－NMR（22.63MHz，$CDCl_3$）δ：131.7（C－1），135.9（C－2），59.9（C－3），52.9（C－5），34.6（C－6），77.5（C－7），74.7（C－8），62.7（C－9），177.3（C－10），76.6（C－11），37.3（C－12），38.3（C－13），133.2（C－14），167.4（C－15），24.9（C－16），10.9（C－17），133.7（C－18），14.9（C－19）[17]。

参　考　文　献

1．袁珊琴，顾国明，魏同泰．菊叶三七生物碱成分的研究．药学学报，1990，25（3）：191～197

2．Asada Y，Furuya T，Murakami N．Pyrrolizide alkaloids from *Ligularra japonica*．*Planta Med*．，1981，42（2）：202～203

3．El－Shazly A．Pyrrolizidine alkaloid profiles of some Senecio species from *Egypt*．*Z*．*Naturforsch*．［C］．，2002，57（5－6）：429～433

4．Christov VS，Mikhova BP，Evstatieva LN．Alkaloids from *Senecio aquaticus*．*Fitoterapia*，2002，73（2）：171～173

5．Barger G．，Blackie JJ．Alkaloid of senecio．Part II．Senecionine and squalidine．*J*．*Chem*．*Soc*．，1936：743～745

6．Gharbo SA，Habib AM．Phytochemical investigation of Egyptian senecio．II．Alkaloids of *Senecio aegyptius*．*S*．*desfontainei*，*S*．*vulgaris*，*S*．*petasitis and S*．*mikanioides*．*Lloydia*，1969，32（4）：503～508

7．Miranda CL，Reed RL，Guengerich FP，*et al*．Role of cytochrome P_{450}IIIA4 in the metabolism of the pyrrolizidine alkaloid senecionine in human liver．*Carcinogenesis*，1991，12（3）：515～519

8．Litvinchuk MD，Gaiduk RI，Kit VI，*et al*．Spasmolytic properties of pyrrolizidine alkaloids．*Farmakol*．*Tok-*

sikol. (*Moscow*), 1979, 42 (5): 509 ~ 511

9. Arzt J, Mount ME. Hepatotoxicity associated with pyrrolizidine alkaloid (Crotalaria spp) ingestion in a horse on Easter Island. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1999, 41 (2): 96 ~ 99
10. Peterka M, Sarin S, Roeder E. Differing embryotoxic effects of senecionine and senecionine – *N* – oxide on the chick embryo. *Funct. Dev. Morphol.*, 1994, 4 (2): 89 ~ 92
11. Roger A, Govindachari TR. Senecio alkaloids: the isolation of senecionine from *Senecio cireraria* and some observations on the structure of senecionine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71: 1953 ~ 1956
12. Culvenor CCJ, Dal BR. Carbonyl stretching frequencies of pyprolizidine alkaloids. *Aust. J. Chem.*, 1964, 17: 1296 ~ 1300
13. Asada Y, Furuya T. Neosenkivkine and senkivkine from *Senecio pierotili*. *Planta Med.*, 1982, 44 (3): 182
14. Roger A, Benjamin LVD. Usaramoensine, the alkaloid in Crotalaria usaramoensis E. G. Baker. integerrimine from crotalaria incana linn and senecionine from Senecio glabellus D. C. stereochemical relationships. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953; 75 (19): 4631 ~ 4635
15. Lüthy J, Zweifel U, Karlhuber B, *et al*. Pyrrolizidine alkaloids of Senecio alpinus L. and their detection in feedingstuffs. *J. Agric. Food Chem.*, 1981, 29 (2): 302 ~ 305
16. Asada Y, Furuya T, Murakami N. Pyrrolizidine alkaloids from *Ligularia japonica*. *Plant Med.*, 1981, 12 (2): 202 ~ 203
17. Wiedenfeld H, Röder E. The pyrrolizidinalkaloid senecionin from Senecio fuchsii. *Phytochemistry*, 1979, 18: 1083 ~ 1084

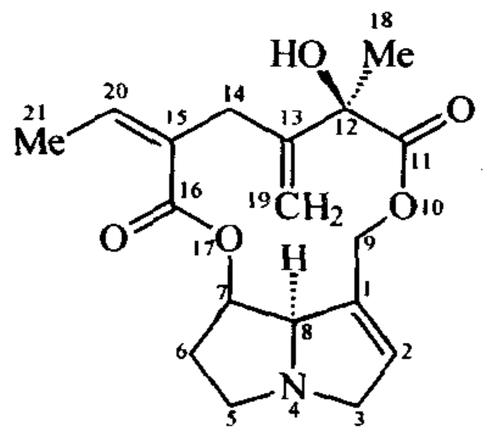
千里光菲灵碱

【化学名】13，19 – Didehydri – 12 – hydroxy – senecionan – 11，16 – dione

【英文名】Seneciphylline

【异名】Jacodine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{23}NO_5$，333

【来源】

1. 三七草 *Gynura segetum* (Lour.) Merr.[1]
2. 水生千里光 *Senecio aquaticus* 的地上部分[2]
3. 菊叶千里光 *S. chrysanthemoides* DC. 的根[3]
4. 牙克贝千里光 *S. jacobaea* L.[4]
5. 劳兰氏千里光 *S. lorenthii*[5]

6．菊科植物欧洲千里光 *Senecio vulgaris* L. 的全草[6,7]

【ADME/Tox.】

在大鼠肝脏灌流实验中，按 0.5mM 灌流千里光菲灵碱、倒千里光碱（retrorsine）、野百合碱（monocrotaline）和毛束草碱（trichodesmine），千里光菲灵碱和倒千里光碱能有效地被清除。灌注 1h，四种生物碱的平均清除率分别为 4.26、4.80、2.94、2.92μmol·g^{-1}肝脏/h；在 1h 内提取率分别是 81%、93%、58%和 55%。在 1h 内原形化合物释放进入胆汁中的平均浓度分别为 0.55mM、0.35mM、0.25mM 和 0.20mM，即分别为灌注量的 0.86%、0.57%、0.28%和 0.22%。在灌注的 30～40min 释放进入胆汁达最大，四种生物碱在胆汁中最高浓度分别为千里光菲灵碱（0.86±0.06）mM（40min）、倒千里光碱(0.47±0.06）mM（30min）、野百合碱（0.37±0.02）mM（30min）和（0.26±0.03）mM（30min）[8]。

在肝脏中，所有四种生物碱水解为 6，7－二氢－7－羟基－1－羟甲基－5H－吡咯里西定（6，7－dihydro－7－hydroxy－1－hydroxymethyl－5*H*－pyrrolizine），然后与谷胱甘肽形成共价结合物（GSDHP）释放进入胆汁中，在灌注 1 h 时分别为 4.91mM（千里光菲灵碱）、8.21mM（倒千里光碱）、3.21mM（野百合碱）和 1.35mM（毛束草碱）。在肝脏中，这些生物碱与肝脏蛋白质结合，可能是其肝脏毒性的分子机制。千里光菲灵碱、倒千里光碱、野百合碱和毛束草碱与肝脏蛋白质结合率分别为：（91±5）nmol·g^{-1}肝脏、（197±23）nmol·g^{-1}肝脏、（57±8）nmol·g^{-1}肝脏和（65±7）nmol·g^{-1}肝脏[8]。

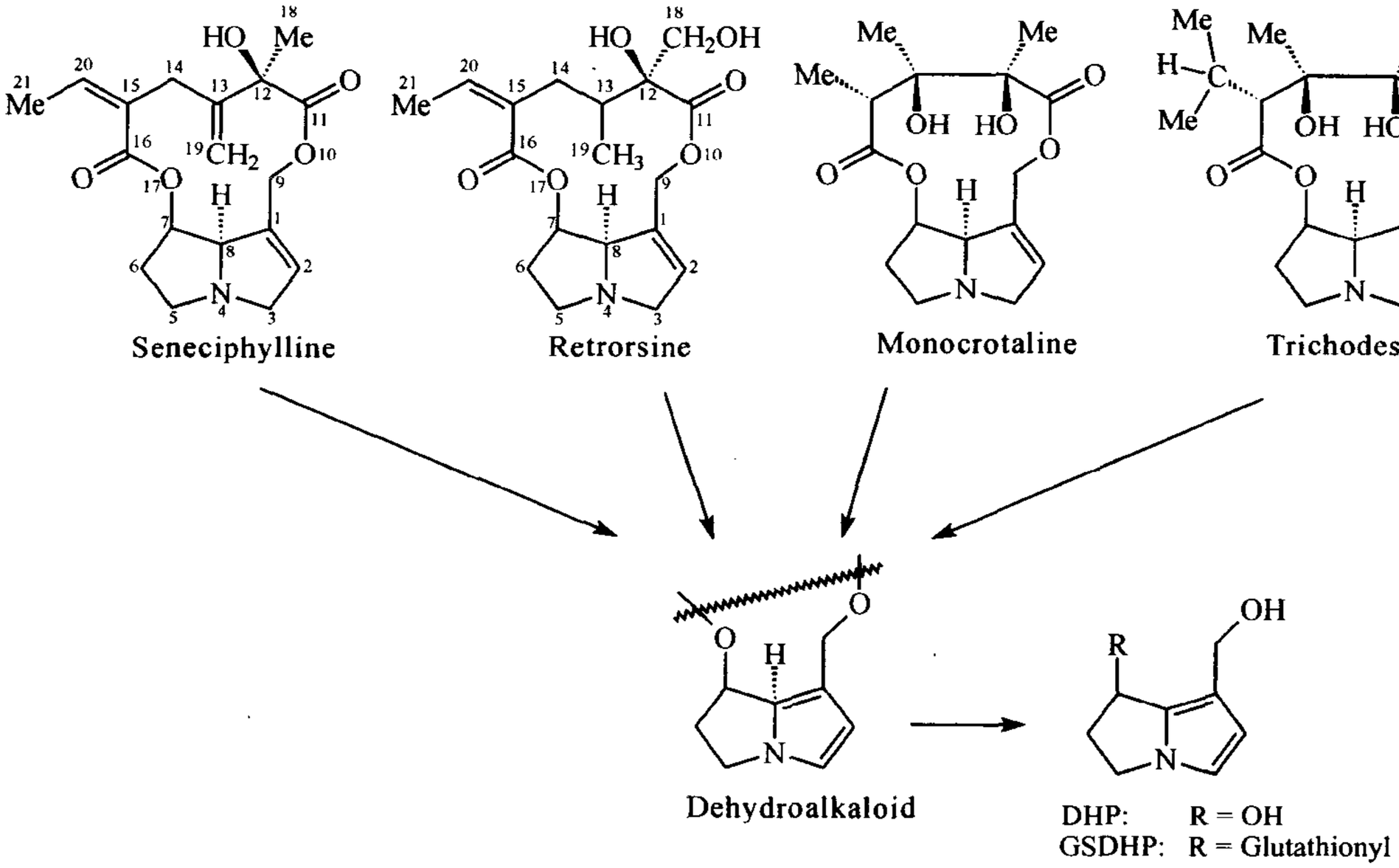


图 5－5　千里光菲灵碱、倒千里光碱、野百合碱和毛束草碱在大鼠肝脏中的生物转化

上述四种生物碱在雄性大鼠的 LD_{50}：千里光菲灵碱 231μmol·kg^{-1}、倒千里光碱 89μmol·kg^{-1}、野百合碱 335μmol·kg^{-1}、毛束草碱 57μmol·kg^{-1}[8]。

千里光菲灵碱有致突变作用[9]、细胞毒性和遗传毒性[10]。

【生物活性】

本品有解痉作用，对氨甲酰胆碱（carbachol）所致大鼠及兔的离体肠管痉挛有较强的解痉作用[11]，对大鼠肝脏氨基比林 *N* - 脱氧酶有抑制作用[12]。

【化学结构谱学数据】

千里光菲灵碱：片状结晶（EtOAc），mp 217 - 218℃；$[\alpha]_D^{17}$ - 139°（$CHCl_3$）。IRν_{max}^{nujol} cm^{-1}：2900 br.（OH），1737，1715（CO）[3]；EI - MS：*m/z* 333，289，274，246，218，167，150，136，120，93，87，67，53[13]；mp 210 - 215℃，EI - MS *m/z*：289（5），246（7），220（4），136（74），120（100），119（75），93（68），80（27），53（12）；^{1}H - NMR（500.13MHz，$CDCl_3$）δ：6.15（1H，*d*，*J* = 1.7Hz，H - 2），5.81（1H，*q*，*J* = 7.1Hz，H - 20），5.36（1H，*d*，*J* = 11.7Hz，H - 9a），5.20（1H，*d*，*J* = 2.2Hz，H - 19a），5.01（1H，*d*，*J* = 2.2Hz，H - 19b），4.94（1H，*br t*，*J* = 3.4Hz，H - 7），4.24（1H，*d*，*J* = 2.2Hz，H - 8），3.98（1H，*d*，*J* = 11.7Hz，H - 9b），3.93（1H，*d*，with fine splitting，*J* = 15.8Hz，H - 3a），3.36（1H，*ddd*，*J* = 1.8，6.1，15.8Hz，H - 3b），3.25（1H，*br t*，*J* = 8.4Hz，H - 5a），2.92（1H，*d* with fine splitting，*J* = 16.6Hz，H - 14a），2.73（1H，*dt*，*J* = 2.2，16.6Hz，H - 14b），2.53（1H，*m*，H - 5b），2.34（1H，*d*，*J* = 5.7Hz，H - 6a），2.11（1H，*m*，H - 6b），1.85（3H，*dd*，*J* = 1.5，7.1Hz，H - 21），1.50（3H，*s*，H - 18）；^{13}C - NMR（125.77MHz，$CDCl_3$）δ：176.8（C - 11），166.9（C - 16），146.2（C - 13），136.3（C - 2），136.0（C - 20），131.5（C - 15），131.3（C - 1），114.2（C - 19），77.6（C - 8），76.2（C - 12），74.7（C - 7），62.6（C - 3），60.9（C - 9），53.2（C - 5），37.3（C - 14），34.8（C - 6），24.7（C - 18），15.1（C - 21）[14,15]。

参 考 文 献

1. 袁珊琴，顾国明，魏同泰. 菊叶三七生物碱成分的研究. 药学学报，1990，25（3）：191 ~ 197
2. Christov VS，Mikhova BP，Evstatieva LN. Alkaloids from Senecio aquaticus. Fitoterapia，2002，73（2）：171 ~ 173
3. Culvenor CCJ，Dal BR. Carbonyl stretching frequencies of pyprolizidine alkaloids. *Aust. J. Chem.*，1964，17：1296 ~ 1300
4. Deinzer ML，Thomser PA，Burgett DM. Pyrrolizidine alkaloids：their occurrence in honey from *Tansy ragwort*（*Senecio jacobaea* L.）. *Science*，1977，195：497 ~ 499
5. Noorwala M，Mohammad FV，Ahmad VU，*et al*. Pyrrolizidine alkaloids from *Senecio lorenthii* . *Fitoterapia*，2000，71（5）：618 ~ 620
6. Shun T，Kduch J，Šantavý. Alkaloids of Senecio vulgaris. *Collection Czech. Chem. Communs.*，1960，25：934 ~ 939
7. Ingolfsdottir K，Hylands PJ. Pyrrolizidine alkaloids in *Senecio vulgaris* L. growing in Iceland. *Acta Pharm. Nord.*，1990，2（5）：343 ~ 348
8. Yan CC，Cooper RA，Huxtable RJ. The comparative metabolism of the 4 pyrrolizidine alkaloids，seneciphylline，retrorsine，monocrotaline，and trichodesmine in the isolated，perfused rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*，1995，133（2）：277 ~ 284
9. Rubiolo P，Pieters L，Calomme M，*et al*. Mutagenicity of pyrrolizidine alkaloids in the Salmonella typhimurium/

mammalian microsome system. *Mutat. Res.*, 1992, 281 (2): 143 ~ 147

10. Griffin DS, Segall HJ. Genotoxicity and cytotoxicity of selected pyrrolizidine alkaloids, a possible alkenal metabolite of the alkaloids, and related alkenals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1986, 86 (2): 227 ~ 234
11. Lenfeld J. Spasmolytic action of some of the alkaloids from *Senecio* plants in relation to the chemical structure. *Acta Univ. Palac Kianae Olomuc Fac. Med.*, 1963, (33): 13 ~ 17
12. Eastman DF, Segall HJ. Effects of the pyrrolizidine alkaloids senecionine, retrorsine and seneciphylline on aminopyrine *N* – demethylase activity on the rat liver S – 10 fraction. *Toxicol. Lett.* 1981, 8 (4 – 5): 217 ~ 222
13. Luthy J, Zweifel U, Karlhuber B, *et al*. Pyrrolizidine alkaloids of Senecio alpinus L. and their detection in feedingstuffs. *J. Agric. Food Chem.*, 1981, 29 (2): 302 ~ 305
14. Karchesy JJ, Arbogast B, Deinzer ML. Kinetics of alkylation reactions of pyrrolizidine alkaloid pyrroles. *J. Org. Chem.*, 1987, 52 (17): 3867 ~ 3872
15. NoorwalaM, MohammadFV, AhmadVU, *et al*. Pyrrolizidine alkaloids from *Senecio lorenthii*. *Fitoterapia*, 2000, 71: 618 ~ 620

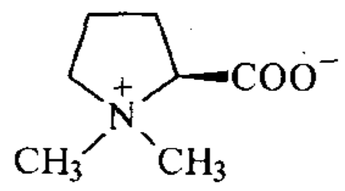
水 苏 碱

【化学名】2 – Carboxy – 1, 1 – dimethylpyrrolidinium hydroxide inner salt, (*S*) –

【英文名】Stachydrine

【异名】*L* – 水苏碱, Cadabine, Methyl hygrate betaine, Hygric acid methylbetaine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_7H_{13}NO_2$, 143

【来源】

1. 刺山柑 *Capparis spinosa* L. 的根[1,2]
2. 拓木 *Cudrania tricuspidate* (Carr.) Bur. 的根[3]
3. 益母草 *Leonurus sibiricus* L. 的叶[4]
4. 苜蓿 *Medicago sativa* L. 的全草[5]
5. 四川清风藤 *Sabia schaumanniana* Diels 的根[3]
6. 块茎水苏 *Stachys tuberifera*[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收[7]

给家兔用 4% 前列泰片（以益母草为君药的中药复方制剂）悬浮液按 31mL·kg^{-1}灌胃，给药后在 0.5h、1h、1.5h、2h、3h、4h、6h、8h、10h、12h、14h、16h、24h、36h 和 48h 定时从耳静脉采血 1mL，测得其血药浓度（μg·mL^{-1}）分别为：2.5 ± 0.8、3.6 ± 0.9、4.9 ± 0.7、6.7 ± 1.2、6.8 ± 0.6、5.7 ± 1.1、5.1 ± 1.0、4.6 ± 1.0、4.2 ± 1.0、3.7 ± 0.9、3.3 ± 1.0、2.7 ± 0.8、2.1 ± 0.8、1.7 ± 0.9 和 1.3 ± 0.7。给药后 3h 达最高血药浓度。

2. 代谢

按 25mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃水苏碱，收集给药后 24h 内尿液，经分析检测到的代谢产物，总结其在大鼠体内的代谢过程如图 5-6 所示。

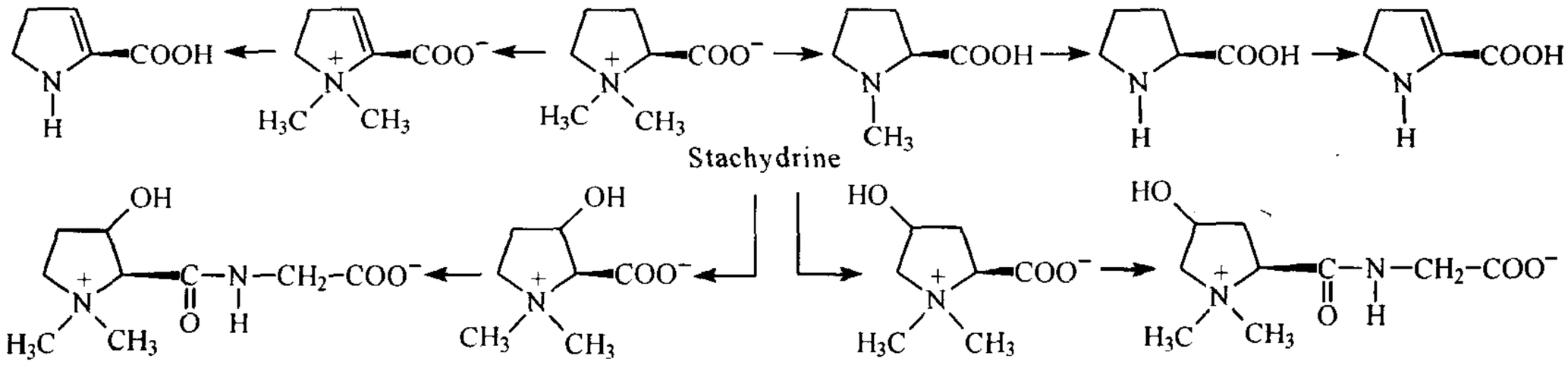


图 5-6 水苏碱在大鼠体内的可能代谢途径

3. 药代动力学[7]

给家兔用 4%前列泰片悬浮液按 31mL·kg^{-1}灌胃，水苏碱的平均血药浓度-时间曲线呈现二室模型，主要药代动力学参数为：K_a = （0.6281 ± 0.2031）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （5.3517 ± 3.7938）h，$t_{1/2\beta}$ = （32.3753 ± 24.3260）h，AUC = （208.147 ± 118.427）μg·mL^{-1}·h^{-1}，t_{max} = （3.3580 ± 0.6368）h，C_{max} = （6.2946 ± 0.8354）μg·mL^{-1}。

4. 毒性和/或不良反应

按剂量 8 g·kg^{-1}给小鼠腹腔注射水苏碱，观察 3 天，小鼠活动正常，毒性小。

【生物活性】

本品有祛痰、镇咳及松弛支气管平滑肌[3]和兴奋子宫等作用，对雌二醇处理的小鼠离体子宫有收缩作用[5,8]，并能减慢蛙心收缩频率[5]；能降低犬、兔和大鼠出血率和出血时间；水苏碱还能显著增加大鼠尿量，益母草碱也有一定效果，其作用均在 2h 内达到高峰。但水苏碱作用更迅速，益母草碱则较为和缓。尿液中的离子分析表明，两种生物碱成分增加 Na^+ 的排出量，而使 K^+ 的排出量减少，Cl^- 也有所增加[10]。

【分析方法】

HPLC 法分析家兔血浆中水苏碱的浓度[7]

仪器：Hitachi D-2500 高效液相色谱仪，4200H UV-Vis 检测器，Hitachi L-6000 泵。

色谱条件：Lichrosorb RP-18 分析柱（250 × 4.0mm，5μm）；Lichrosorb 预柱（46 × 10mm，10μm）。流动相为甲醇-水（75∶25，V/V）；流速为 1.0mL·min^{-1}；检测波长为 254nm；进样量为 20μL。

血浆样品预处理：实验前家兔禁食 24h，实验时用 4%前列泰片悬浮液按 31mL·kg^{-1}灌胃，给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24、36h 和 48h 定时从耳静脉采血 1mL，并移入用 1%肝素溶液淌后烘干（105℃）的离心管中。将每份血样在 2500 rpm 条件下离心 10min，取上层血浆转移至洁净的小试管中，置冰箱内冷冻保存备用。测定前在室温解冻后精密吸取 0.25mL，置于聚丙烯离心试管中，加乙腈-甲醇溶液（9∶1）2.5mL 沉淀蛋白，加入 1g 无水硫酸钠脱水，置旋涡混合器上充分混匀，放置 1h，然后在 2500rpm 条件下离心 2min，取上清液，备用。

衍生化反应及样品测定：精密吸取上述上清液 0.2mL 置于 5mL 反应瓶中，用氮气吹干，精密加入 KOH 溶液（pH 7.5～8.0）1mL 和乙腈（含 0.5mg·mL^{-1}的 182 冠醚 26 和 5 mg·mL^{-1}的对溴基溴化苯乙酮）3mL，密塞。在 80℃水浴中反应 20min 后取出，冷却至室温，得血浆样品衍生化溶液。经 0.45μm 滤膜过滤。精密吸取 20μL 进样分析，以空白兔血浆制备的标准溶液为外标定量。

标准曲线的制备：取空白兔血浆加入盐酸水苏碱对照品配制成浓度分别为 0.8、2、4、6、8、10、12、14、16、18μg·mL^{-1}的血浆样品，按血浆样品预处理和衍生化反应及样品测定及给定的色谱条件对空白血浆中加入盐酸水苏碱对照品制成的血浆样品进行分析。以峰面积（y）对血浆中盐酸水苏碱对照品的浓度（μg·mL^{-1}）得回归方程：$y = 1.69 \times 104x - 0.39$（$r = 0.9994$）。

系统适用性分析：取空白兔血浆加入盐酸水苏碱对照品配制成浓度分别为 4μg·mL^{-1}、16μg·mL^{-1}的血浆样品各三份，按上述分析方法测定，平均回收率为 99.01%，*RSD* 为 1.1%。

【化学结构谱学数据】

水苏碱：白色针状结晶（Me_2CO），mp 238～240℃；$[\alpha]_D^{25}$ -44.3°（*c* 4.175，H_2O）；盐酸盐为棱晶（无水 EtOH），mp 238～240℃；$[\alpha]_D^{25}$ -27°（*c* 1.1，H_2O）[1,3,4]。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3450，1620，1480，1400，1370，1340，1320，1020，1000，960；EI - MS：*m/z* 143 $[M]^+$，141，129，126，98，84，82，58，56，44，42。^{1}H - NMR（TFA）δ：2.25 - 3.15（4H，m，2× $-CH_2-$），3.45（3H，s，$N-CH_3$），3.53（3H，s，$N-CH_3$），3.70 - 4.00（2H，m，$N-CH_2-$），4.40 - 4.70（1H，m，$N-CH-$）[3]。

【附记】

1. 益母草全草含生物碱 0.11%～2.09%，其中水苏碱达 0.59%～1.72%。
2. 四川清风藤治疗气管炎有效率达 93.2%，水苏碱是有效成分之一。

参　考　文　献

1. Sadykov YD，Khodzhimatov M. Alkaloids of *Capparis spinosa* L. *Dokl. Akad. Nauk Tadzh.*，SSR 1981，24（10）：617～620
2. Rodina L G. Determination of pharmacological petency of the main components of motherwort. *Farmatsiya*（Moscow）. 1968，17（2）：55～58
3. 张月华，任婉薇，万树文. 柁木的化学成分. 医药工业，1980，（3）：15～20
4. 洪山海. 益母草生物碱之研究（第一报）. 关于 Stachydrine 的分离鉴定. 药学学报. 1959，7（2）：59～64
5. Farnsworth NR，Bingel AS，Cordell GA，*et al*. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J. Pharm. Sci.*，1975，64（4）：585～598
6. Mansurov MM，Mansurov ZM. Effect of the alkaloid stachydrine on adhesireness and aggregation of thrombocytes and bleeding time. *Mansurov，Med. Zh. Uzb.*，1974，2：51～55
7. 邸多隆，刘晔玮，曾经泽. 前列泰片在家兔体内的药代动力学研究. 分析测试技术与仪器，2002，8（1）：15～18
8. 潘思源，常英，魏璐雪，等. 茺蔚子总碱和水苏碱收缩离体小鼠子宫的比较. 中草药，1998，29

(10)：687～688
9. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1255～1256
10. 晁志，马丽玲，周秀佳. 益母草中生物碱成分对大鼠的利尿作用研究. 时珍国医国药，2005，16(1)：11～12

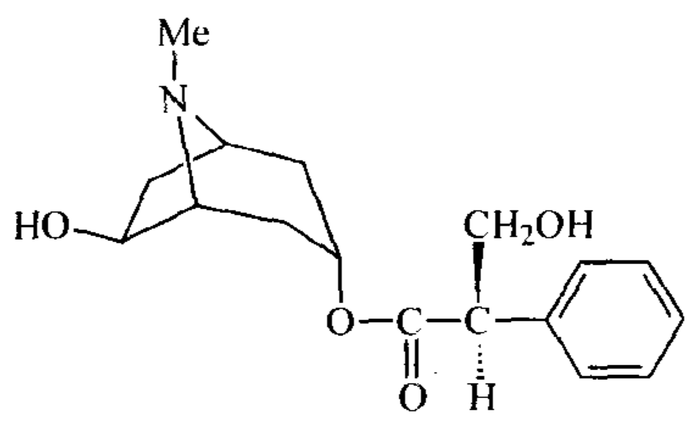
第二节 托 品 烷 类

山 莨 菪 碱

【化学名】Benzeneacetic acid, α-（hydroxymethyl）-, 6-hydroxy-8-me-thyl-8-azabicyclo［3.2.1］oct-3-yl ester,［1*R*-［1α, 3β（*S**）, 5α, 6α］］-

【英文名】Anisodamine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{23}NO_4$，305

【来源】

唐古特山莨菪 *Anisodus tanguticus*（Maxim.）Pascher 的根和种子[1]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给大鼠灌胃山莨菪碱，给药后 2、4h 和 8h 从胃肠道吸收的山莨菪碱分别为给予剂量的 28%、44%和 84%，半量吸收时间约为 3.5h。人口服剂量比肌内注射大 3 倍，提示口服吸收差[2]。给健康志愿受试验者单剂量 15mg 肌内注射其盐酸盐，血药达峰时间为 0.899h，相应的血药浓度为 21.7ng·mL^{-1}；25mg 单剂量时，血药达峰时间为 0.727h，相应的血药浓度为 25.8ng·mL^{-1}。

给家兔灌胃山莨菪碱的绝对生物利用度为 6.36%，提示山莨菪碱在胃肠道吸收差。胃肠道给药远不如静脉给药有效[3]。

2. 分布

给大鼠静脉注射山莨菪碱，给药后 15min 以肾脏分布量最高，30min 是 15min 时的 1/5。胰腺和小肠等组织的山莨菪碱浓度下降缓慢。30min 时胰腺分布量最高，其次依次为肺、脾、心、肾、肝、血浆和脑，脂肪中最低[2]。

3. 代谢

给家兔灌胃或静脉注射外消旋山莨菪碱，山莨菪碱对映异构体在不同家兔体内呈现非

立体选择性处置方式或立体选择性处置方式。在对山莨菪碱对映异构体具有非立体选择性处置的家兔，(6*S*，2′*S*) - 和(6*R*，2′*R*) - 或(6*S*，2′*R*) - 和(6*R*，2′*S*) - 山莨菪碱有类似的药代动力学行为；在对山莨菪碱对映异构体具有立体选择性处置的家兔，(6*R*，2′*R*) - 和 (6*S*，2′*R*) - 山莨菪碱也有类似的药代动力学行为[4]。

4. 排泄

给大鼠静脉注射山莨菪碱，尿液中 24h 累计排泄量是给予剂量的 38.8%。注射后迅速从体内消失，消除半衰期为 40min，约有 1/3 ~ 1/2 是以原形药物形式从肾脏排泄的[2]。健康志愿受试验者口服山莨菪碱，尿液中 48h 累计排泄量是给予剂量的 18.8%；粪便中 36h 累计排泄量是给予剂量的 25.9%。而给健康志愿受试验者肌内注射山莨菪碱，尿液中 24h 累计排泄量是给予剂量的 31.6%；在粪便中没有检出原形药物。

5. 药代动力学

用小鼠急性死亡率法测得腹腔注射山莨菪碱的药代动力学经时过程为开放二室模型，1.5h 前为分布相，1.5h 之后为消除相，主要药代动力学参数[5]为：$t_{1/2\alpha} = 0.2$ h，$t_{1/2\beta} = 2.9$ h，$K_{21} = 0.479\ h^{-1}$，$K_{10} = 1.144\ h^{-1}$，$K_{12} = 1.952\ h^{-1}$，$AUC = 546 mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，$CL = 0.48 L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，$V_d = 1.53 L \cdot kg^{-1}$。

按血药浓度法，给家兔静脉注射山莨菪碱 $50 mg \cdot kg^{-1}$ 剂量，主要药代动力学参数[3]为：$\alpha = (0.84 \pm 0.19)\ min^{-1}$，$\beta = (0.08 \pm 0.02)\ min^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (0.86 \pm 0.18)$ min，$t_{1/2\beta} = (9.12 \pm 3.13)$ min，$K_{12} = (0.33 \pm 0.07)\ min^{-1}$，$K_{21} = (0.17 \pm 0.05)\ min^{-1}$，$K_{10} = (0.41 \pm 0.14)\ min^{-1}$，$V_B = (2.10 \pm 0.48)\ L \cdot kg^{-1}$，$V_c = (0.47 \pm 0.23)\ L \cdot kg^{-1}$，$L_B = (10.15 \pm 3.34)\ L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，$AUC = (8.49 \pm 2.12)\ mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$。

按血药浓度法，给家兔灌胃山莨菪碱 $140 mg \cdot kg^{-1}$ 剂量，主要药代动力学参数[3]为：$\alpha = 1.61 \pm 0.33\ h^{-1}$，$\beta = (0.17 \pm 0.005)\ h^{-1}$，$K_a = 2.18 \pm 0.13\ h^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (0.45 \pm 0.09)$ h，$t_{1/2\beta} = (4.30 \pm 0.99)$ h，$t_{1/2}\ K_a = (0.32 \pm 0.02)$ h，$K_{12} = (0.65 \pm 0.16)\ h^{-1}$，$K_{21} = (0.40 \pm 0.21)\ h^{-1}$，$K_{10} = (0.72 \pm 0.15)\ h^{-1}$，$V_B = (28.07 \pm 8.85)\ L \cdot kg^{-1}$，$V_c = (6.49 \pm 1.86)\ L \cdot kg^{-1}$，$L_B = (4.50 \pm 0.69)\ L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，$AUC = (42.84 \pm 5.12)\ mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$，$t_{max} = (1.20 \pm 0.55)$ h，$C_{max} = (13.39 \pm 3.47)\ mg \cdot L^{-1}$，$F_{abs} = 6.36\%$。

给家兔静脉和灌胃给予山莨菪碱，其分布速率常数远大于消除速率常数[A/B (*iv*) = 10.5，A/B (*ig*) = 9.5]，说明山莨菪碱属快分布型药物。

按 15mg 单剂量给健康志愿受试验者肌内注射山莨菪碱，主要药代动力学参数[6]为：$t_{1/2\alpha}$为 0.255h，$t_{1/2\beta}$为 2.35 h，*AUC* 为 $116.4 \mu g \cdot L^{-1}$，*CL* 为 $3.54 L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，$V_d$ 为 $11.9 L \cdot kg^{-1}$。按 20mg 单剂量给健康志愿受试验者肌内注射山莨菪碱，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$为 0.129 h，$t_{1/2\beta}$为 6.26h，*AUC* 为 $241 \mu g \cdot L^{-1}$，*CL* 为 $1.74 L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，$V_d$ 为 $15.6 L \cdot kg^{-1}$。

6. 毒性和/或不良反应

当给家兔静脉注射山莨菪碱剂量过大或快速注射时可导致动物迅速死亡；如静脉注射后几分钟内不死亡者，即使出现严重中毒症状仍可较快恢复[3]。给小鼠腹腔注射山莨菪碱，亦有相同现象[5]。因此，山莨菪碱的毒性作用主要在大剂量开始阶段出现。提示临床

用药时宜选择静脉滴注给药，避免快速静脉注射，尤其对婴幼儿。口服山莨菪碱仅作为维持给药或恢复期用药，且需加大给药剂量。

【生物活性】

1．山莨菪碱的作用类似阿托品，中枢作用较阿托品弱约 6～20 倍。在较高剂量很少出现类似阿托品引起的动物行为兴奋[1]。有明显的外周胆碱样作用，能对抗乙酰胆碱所致肠及膀胱平滑肌收缩和血压下降、使在体肠张力降低，作用强度与阿托品近似。其抑制唾液分泌的作用比阿托品强 20 倍，扩瞳作用较阿托品约弱 10 倍[1,7]。此外，山莨菪碱能对抗或缓解不同有机磷毒剂引起的动物中毒症状和提高有机磷化合物的 LD_{50}[1]，还能增加局部缺血的血流速度[8～11]。

2．在成熟大鼠肌细胞水平可直接抑制心肌，此作用至少与 NO 产生和胆碱受体拮抗有关[12]。

3．对记忆的影响

山莨菪碱是毒蕈碱受体拮抗剂。毒蕈碱受体兴奋剂毛果芸香碱能够明显促进东莨菪碱所致记忆衰退，与山莨菪碱并用可明显减轻此不良反应[13]。

4．抗休克作用[14]。

山莨菪碱有抗休克作用，有调节植物神经、减轻肺血管痉挛和渗漏、改善微循环、保护细胞的作用，还有戒毒作用。

【分析方法】

1．高效液相色谱法分析山莨菪碱在家兔的体内浓度[3]

仪器：日本岛津 LC－4A 型高效液相色谱仪，SPD－2AS 紫外检测器。

色谱条件：Nucleosil C_{18}色谱柱（250×4.6 mm I.D.，5μm），流动相为甲醇－水－三乙胺＝30∶70∶0.125，用磷酸调 pH 至 3.50，使用前以超声波脱气 15min。流速 1.0mL·min^{-1}，检测波长为 214 nm，柱温为 55℃。

工作直线的绘制：用蒸馏水精密配制 500μg·mL^{-1}浓度的山莨菪碱储备液；用甲醇精密配制 500μg·mL^{-1}浓度的硫酸阿托品内标储备液。由健康家兔耳缘静脉取血适量，静置 30min，在 3000rpm 离心 15min 以分离血清。取血清 0.40mL 置于 10mL 具塞试管中，分别准确加入盐酸山莨菪碱储备液 0.6、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0、30.0、40.0μL，同时精密加入硫酸阿托品内标储备液 30.0μL、氯仿 3.0mL 和 5% Na_2CO_3 溶液 0.1mL，振荡 3min，静置 10min。精密吸取氯仿层 2.0mL 于离心试管中。然后于上述血清中精密加入氯仿 2.5mL，振荡后精密吸取氯仿层 2.5mL。合并两次氯仿液，吹干，用流动相定容至 500μL。按上述色谱条件分别进样 20.0μL，以峰高比（y）对盐酸山莨菪碱浓度（x）进行线性回归，得回归方程 $y=0.01945x+0.05623$（$r=0.9998$）。

系统适用性试验：家兔血浆中，山莨菪碱在 0.75～50.0μg·mL^{-1}范围内线性关系良好；平均回收率为 97%，日内和日间误差分别平均为 2.4%和 2.7%。

本法一次色谱分析过程 8min 内即可完成，有高效、简便、灵敏、实用性强的特点。流动相中三乙胺可竞争、抑制或掩蔽固定相表面的游离硅醇基的活性，使碱性山莨菪碱易于洗脱且峰形好。在流动相考察中，选择三乙胺的含量为 0.1%、0.125%、0.15%、0.175%和甲醇的比例为 10%～50%，结果当甲醇比例为 30%、三乙胺为 0.125%时，盐酸

山莨菪碱与内标物、杂质能完全分离。在不同 pH（2.50、3.00、3.50、4.00）条件对洗脱效果的考察中，当调 pH 为 3.50 时，色谱峰形最好。用流动相溶解盐酸山莨菪碱所得紫外光谱图其吸收峰在 212nm，很接近甲醇的使用极限波长 210nm。为减少流动相吸收干扰并保持较高灵敏度，经试验确定 214nm 为最佳检测波长。在提取条件优化中，分别对提取试验中 $NH_3 \cdot H_2O$ 和 Na_2CO_3 的不同加入量以及它们与 $CHCl_3$ 的加入顺序进行了比较，加入 5.0% Na_2CO_3 0.1mL 时提取效率最高，加入的先后顺序对其无影响。

2. 毛细管电泳法同时分析山莨菪碱两对对映异构体[4]

仪器：毛细管电泳仪

色谱条件：45cm 未涂层熔融硅胶毛细管，泳动液为含有 25mM 羧甲基环糊精（pH 2.5）的 75mM 磷酸缓冲液，电压为 20kV，温度为 25℃。

分析药品：给家兔灌胃或静脉注射外消旋山莨菪碱后，制备血浆进样，同时分析两对对映异构体。

3. 胶束液相色谱法测定山莨菪碱的血药浓度和药动学参数[6]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件：氰基柱，流动相为正丙醇 – 水（15∶85），十二烷基磺酸钠浓度为 45mmol·L^{-1}，用磷酸使总离子强度为 70mmol·L^{-1}，pH4.80。柱温 25 – 27℃，检测波长为 205 nm。

测试样品的制备：取 0.5mL 待测定人血浆精密加入内标物质阿托品 25μL（10μg·mL^{-1}）、甲醇 3mL，混匀，放置 0.5h，在 3000rpm 离心 15min；取上清液，用 1mL 甲醇洗涤沉淀，放置 10min，在 3000rpm 离心 15min，合并上清液，在 50℃水浴上空气流下挥干，加入 0.5mL 流动相溶解，在 16000rpm 离心 15min，取上清液 5μL 进样分析。

系统适用性分析：山莨菪碱血浆中最低检测限为 10ng·mL^{-1}，回收率为 99.86% ± 1.69%，日内和日间变异系数分别为 1.54% ~ 0.87% 和 2.20% ~ 1.54%。

4. 其他方法

甲基橙离子对比色法[2]和小鼠扩瞳法[2]也用来进行体液中山莨菪碱的分析。

【化学结构谱学数据】

山莨菪碱：无色针状结晶（含 1 分子苯），mp 62° – 64°；EI – MS：*m/z* 305 $[M]^+$ (19)，156 (3)，261 (14)，140 (41)，96 (15)，95 (100)，94 (82)，83 (2)，82 (6)，149 (1)，42 (14)，121 (4)，103 (6)[15]。

山莨菪碱氢溴酸盐：白色针状结晶，mp 162° – 163°；$[\alpha]_D^{18}$ – 10.4°（*c* 2.24，H_2O）[1]。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3425，3320（—OH），2975（N – H），1480，1275，1040，1015，740，705；UVλ_{max}^{MeOH}nm：264，258，252，218；EI – MS *m/z* 305 $[M]^+$（游离碱），261（$M^+ - CH_2 = CHOH$），140（莨菪醇母核），95，94（100）。^{1}H – NMR（游离碱，$CDCl_3$）δ：2.49（3H，s，*N* – Me），3.76 – 3.82（2H，m，H – 16），4.15（1H，m，H – 9），5.02（1H，t，H – 3），7.25 – 7.35（5H，m，单取代苯）；^{13}C – NMR（游离碱，$CDCl_3$）δ：58.3（C – 1），30.1（C – 2），67.6（C – 3），28.8（C – 4），36.6（C – 5），75.4（C – 6），67.0（C – 7），172.0（C – 8），54.4（C – 9），135.5（C – 10），128.1（C – 11，15），128.9（C – 12，14），127.8（C – 13），64.1（C – 16），39.6（*N* – Me）[16]。

【附记】

1．本品用于治疗急性微循环性疾病、急性阑尾炎、过敏性休克、高血压脑病、肺部疾患及敌敌畏中毒、美尼尔综合征、妊娠中毒症、炮症性耳聋、视网膜脉络膜炎[7]、颅脑外伤等引起的呼吸疾患[17]。

2．用于治疗腹泻、急性胰腺炎、心力衰竭、急性肺水肿、肾小球肾炎、白细胞减少等疾病[18,19]。也试用于治疗肺心病并发呼吸衰竭、糖尿病性坏疽、支气管哮喘等[20-22]。

3．对以副交感神经兴奋为主的鼻超敏反映性疾病有一定的治疗作用[23]。

参 考 文 献

1．中国医学科学院药物研究所药理室，北京友谊医院儿科，中国医学科学院某院第一研究室．山莨菪碱的药理作用．中华医学杂志，1973，53（5）：269～273

2．中国医学科学院药物研究所药理室．山莨菪碱的吸收、分布和排泄．中华医学杂志，1973，53（5）：274～278

3．何新，陈坚．反相 HPLC 测定山莨菪碱浓度及药代动力学参数．新疆医学院学报，1998，21（2）：114～117

4．Fan GR，Hong ZY，Lin M，*et al*．Study of stereoselective pharmacokinetics of anisodamine enantiomers in rabbits by capillary electrophoresis．*J．Chromatogr．B Analyt．Technol．Biomed．Life Sci*．，2004，809（2）：265～271

5．詹丽芬，等．用小鼠急性死亡率法测定山莨菪碱的表观药动学参数．中国药理学与毒理学杂志，1987，1（3）：224～227

6．马鹏，等．胶束液相色谱法测定山莨菪碱的血药浓度和药动学参数．药学学报，1992，27（10）：763～767

7．唐朝枢，吴立玲，苏静怡．山莨菪碱抗休克作用机理的探讨－对休克小肠的保护作用．科学通报，1981，26（22）：1402～1404

8．Hu S，Sheng ZY．The effects of anisodamine and dobutamine on gut mucosal blood flow during gut ischemia/ reperfusion．*World J．Gastroenterol*，2002，8（3）：555～557

9．杨波，苗沛谦，李丽，等．脑外伤后局部应用山莨菪碱对家兔脑血流速度的影响．河南医科大学学报，1999，34（3）：6～8

10．杨波，鲁国军，宋米君，等．颈外动脉逆行插管注射山莨菪碱对家兔脑血流速度和脑水肿的影响．河南医科大学学报，1999，34（3）：13～14

11．谢建军，姚秀娟，赵德化，等．山莨菪碱改善烫伤动物微循环紊乱．第四军医大学学报，1999，20（7）：521～522

12．Norby FL，Ren J．Anisodamine inhibits cardiac contraction and intracellular Ca^{2+} transients in isolated adult rat ventricular myocytes．*Eur．J．Pharmacol*．，2002，439：21～25

13．Wang H，Lu Y，Chen HZ．Differentiating effects of anisodamine on cognitive amelioration and peripheral muscarinic side effects induced by pilocarpine in mice．*Neuroscience Letters*，2003，344：173～176

14．Tang CS，Wu LL，Su JY．Mechanism of antishock function of anisodamine．Protective effect on intestinal shock．*Kexue Tongbao*，1981，26（22）：1402～1404

15．丛浦珠．莨菪醇羧酸酯类生物碱的质谱研究．化学学报，1981，39（1）：75

16．陈德昌．中药化学对照品工作手册．北京：中国医药科技出版社，1999：122～123

17．Huang Q，Dai W，Jie Y，*et al*．Protective effect of anisodamine on respiratory function after severe brain injury．*Chin．J．Traumato*．，2002，5（6）：352～354

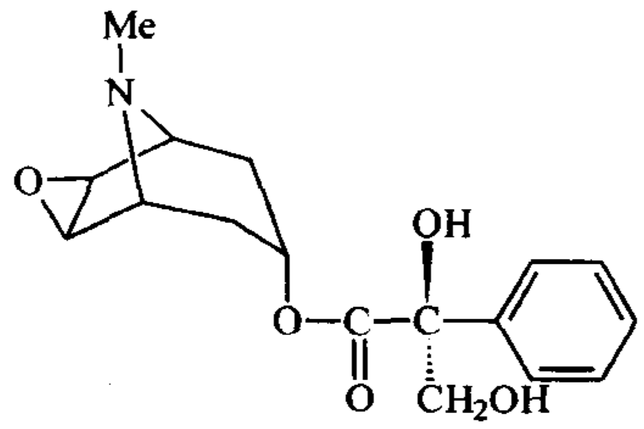
18. Xie L, Zhao L, Li M. Zusanli point injection for treating leukopenia induced by radio – chemotherapy. *J. Tradit. Chin. Med.*, 2003, 23 (1): 59 ~ 61
19. 贺鉴湖. 山莨菪碱的临床新应用. 浙江实用医学, 1999, 4 (4): 16 ~ 18
20. 戴芹. 山莨菪碱在临床中的应用. 哈尔滨医药, 2001, 21 (2): 80 ~ 81
21. 林启寿. 中草药成分化学. 北京: 人民卫生出版社, 1977: 715
22. 杨国栋. 山莨菪碱可改善和治疗 SARS 伴低氧血症. 中国危重病急救医学, 2003, 15 (8): 452
23. 朱志华, 董震, 杨占泉. 山莨菪碱对豚鼠实验性鼻超敏反应的影响. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2001, 15 (5): 218 ~ 220

樟　柳　碱

【化学名】Benzeneacetic acid, α – hydroxy – α – (hydroxymethyl) –, 9 – methyl – 3 – oxa – 9 – azatricyclo [3,3,1,0] non – 7 – yl ester, [7 (*S*) – (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)] –

【化学名】Anisodine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{21}NO_5$，319

【来源】

唐古特山莨菪 *Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pscher 的根[1]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

口服吸收快、完全[2]。在大鼠在体肠段吸收实验中[3]，给药后 15、30min 和 60min 的吸收率分别是给药剂量的 56.3%、71.5%和 75.4%。给大鼠灌胃 15min 即可在血中检测到樟柳碱，血中达峰时间为 1h；自胃肠道半量消失时间为 1.5h；给药后 4h 在胃肠道中的残存量仅是给予剂量的 11%。肌内注射后 1h，肌肉中残存量是给予剂量的 5%，给药后 2h 在肌肉中已检测不到其残留。

2. 分布

给大鼠灌胃^{3}H – 樟柳碱，以肾和肝分布量最高，其次依次为脾、肺、心、全血和脑。给大鼠静脉注射^{3}H – 樟柳碱，以肾中分布量最高，其次依次为肝、肺、胃、小肠、脾、大肠、心、脑、血浆和脂肪。静脉给予樟柳碱后其在各组织很快达到峰值，然后迅速下降，其趋势与血浆中樟柳碱浓度下降趋势平行。静脉注射后 30min，在大鼠脑内以纹状体、大脑皮层和海马分布量较高，其次为隔区、间脑、低位脑干和小脑，脑内浓度显著高于血浆中的浓度[2]。

3. 代谢

给大鼠静脉注射^{3}H－樟柳碱后48h内，从尿液排泄的原形药物是给予剂量的10%，但排出的总放射活性是给予剂量的78%[2]，提示樟柳碱在大鼠体内代谢旺盛。大鼠肝脏对樟柳碱有显著的代谢活性，肾和血浆亦有一定的代谢活性，脑、胃、肠无明显的代谢活性。家兔的肝、肾和血浆对樟柳碱亦有代谢活性，且比大鼠的强。

4. 排泄

樟柳碱在大鼠体内排泄速度较快，静脉注射后60min血药浓度已接近检测不到。给药后48h内，从尿液排泄的总放射活性中大部分是在给药后8h内排泄的，最初2h排泄最多。粪便中累计排泄原形药物量是给予剂量的3.4%，排出的总放射活性为给予剂量的12.5%，大部分是在24 h内排出的。胆汁中累计排泄原形药物量是给予剂量的3%，排出的总放射活性为给予剂量的22%，大部分是在给药后4h内排出的[2]。

5. 药代动力学

给大鼠静脉注射樟柳碱，血浆药物浓度－时间曲线符合二室动力学模型。^{3}H－樟柳碱标记法得到的 $t_{1/2\alpha}$为13min，$t_{1/2\beta}$为70min[3]。酚试剂测定法得到的 $t_{1/2\alpha}$为5min，$t_{1/2\beta}$为18.5min[2]。因此，樟柳碱从中央室向周边室分布非常迅速，消除亦快。

6. 毒性和/或不良反应

本品的毒性比阿托品和山莨菪碱小得多[4]。

每天按8.08、40.4、323.2mg·kg^{-1}剂量给大鼠连续皮下注射复方樟柳碱给药6周，8.08mg·kg^{-1}和40.4mg·kg^{-1}组动物除后一组给药部位皮肤出现轻微结痂外，与对照组相比无明显差异。323.2mg·kg^{-1}组明显中毒，主要表现为给药局部组织坏死、溃疡或结痂，动物精神沉郁、体重增长迟缓及部分动物给药后出现短暂的抽搐反应，近半数出现菌血症，少数动物皮下感染向深层发展并波及腹腔脏器，部分动物在实验过程中死亡。复方樟柳碱中毒的靶器官为给药局部组织和中枢神经系统[5]。

按4.04、40.4、121.2mg·kg^{-1}·天剂量给Beagle犬连续皮下注射复方樟柳碱2个月，121.2mg·kg^{-1}·天剂量组动物表现出精神沉郁、甚至沉睡，呕吐、流涎，后肢麻痹，以及有时给药后抽搐、瞳孔散大。在给药期结束时，可见脑电图振幅变小，周期也呈变慢的趋势。超微结构观察可见大脑神经细胞缺氧性变性、坏死变化，以及神经胶质细胞胞浆溶酶体、次级溶酶体增多。停药后毒性反应消失，损伤可修复。40.4mg·kg^{-1}·天剂量组动物给药后可见精神沉郁或兴奋、流涎及有时呕吐。停药后毒性反应迅速消失。4.04mg·kg^{-1}·天剂量组及对照组动物未见明显异常。因此，中枢神经系统是复方樟柳碱的毒性靶器官之一，40.4mg·kg^{-1}·天为轻度中毒剂量，121.2mg·kg^{-1}·天为中毒剂量[6]。

【生物活性】

樟柳碱可明显缓解有机磷的毒性，解痉作用与山莨菪碱近似，中枢作用较强。抑制唾液分泌及扩瞳作用弱于阿托品，但比山莨菪碱强[4,7]。

【分析方法】

^{3}H－标记法测定樟柳碱在大鼠体内过程[3]

仪器：同位素液闪烁仪

测试样品的制备：将大鼠内脏用1/20 mol·L^{-1}的氟化钾溶液制成1∶4匀浆，取2mL。

血液肝素抗凝，取血浆 1mL 或全血适量。胆汁和尿液经适当稀释，取其 1mL。粪便用氟化钾溶液制成 1:7 匀浆，取其 2mL。然后，在各样品中加入 2mL 三氯醋酸以沉淀蛋白，加 20%磷酸钠溶液至 pH 8.0，再加 15mL 氯仿，振荡提取 10min 后离心，弃去水层。再加 pH 8.0 磷酸缓冲液 5mL，振荡提取 5min 后离心，弃去水层。分取氯仿层，加入计数杯内，于红外灯下蒸发氯仿，加入甲苯闪烁液 5mL，计数。本法组织匀浆和尿液中回收率为 76.0% ~ 78.0%，血浆中回收率为 80.2%。

其他尚有酚试剂测定法[2]，目前很少应用。

【化学结构谱学数据】

樟柳碱氢溴酸盐： mp 126 ~ 128℃（$Me_2CO - H_2O$），190 - 192℃（95% EtOH），197 ~ 200℃（无水 EtOH）。$[\alpha]_D^{15}$ - 29.46（*c* 1，H_2O），- 12.26（*c* 0.93，EtOH）[4,8]。MS：*m/z* 319 $[M]^+$（51），154（14），138（100），96（5），94（36），97（15），96（5），42（15），137（25），119（23）[9]。

【附记】

用于治疗脑血管闭塞性疾患和抢救促进脑缺氧昏迷病人的苏醒有一定疗效。对各种眼底病、急性有机磷中毒、偏头痛、慢性气管炎等均有较好的治疗效果。在中药麻醉、防晕船及眼科散瞳验光等亦有较好效果[4]。樟柳碱对中枢及抗胆碱作用比东莨菪碱及阿托品稍弱，但毒性较小，对偏头痛型血管性头痛、视网膜血管痉挛和脑血管意外引起的急性偏瘫都有较好的疗效，同时它还可用作中药复合麻醉剂[7]。

参　考　文　献

1. He LY，Zhang GD. Reversed - Phase ion - pair high - performance liquid chromatographic sepataration and determination of tropane alkaloids in Chinese solanaeous plants. *J. Chromatogr.*，1989：481 ~ 482
2. 中国医学科学院药物研究所药理室. 樟柳碱的吸收、分布与排泄. 中华医学杂志，1977，57（7）：422 ~ 424
3. 岳天立，等. ^3H - 东莨菪碱和^3H - 樟柳碱代谢的比较. 药学学报，1979，14（4）：205 ~ 216
4. 中国医学科学院药物研究所. 樟柳碱（莨菪烷类生物碱）的研究. 中草药通迅，1976，6：10 ~ 14
5. 陈华，乔伯英，董罡，等. 大鼠长期应用复方樟柳碱的病理学观察. 军医进修学院学报，1998，19（1）：49 ~ 52
6. 陈华，乔伯英，石岩，等. 复方樟柳碱对 Beagle 犬中枢神经系统的影响. 实验动物科学与管理，1998，15（3）：22 ~ 26
7. 马养民，傅建熙. 生物碱的研究概况. 陕西林业科技，1997，（1）：75 ~ 79
8. Bode J，Stam CH. The absolute configuration of the tropane alkaloid 6β，7β - epory - 1αH，5αH - tropan - 3α - yl（ - ） - 2，3 - dihydro - 2 - phenylpropionate from its n - butylbromide. *Acta crystallogr. Sect.*，B 1982，B 38（1）：33 ~ 35.
9. 丛浦珠. 莨菪醇羧酸酯类生物碱的质谱研究. 化学学报，1981，39（1）：75

阿　托　品

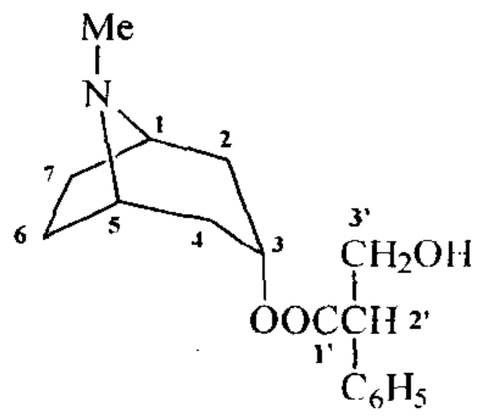
【化学名】α - （Hydroxymethyl） - benzeneacetic acid 8 - methyl - 8 - azabicyclo [3,2,1]

oct－3－yl ester，endo－（±）－

【英文名】Atropine

【异名】*dl*－Hyoscyamine，*dl*－Tropyl tropate，Tropine tropate

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{23}NO_3$，289

【来源】

1．赛莨菪（山莨菪）*Anisodus luridus Link* et Otto 的根[1]

2．白曼陀罗 *Datura metel* L．的叶[2]

3．莨菪 *Hyoscyamus niger* L．的叶和种子[3]

4．华山参 *Physochlaina infundibularis* Kuang 的根

5．天蓬子 *Scopolia sinensis* Hemsl．［= *Atropanthe sinensis*（Hemsl.）Pascher］的根[4]

【ADME/Tox.】

1．吸收

口服阿托品吸收较快，给药后 1h 达血药峰值，其作用持续约 4 h；口服生物利用度为 80%或 50%，报道不一。肌内注射吸收快，注射后 15～230min 达血药峰值。局部黏膜给药亦能吸收，眼黏膜吸收较少。

2．分布

给予阿托品后从血浆进入组织，给一个治疗剂量的阿托品后，血浆中仅存毫微克[5]。阿托品可通过乳汁分泌，还能迅速通过胎盘进入胎儿循环。吸收的阿托品与血浆蛋白的结合率约为 14%～22%，亦有报道约为 50%[6]。

3．代谢

给予健康志愿受试者 ^3H－阿托品硫酸盐，在尿液中排泄出代谢产物：降阿托品（noratropine，24%）、阿托品－*N*－氧化物（atropine－*N*－oxide，15%）、托品（tropine，2%）和托品酸（tropic acid，3%）；原形药物的排泄率是给予剂量的 50%；没有检出阿托品的共价结合物。同时，也检出（+）－莨菪碱，提示阿托品在人体内进行了立体选择性代谢[7]。

4．排泄

给予阿托品 12h 内，尿液中的排泄量是给予剂量的 80%，其中原形药物约占 13%～50%，余者为游离阿托品碱基和其葡萄糖醛酸苷共价结合物。亦有报道肝脏代谢约占阿托品消除剂量的 1/2，余者以原形从尿液排出[6]。各种分泌物和粪便中仅有少量排出。阿托品滴眼通过房水循环排出较慢，滴眼后作用可持续数日及至一周。给人肌内注射 ^3H－阿托品 2 mg，24 h 内累计尿液中的排泄量是给予剂量的 85%～88%[5]。

5. 药代动力学

按 1.35 和 2.15mg 剂量给男性志愿受试者静脉注射阿托品，同时测定其主要代谢产物托品碱，其在血浆中的消除为一级动力学过程，分布动力学与剂量呈正相关；有明显的两相表观半衰期，分别为 1min 和 140min，皆呈线性二室处置特征。原形药物自尿液排泄量为给予剂量的 57%，稳态分布体积为 210L，提示其具有广泛的组织结合性和/或分配。肾血浆清除率为 660mL·min^{-1}，提示其具有显著的肾小管分泌特征；它的肾清除依赖于尿流量，尿中排泄量是给予剂量的 29%。阿托品的代谢呈一级动力学特征，主要代谢产物为托品碱[8]。

按 1.35mg 和 2.15mg 剂量给男性志愿受试者静脉注射阿托品，同时研究其主要代谢产物托品碱对心率和唾液流的影响。给药后，最大心率和最小唾液流明显延迟 7～8min，其作用是非线性的，与周边室药物浓度呈正相关。在低和高剂量时的最大心率分别是对照组的 192%和 217%，最低唾液流分别是对照组的 8%和 3%。阳性变时性作用的持续时间在低和高剂量时分别为 170min 和 250min，相应的止涎时间长度分别为 230min 和 340min[9]。

在双盲实验中，给男性志愿受试者肌注 *dl* – 莨菪碱（*dl* – hyoscyamine），在 0.02mg·kg^{-1}剂量，血浆中 *dl* – 莨菪碱和 *l* – 莨菪碱的 t_{max}（吸收率）分别为 8.40min 和 8.67min，$t_{1/2el}$（清除率）分别为 2.95 h 和 2.43 h。但 *dl* – 莨菪碱的平均 C_{max}是 *l* – 莨菪碱的 2.9 倍，平均 *AUC* 是 *l* – 莨菪碱的 6.0 倍，提示它们之间动力学上的差别。从 *dl* – 莨菪碱和 *l* – 莨菪碱浓度计算的 *d* – 莨菪碱的浓度，在给药后 1h 和 2h 之间达到最高。*l* – 莨菪碱的肾分泌大部分发生在 6h 内，是给予剂量的 34%，没有发现共价结合物代谢产物存在。仅在 0.02mg·kg^{-1}高剂量组发现心率增加，发生在 30min 和 2h 之间。*l* – 莨菪碱的血浆浓度和心率变化用百分率表示呈线性关系：在 0.5μg/L 浓度引起心率缓慢，在高浓度引起心率过速。因此，止涎作用（30min～3h）与血浆浓度相关[10]。

将^{14}C – 阿托品给予志愿受试者后，排入尿液中的放射活性的时程显示出快、慢两个时相，快相半衰期为 2h，慢相半衰期为 13～38h。尿中排泄的放射活性物质主要是阿托品的代谢产物[6]。*CL* 约为 8mL·min^{-1}，老年人稍低。按 2.0mg 剂量给健康志愿受试者肌注阿托品，t_{max} = 41min，C_{max} = 6.7ng·mL^{-1}，*AUC* = 44.1ng·mL^{-1}，V_d = 278 L，*CL* = 738mL·min^{-1}；按 1.35 mg 剂量给健康志愿受试者静脉注射阿托品，$t_{1/2\alpha}$为 0.9min，$t_{1/2\beta}$为 144min，*CL* = 1223mL·min^{-1}，CL_r = 686mL·min^{-1}，V_{dss} = 231L[11]。

6. 毒性和/或不良反应

阿托品中毒症状主要表现为口干、脸色潮红、体温升高、呼吸深而快、心率加速、瞳孔扩大、视近物模糊、尿潴留、兴奋不安、幻觉、躁狂、甚至惊厥、昏迷、呼吸麻痹。

【生物活性】

阿托品能抑制腺体的分泌并扩散瞳孔，亦用于有机磷杀虫剂的中毒。能解除迷走神经对心脏的抑制，使心率加速。

【分析方法】

已开发了气相色谱法测定人血浆中阿托品的浓度[8]。用于分析生物样品中阿托品的其他方法还有：HPLC 法[5]、放射免疫测定法[5]、生物测定法[5]和磷光测定法[11]等。

【化学结构谱学数据】

阿托品：长斜方棱柱状结晶（Me_2CO），mp 114－116℃[14]。IR$\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3570，2940，1720，1610，1490，1450，1330，1240，1160，1060，1030，920，810，760，740，690；UVλ_{max}^{MeOH}nm：258。^{1}H－NMR（25.5MHz，$CDCl_3$）δ：1.30－2.15（9H，br s，H－2×2，H－4×2，H－6×2，H－7×2，OH），2.20（3H，s，$N-CH_3$），3.00（1H，br s，H－1），3.01（1H，br s，H－5），3.77（2H，m，H－3′×2），4.08（1H，m，H－2′），5.05（1H，t J=5.0Hz，H－3），7.35（5H，s，arom－H×5）；^{13}C－NMR（22.5MHz，$CDCl_3$）δ：59.9（C－1）或59.3，36.5或35.7（C－2），68.5或67.6（C－3），36.1（C－4），59.9（C－5），25.2（C－6），25.6或24.8（C－7），40.4或39.7（$N-CH_3$），128.4（C－p），129.6（C－m），129.0（C－o），136.9（C_i－arom.），173.2（C－1′），55.1（C－2′），64.5（C－3′）[14]。

【附记】

阿托品为抗胆碱药。大剂量能使周围血管和内脏血管扩张、局部血流灌注量增加。因而用作抗休克的血管活性药，适用于严重感染中毒性休克早期。用于平滑肌痉挛、胃与十二指肠溃疡病、眼科诊疗等；也用于治疗房室传导阻滞、窦性心动过缓和锑制剂引起的阿斯二氏综合征等心率失常病症。

参 考 文 献

1. Szymanska M. Alkaloids in *scopolia lurida* chromatographic analysis isolation of cusco－hygrine. *Acta Pol. Pharm.*, 1967, 24 (1): 59～64
2. Libizov LNI. The alkaloids of datura metel. *Farmatisya*, 1939, 9: 17－20; *Khim. Referat. Zhur.*, 1940, 4: 90
3. 中国医学科学院药物研究所等. 中药志Ⅱ. 北京：人民卫生出版社，1961：45
4. Zielinska－sowicka R, Gudej J. Colorimetric determination of atropine and scopolamine in the vegetative organs of *Scopolia sinensis*. *Ann. Acad. Med. Lodz.*, 1971, 12: 411～416
5. Sadee W, *et al*. Drug level monitoring. New York: John Wiley & Sons, 1980: 146～148
6. Hardman JG, Limberd LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed.. New York: MecGraw－Hill, 1996: 153
7. Van der Meer MJ, Hundt HK, Muller FO. The metabolism of atropine in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1986, 38 (10): 781～784
8. Hinderling PH, Gundert－Remy U, Schmidlin O. Integrated pharmacokinetics and pharmaco－dynamics of atropine in healthy humans. Ⅰ: Pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.*, 1985, 74 (7): 703～710
9. Hinderling PH, Gundert－Remy U, Schmidlin O, *et al*. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of atropine in healthy humans. Ⅱ: Pharmacodynamics. *J. Pharm. Sci.*, 1985, 74 (7): 711～713
10. Kentala E, Kaila T, Iisalo E, *et al*. Intramuscular atropine in healthy volunteers: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1990, 28 (9): 399～404
11. 刘昌孝. 药代动力学数据库（临床部分）. 北京：中国医药科技出版社，1994：218
12. 黄如衡，等. 阿托品的磷光分析法药代动力学. 中国临床药理学杂志，1988，4（3）：144～148
13. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 125
14. Steberg VI, Narain NK, Singh SP. Carbon－13 magnetic resonance spectra of the tropane alkaloids: Cocaine and Atropine. *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14: 225～226

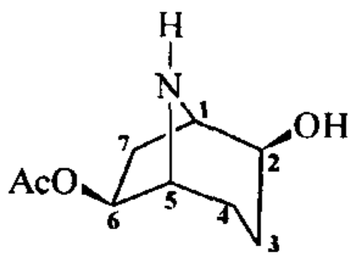
包公藤甲素

【化学名】8 - Azabicyclo [3, 2, 1] octane - 2, 6 - diol, 6 - acetate (exo, exo) - (-) -

【英文名】Baogongteng A

【异名】丁公藤碱Ⅱ (Erycibe alkaloid Ⅱ)

【结构式】



【分子式及分子量】$C_9H_{15}NO_3$，185

【来源】

旋花科植物丁公藤（包公藤）*Erycibe obtusifolia* Benth. 的茎[1]

【ADME/Tox.】

生物利用度[2]

以兔瞳孔直径的变化选作为分级定量的药理效应强度指标，来测定两种包公藤甲素缩瞳剂的相对生物利用度。观察的药理效应强度通过剂量 - 效应曲线，转换成相应的生物相药物浓度。然后通过药 - 时曲线下面积计算包公藤甲素两种缩瞳剂的相对生物利用度。结果表明，用磷酸缓冲液（pH 7）配制的缩瞳剂与用氯化钠调整渗透压配制的缩瞳剂（pH 6）相比，其相对生物利用度为 60%（$P < 0.05$）。

【生物活性】

1. 缩瞳作用

本品苯甲酸盐 0.025%眼药水的缩瞳作用较毛果芸香碱强 100 倍[1,2,3]。

2. 心血管作用

家兔静脉注射本品苯甲酸盐 0.025%溶液 0.5mL·kg^{-1}，有明显降压作用，效果与 0.2%毛果芸香碱溶液 0.5mL·kg^{-1}相当。随着剂量的增加，家兔的窦性心律不断减慢至出现结性逸搏，并完全抑制代之以结性节律，直到心跳停止；阿托品可以防治这种窦缓作用。静脉注射后，大鼠在体心肌细胞的动作电位持续时间明显延长，动作电位 3 时相复极减慢[4]。

【化学结构谱学数据】

包公藤甲素：白色粘状物，$[\alpha]_D^{20}$ - 5.56° (*c* 0.90, $CHCl_3$)；苯甲酸盐为白色细针状结晶 (C_6H_6 或 Me_2CO)，mp 160 ~ 161℃。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3400 (m)，2950 (m)，1740 (s)，1640 (w)，1380 (m)，1260 (s, br)，1190 (m)，1035 (m)，1000 (w)，950 (w)，885 (w)；EI - MS *m/z*：185 [M]$^+$ (13.5)，166 (1.9)，142 (24.4)，128 (10.5)，126 (44.8)，125，108，99 (100)，98，96，85，83，82 (47.5)，81，80 (93.3)，70，69，68，67，57，56，45，43，41，31，30，29，28，27[1,5,6]；HR - MS *m/z*：185.1055 (14.1)，142.0876

(23.6), 128.0715 (10.0), 126.0918 (47.3), 125.0838 (24.6), 99.0687 (96.3), 98.0610 (31.6), 96.0817 (10.3), 82.0656 (44.3), 81.0573 (43.6), 80.0500 (100.0), 78.0473 (18.2)[6]。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.0~2.4 (6H, m), 1.98 (3H, s), 2.6~2.8 (2H, s), 3.2~3.4 (1H, m), 3.4~3.6 (2H, m), 5.0~5.2 (1H, dd, J=8, 3~4)[1]; 苯甲酸盐 ^{13}C-NMR (22.5MHz, $CDCl_3$) δ: 171.3 (s, CH_3COO), 74.7 (d, C-6), 66.6 (d, C-2), 60.2 (d, C-1, C-5), 34.0 (t, CH_2), 23.4 (t, CH_2), 22.9 (t, CH_2), 20.4 (q, CH_3COO)[6]。

【附记】

用于治疗青光眼，有显著疗效。治疗 159 例 239 只青光眼病例，在青光眼缩小瞳孔、降低眼压和改善房水流畅系数等方面均有显著作用，经统计学处理有意义，作用不亚于毛果芸香碱。长期滴用本品眼药水无不良反应，局部副作用轻，是治疗青光眼较理想的药物[7]。

参 考 文 献

1. 姚天荣，陈泽乃. 包公藤的化学研究Ⅰ. 缩瞳有效成分包公藤甲素的分离和初步研究. 药学学报，1979，14 (12)：731~735
2. 李锐，徐红. 包公藤甲素两种缩瞳剂的生物利用度比较. 药学学报，1981，16 (6)：454~459
3. 上海第二医学院化学教研室. 一种治疗青光眼的新缩瞳药—包公藤甲素. 药学通报，1981，16 (1)：55
4. 上二医药理教研室. 包公藤甲素对心血管作用的初步研究. 药学通报，1981，16 (4)：51
5. 方一韦，赵家俊，卞则樑. 治疗青光眼新药丁公藤Ⅱ的结构测定. 化学通报，1981，(4)：209
6. 姚天荣，陈泽乃，易大年，等. 包公藤 (*Erycibe obtusifolia* Benth.) 的化学研究. 新缩瞳药——包公藤甲素的结构. 药学学报，1981，16 (8)：582~588
7. 周文炳，彭大伟，刘嫣芬，等. 丁公藤碱治疗青光眼的初步报告. 中华眼科杂志，1981，17 (2)：65~68

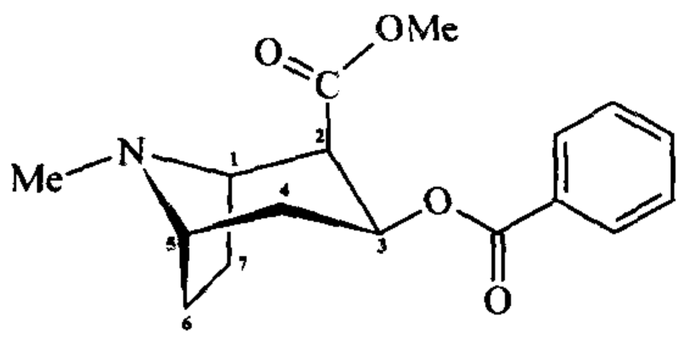
可 卡 因

【化学名】3-(Benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyyclo [3,2,1] octane-2-carboxylic acid methyl ester [1*R*- (exo, exo)] -

【英文名】Cocaine

【异名】古柯碱，L-Cocaine，β-cocaine，Benzoylmethylecgonine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{21}NO_4$，303

【来源】

1．古柯 *Erythroxylum coca* Lam．的叶[1]

2．单蕊古柯 *E．monogynum* Roxb．的叶[1]

3．秘鲁古柯 *E．novogranatense* Hier（= *E．coca* var．*novogranatensis*）的叶[2]

【ADME/Tox.】

1．吸收

在受孕恒河猴的怀孕中期，单次静脉注射或单次灌胃可卡因，或末次灌胃可卡因后再连续给予50天，或50天连续给予后再连续静脉注射5天，静脉注射可卡因母猴最高血浆苯甲酰爱康宁（benzoylecgonine）水平低于可卡因，而灌胃给药恰相反。灌胃可卡因的生物利用度约为25%。单次静脉注射或单次灌胃可卡因，胎猴血浆中可卡因的最高浓度是母猴最高血浆浓度的1/5。持续给予可卡因，导致胎猴循环系中可卡因蓄积[3]。

按20～40mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射或灌胃可卡因，如果不考虑首过吸收，灌胃可卡因的绝对生物利用度为3.48%，然而有6.04%的可卡因被代谢为苯甲酰爱康宁，有2.26%的可卡因被代谢为降可卡因。大部分的降可卡因和92%的苯甲酰爱康宁是在首过吸收期间产生的，有8%的苯甲酰爱康宁是在循环系统产生的[4]。

静脉注射可卡因代谢产物苯甲酰爱康宁立刻达到最高血浆浓度，然后依时间延长而下降。鼻腔给予苯甲酰爱康宁在给药后15min和30min之间达到最高血药浓度，然后依时间延长而下降；嗅球和血浆中苯甲酰爱康宁的 *AUC* 比率比静脉给药高10～100倍，给药后120min最明显。给药后30min，在小脑、脑干和脑皮质等脑组织中苯甲酰爱康宁的浓度对血浆浓度的 *AUC* 比率亦明显高于静脉途径给药。鼻腔给予苯甲酰爱康宁可直接转运进入脑组织，比静脉给药提高了脑组织中的苯甲酰爱康宁的水平，并延长了在脑组织中的作用时间[5]。

2．分布

给受孕大鼠按20mg·kg^{-1}剂量皮下注射可卡因盐酸盐，母鼠血浆中可卡因和苯甲酰爱康宁分别在给药后1h和4h最高。胎鼠血浆和脑组织中可卡因峰值出现在给药后2h，苯甲酰爱康宁峰值出现在给药后4h。羊水中可卡因峰值出现在给药后2h，但苯甲酰爱康宁峰值出现在给药后8h。在羊水中也检出降可卡因[6]。

给受孕和非受孕的大鼠输注苯甲酰爱康宁，受孕大鼠的苯甲酰爱康宁药代动力学发生改变，胎儿血浆中苯甲酰爱康宁浓度明显比母鼠低，比率约为0.14±0.01；母鼠和胎鼠脑组织中苯甲酰爱康宁浓度明显低，组织/血浆中的浓度比率分别为0.04和0.24。提示苯甲酰爱康宁不易进入脑组织。在给药后6h，胎鼠血和脑组织中的药物浓度明显比相应的母鼠高；在母鼠肝脏中发现代谢产物爱康宁甲酯，但在胎鼠肝脏中没有发现；羊水中苯甲酰爱康宁浓度明显高，提示了苯甲酰爱康宁在胎鼠蓄积[7]。

在受孕期间给豚鼠注射可卡因和苯甲酰爱康宁，从羊水、胎尿、胎儿粪便、胎儿肠内和母亲豚鼠尿液中检出可卡因、苯甲酰爱康宁和间羟基苯甲酰爱康宁，且胎尿中的间羟基苯甲酰爱康宁的浓度明显高于可卡因和苯甲酰爱康宁[8]。

3．代谢

可卡因在人体内可代谢为苯甲酰爱康宁、乙基苯酰爱康因（cocaethylene）、降可卡因（norcocaine）[9]、间羟基苯甲酰爱康宁（*m* - hydroxybenzoylecgonine，*m* - OHBZE）、对羟基苯

甲酰爱康宁（*p* - hydroxybenzoylecgonine，*p* - OHBZE）和 *N* - 去甲基苯甲酰爱康宁（*N* - desmethyl - benzoylecgonine，norBZE）[10]。在服用可卡因患者血浆中，检出可卡因 16 ~ 130ng·mL^{-1}、爱康宁甲酯 27 ~ 96ng·mL^{-1}和苯甲酰爱康宁 18 ~ 1390ng·mL^{-1}，但没有检出降可卡因[11]。

在人和动物也检出可卡因代谢产物可卡因 *N* - 氧化物（cocaine *N* - oxide）[12]。

按 20mg·kg^{-1}剂量给小鼠腹腔注射可卡因，幼鼠血和脑中可卡因浓度比成龄小鼠和处于紧张状态小鼠的高，且可卡因在幼鼠体内代谢最快[13]。按 2mg·kg^{-1}剂量给大鼠动脉和静脉注射可卡因或按 12.24μg·min^{-1}和 24.48μg·min^{-1}剂量恒速输注可卡因 2 h，动静脉注射和输注，大鼠血清中可卡因和其代谢产物苯甲酰爱康宁的浓度明显不同，行为药效亦明显不同。动脉给药血清 *AUC* 比静脉给药的高，提示可卡因在静脉样品位点的代谢非常快。由于可卡因在动脉和静脉的消除相非常快，在行为药效学上两种给药的效果没有多大的区别[14]。

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃可卡因，同时并用乙醇（2g·kg^{-1}），给药后 15min 肝中可卡因和乙基苯酰爱康因的浓度分别为（8410 ± 3600）ng·g^{-1}和（1680 ± 520）ng·g^{-1}。其他组织在给药后 30min 达最高浓度，但此时肝脏中最低。同样剂量的可卡因肌注，并用同样剂量的乙醇灌胃，肝脏中可卡因浓度降低，为（103 ± 29）~（150 ± 35）ng·g^{-1}，但直到给药后 180min 在肝脏中也没有检测到乙基苯酰爱康因，在其他组织中乙基苯酰爱康因却逐渐增加。静脉注射 1mg·kg^{-1}可卡因，同时灌胃乙醇 2g·kg^{-1}并用，给药后 60min，肝脏中亦没有检测到像其他组织中那样量的乙基苯酰爱康因。提示乙醇在乙基苯酰爱康因代谢产物生成中的作用[15]。

人服用可卡因并用乙醇，在一半以上受试者血浆中亦检测到乙基苯酰爱康因，平均（41 ± 27）ng·mL^{-1}，（3 ~ 213）ng·mL^{-1}[16]。

4. 排泄

人服用可卡因，原形药物及其体内代谢产物苯甲酰爱康宁、乙基苯酰爱康因、降可卡因、间羟基苯甲酰爱康宁、对羟基苯甲酰爱康宁和 *N* - 去甲基苯甲酰爱康宁，可通过尿液排出体外[9,10]。在服用可卡因患者尿液中，检出可卡因 4 ~ 40,130ng·mL^{-1}、爱康宁甲酯 36 ~ 660500ng·mL^{-1}和苯甲酰爱康宁 18 ~ 1390ng·mL^{-1}和降可卡因 9 ~ 2520ng·mL^{-1}[11]。

通过静脉、鼻腔和吸烟等途径单次给予受试者生物等剂量的可卡因，收集三天内尿液，分析。可卡因广泛吸收、代谢和自尿液排泄。尿中出现可卡因峰值后迅速下降，24h 内下降到检测线以下水平。三种给药途径最高苯甲酰爱康宁尿药浓度分别是给予可卡因剂量的 39%、30%和 16%，爱康宁甲酯和六种代谢产物［降可卡因、苯甲酰爱康宁、间羟基可卡因（*m* - hydroxycocaine）、对羟基可卡因（*p* - hydroxycocaine）、间羟基苯甲酰爱康宁和对羟基苯甲酰爱康］合计分别占给药剂量的 18%、15%和 8%。在吸烟者中尚检测到痕迹量的脱水爱康宁甲酯（给予剂量的 0.02%）[17]。

5. 药代动力学

持续服用或单次或偶尔服用可卡因，血浆和唾液中的药物 - 时间曲线用非房室模型分析，血浆和唾液中可卡因的终末 $t_{1/2}$分别为 3.8h 和 7.9h、苯甲酰爱康宁的终末 $t_{1/2}$分别为 6.6h 和 9.2h[18]。

按 20～40mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射或灌胃可卡因，可卡因和其代谢产物降可卡因、苯甲酰爱康宁呈现双指数消除，它们的 $t_{1/2\alpha}$和 $t_{1/2\beta}$相似，但苯甲酰爱康宁的中央室分布体积和清除率比可卡因和降可卡因都低很多。灌胃给予可卡因，血清中降可卡因浓度高。两种途径给予可卡因，皆能产生代谢产物苯甲酰爱康宁。如果不考虑首过吸收，灌胃可卡因的绝对生物利用度为 3.48%，然而有 6.04%的可卡因被代谢为苯甲酰爱康宁，有 2.26%的可卡因被代谢为降可卡因。大部分的降可卡因和 92%的苯甲酰爱康宁是在首过吸收期间产生的，有 8%的苯甲酰爱康宁是在循环系统产生的[4]。

分别按高剂量（14.7μmol·kg^{-1}）和低剂量（7.3μmol·kg^{-1}）静脉注射可卡因及其代谢产物降可卡因、爱康宁甲酯和苯甲酰爱康宁，血中动力学行为呈双指数下降，符合二室模型。两个剂量的血药浓度－时间曲线明显不同。可卡因和降可卡因清除半衰期相似，为 28min～33min；爱康宁甲酯为 60～71min，苯甲酰爱康宁为 40～44min。可卡因清除率为（155～158）mL·kg^{-1}·min^{-1}，爱康宁甲酯的清除率是可卡因的 1/4，苯甲酰爱康宁的清除率是可卡因的 1/8。在两个给药剂量下，同一种动物的药代动力学行为无剂量依赖效应[19]。

按 0.5、1.0 或 3.0mg·kg^{-1}剂量单次给大鼠静脉注射可卡因，给药后 30 s，三个剂量下血药浓度分别为（370±14）、（755±119）、（2553±898）ng·mL^{-1}；$t_{1/2\alpha}$皆＜1min，与剂量相反；$t_{1/2\beta}$分别为（13.3±1.6）、（13.0±1.5）、（12.0±2.0）min，不依赖于浓度；*MRT* 分别为 16.0、15.9、14.5min，V_{dSS}分别为 3.3、3.2、2.8L·kg^{-1}，CL_{TOT}分别为 204、201、195mL·min^{-1}·kg^{-1}，这些参数也与剂量依赖性很小。尽管在所有静脉注射剂量下可卡因的代谢行为有类似的顺序，苯甲酰爱康宁＞爱康宁甲酯＞降可卡因，但随着剂量增加而药代动力学行为发生定量位移可能是血浆和肝脏酯酶饱和之故[20]。

6．毒性和/或不良反应

可卡因代谢产物降可卡因 *N*－氧化物在腹腔注射 20～30mg·kg^{-1}范围内有致肝损伤作用，在腹腔注射 40mg·kg^{-1}和 50mg·kg^{-1}剂量下呈现严重肝坏死。此毒性及不良反应与肝脏细胞色素 P_{450}药物代谢酶有关[21]。

可卡因导致脑血管收缩，降低脑血流，反复使用有累加效应。可卡因对人体多个系统有损害作用，对特定脑区星形神经胶质细胞和锥体细胞大小、数量和形态的影响导致决断、行为控制、情感反应等方面异常。可卡因对中枢神经系统的毒理学作用与多巴胺、5－羟色胺、谷氨酸、乙酰胆碱和某些酶活性改变等多种机制参与有关。可卡因通过阻滞离子通道与强化失活状态影响心肌细胞色素 P_{450}活性与自身表达，诱导心肌细胞凋亡，提高外周儿茶酚胺水平，从而引发诸多心脑血管损害及并发症。还可通过直接作用或其他机制对呼吸、消化、泌尿、生殖等系统造成伤害。

【生物活性】

可卡因的药理作用广泛，其中之一是可以阻断神经冲动传导，具有麻醉作用[22－24]；间接的拟交感神经[25,26]和精神性运动刺激剂[27]。如对去甲肾上腺素、多巴胺和 5－羟色胺等生物胺再吸收的抑制作用，导致对中枢的刺激作用[28,29]。许多研究证明了可卡因对 5－HT_3 受体的抑制作用[30,31]。此外，本品还有抑制大鼠胆固醇酯酶的作用[32]。

按 1mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射降可卡因，降低心率，在 15min 内尚不能恢复至基础水平，但不影响右动脉压；在 3mg·kg^{-1}剂量使右动脉压升高（2.2±0.3）mmHg，30min 内

亦不能恢复至对照组水平[33]。

按 0.3～3.0mg·kg^{-1}剂量给予大鼠可卡因，能增加血压和心率；当爱康宁甲酯和苯甲酰爱康宁剂量达到 10.0mg·kg^{-1}时亦没有这些作用。降可卡因虽能升高血压，但比可卡因弱；尽管给药剂量达到 3.0mg·kg^{-1}，对心率也没有影响。相反，代谢产物乙基苯甲酰爱康宁的作用与可卡因类似，能升高血压和增加心率。降可卡因虽能升高血压，但整体实验中的转化率很低[34,35]。

乙基苯甲酰爱康宁是在乙醇存在下肝脏羧酯酶作用于可卡因的代谢产物，本身具有神经内分泌的特性[36]。

可卡因及其代谢产物能阻遏人 HERG 编码钾通道；可卡因作用的 IC_{50} = （4.4 ± 1.1）μM，乙基苯甲酰爱康宁 IC_{50} = （1.2 ± 1.1）μM，在吸古柯叶烟过程中由可卡因转化形成的甲基去水芽子碱（methylecgonidine）IC_{50} = （171.7 ± 1.2）μM，爱康宁甲酯 IC_{50} = （21 ± 4）mM，苯甲酰爱康宁 IC_{50} = （15 ± 8）mM。因此，乙基苯甲酰爱康宁是比可卡因稍强的 HERG 拮抗剂，甲基去水芽子碱是 HERG 的弱拮抗剂，苯甲酰爱康宁和爱康宁无活性[37]。

苯甲酰爱康宁和爱康宁甲酯能够改变月经周期[38]；乙基苯甲酰爱康宁能够降低实验动物心功能[39,40]。

【分析方法】

关于可卡因及其代谢产物在生物体组织或体液中的定性和定量分析方法较多，如：酶联免疫测定法[41]、ELISA – GC – MS 分析法[42]、固相萃取 – GC – MS 分析法[43]、LC – ESI – MS 和 LC – APCI – MS 分析法[44]等。

【化学结构谱学数据】

可卡因： 单斜片状结晶（EtOH），mp 98℃（90℃以上升华）；bp 187～188/0.1mm；$[\alpha]_D^{18}$ – 35°（50% EtOH）；$[\alpha]_D^{20}$ – 16°（*c* 4，$CHCl_3$）。UVλ_{max}^{EtOH} nm（ε）：281（794），274（1000），229（15849）；EI – MS *m/z*：182（100），82（95），83（41），105（35），94（33），77（31），96（27），303（25）[45]。

游离可卡因： ^{1}H – NMR（400MHz，C_6H_6）δ：3.37（1H，ddd，*J* = 0.4，3.4，7.5Hz，H – 1），5.26（1H，dddd，*J* = 11.8，6.0，0.1，0.4Hz，H – 3），2.68（1H，ddd，*J* = 3.08，1.22，11.8Hz，H_a – 4），1.73（1H，dd，*J* = 6.0，3.3Hz，H_b – 4），2.83（1H，dd，*J* = 3.3，6.9Hz，H – 5），1.61（1H，ddd，*J* = 6.9，12.7，4.8Hz，H_a – 6），1.31（1H，ddd，*J* = 0.63，4.4，9.6Hz，H_b – 6），1.65（1H，ddd，*J* = 7.5，12.7，4.4Hz，H_a – 7），1.32（1H，ddd，*J* = 0.8，4.8，9.6Hz，H_b – 7），2.99（3H，s，OMe），0.83（3H，Me）[46]；^{1}H – NMR（250MHz，$CDCl_3$）δ：3.50（1H，dd，*J* = 3.3，1.0Hz，H – 1），3.00（1H，ddd，*J* = 3.3，6.0，0.8Hz，H – 2），5.30（1H，ddd，*J* = 6.0，6.0，12.0Hz，H – 3），2.50（1H，dddd，*J* = 0.8，12.0，12.9，1.8Hz，H_a – 4），1.80（1H，dd，*J* = 0.8，6.0，12.9，3.0Hz，H_b – 4），3.30（1H，ddd，*J* = 1.0，1.8，3.0Hz，H – 5），3.70（3H，s，OMe），2.20（3H，*N* – Me）；^{13}C – NMR（25.0MHz，$CDCl_3$）δ：64.8（C – 1），50.1（C – 2），66.8（C – 3），35.5（C – 4），61.5（C – 5），25.3（C – 6），25.2（C – 7），41.0（*N* – Me），51.3（OMe），170.6（C = O），166.0（C = O），130.2（arom. – C – 1），129.6（arom. – C – 2，– C – 6），128.2（arom. – C – 2，– C – 6），132.7（arom. – C4）[47]。

盐酸可卡因： ^{1}H－NMR（400MHz，CD_3OD）δ：4.25（1H，ddd，J = 0.8，2.6，7.6Hz，H－1），5.59（1H，dddd，J = 11.8，6.3，0.5，0.2Hz，H－3），2.45（1H，ddd，J = 2.9，1.3Hz，H_a－4），2.41（1H，dd，J = 6.3，3.4Hz，H_b－4），4.06（1H，ddd，J = 3.4，2.9，7.3Hz，H－5），2.45（1H，ddd，J = 7.3，12.4，4.7Hz，H_a－6），2.25（1H，ddd，J = 0.41，4.7，10.3Hz，H_b－6），2.53（1H，ddd，J = 7.6，12.4，4.7Hz，H_a－7），2.22（1H，ddd，J = 0.8，4.7，10.3Hz，H_b－7），3.60（3H，s，OMe），0.54（3H，Me）[46]；^{1}H－NMR（250MHz，$CDCl_3$－CD_3OD）δ：4.30（1H，d，J = 2.4Hz，H－1），3.50（1H，dd，J = 2.4，6.8Hz，H－2），5.50（1H，dd，J = 6.8，6.0Hz，H－3），2.70（1H，dd，J = 11.8，12.5Hz，H_a－4），2.30（1H，ddd，J = 6.8，12.5，2.7Hz，H_b－4），4.20（1H，d，J = 2.7Hz，H－5），3.70（3H，s，OMe），3.00（3H，*N*－Me）；^{13}C－NMR（25.0MHz，DMSO－d_6）δ：63.0（C－1），46.0（C－2），64.1（C－3），32.4（C－4），62.6（C－5），24.0（C－6），22.3（C－7），40.4（*N*－Me），52.5（OMe），171.4（C＝O），164.6（C＝O），129.0（arom.－C－1），129.0（arom.－C－2，－C－6），129.0（arom.－C－2，－C－6），132.8（arom.－C4）[47]。^{13}C－NMR（100MHz，D_2O）δ：66.5（C－1），48.7（C－2），66.9（C－3），35.1（C－4），65.6（C－5），26.1（C－6），25.1（C－7），41.4（*N*－Me），55.8（OMe），175.7（C＝O），169.5（C＝O），131.0（arom.－C－1），131.5（arom.－C－2，－C－6），132.0（arom.－C－2，－C－6），136.9（arom.－C4）[48]。

【附记】

1．盐酸可卡因盐作为局部麻醉药，主要用于表面麻醉。

2．在吸古柯叶烟过程中，可卡因可转化为甲基去水芽子碱（methylecgonidine），并在吸烟者体内检测到。甲基去水芽子碱在体内由酯酶代谢为去水芽子碱（ecgonidine）。甲基去水芽子碱在血中清除迅速，半衰期为 18～21min，但去水芽子碱半衰期长，为 94～137min。按 0.1～3.0mg·kg^{-1}剂量给绵羊静脉注射甲基去水芽子碱，有明显的降压作用和心动过速作用[49]。

参　考　文　献

1．Southon IW，Buckkingam J．*Dictionary of Alkaloids*．London and New York，Chapman and Hall Ltd.，1989：228

2．Oralle E，Gloria G，Isabel P．Chromatographic separation and determination of alkaloids of *Erythroxylon coca var novogranaterensis*．*Rev．Colomb．Cienc．Quim．Farm*．1971，1（4）：95～118

3．Zhou M，Song ZM，Lidow MS．Pharmacokinetics of cocaine in maternal and fetal rhesus monkeys at mid－gestation．*J．Pharmacol．Exp．Ther*.，2001，297（2）：556～562

4．Sun L，Lau CE．Simultaneous pharmacokinetic modeling of cocaine and its metabolites，norcocaine and benzoylecgonine，after intravenous and oral administration in rats．Drug Metab．Dispos.，2001，29（9）：1183～1189

5．Chow HH，Anavy N，Villalobos A．Direct nose－brain transport of benzoylecgonine following intranasal administration in rats．*J．Pharm．Sci*.，2001，90（11）：1729～1735

6．Collins LM，Pahl JA，Meyer JS．Distribution of cocaine and metabolites in the pregnant rat and fetus in a chronic subcutaneous injection model．*Neurotoxicol．Teratol*.，1999，21（6）：639～646

7. Morishima HO, Okutomi T, Ishizaki A, *et al*. The disposition of benzoylecgonine in maternal and fetal rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2001, 23 (3): 247 ~ 253
8. Iwamoto LM, Moore CM, Fujiwara N, *et al*. *m* - hydroxy benzoylecgonine recovery in fetal guinea pigs. *Drug Metab. Dispos.*, 2000, 28 (3): 335 ~ 338
9. Cairns T, Hill V, Schaffer M, *et al*. Levels of cocaine and its metabolites in washed hair of demonstrated cocaine users and workplace subjects. *Forensic. Sci. Int.*, 2004, 145 (2 ~ 3): 175 ~ 181
10. Klette KL, Poch GK, Czarny R, *et al*. Simultaneous GC - MS analysis of meta - and para - hydroxybenzoylecgonine and norbenzoylecgonine: a secondary method to corroborate cocaine ingestion using nonhydrolytic metabolites. *J. Anal. Toxicol.*, 2000, 24 (7): 482 ~ 488
11. Williams RH, Maggiore JA, Shah SM, *et al*. Cocaine and its major metabolites in plasma and urine samples from patients in an urban emergency medicine setting. *J. Anal. Toxicol.*, 2000, 24 (7): 478 ~ 481
12. Wang PP, Bartlett MG. Identification and quantification of cocaine *N* - oxide: a thermally labile metabolite of cocaine. *J. Anal. Toxicol.*, 1999, 23 (1): 62 ~ 66
13. McCarthy LE, Mannelli P, Niculescu M, *et al*. The distribution of cocaine in mice differs by age and strain. *Neurotoxicol Teratol.*, 2004, 26 (6): 839 ~ 848
14. Sun L, Lau CE. Arteriovenous serum cocaine concentration difference after intravenous bolus injection and constant - rate infusions: relation to pharmacodynamic estimates in rats. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2001, 14 (4): 261 ~ 269
15. Moriya F, Hashimoto Y, Ishizu H. Effects of cocaine administration route on the formation of cocaethylene in drinkers: an experiment using rats. *Forensic. Sci. Int.*, 1995, 76 (3): 189 ~ 197
16. Brookoff D, Rotondo MF, Shaw LM, *et al*. Coacaethylene levels in patients who test positive for cocaine. *Ann. Emerg. Med.*, 1996, 27 (3): 316 ~ 320
17. Cone EJ, Tsadik A, Oyler J, *et al*. Cocaine metabolism and urinary excretion after different routes of administration. *Ther. Drug Monit.*, 1998, 20 (5): 556 ~ 560
18. Moolchan ET, Cone EJ, Wstadik A, *et al*. Cocaine and metabolite elimination patterns in chronic cocaine users during cessation: plasma and saliva analysis. *J. Anal. Toxicol.*, 2000, 24 (7): 458 ~ 466
19. Mets B, Diaz J, Soo E, *et al*. Cocaine, norcocaine, ecgonine methylester and benzoylecgonine pharmacokinetics in the rat. *Life Sci.*, 1999, 65 (12): 1317 ~ 1328
20. Booze RM, Lehner AF, Wallace DR, *et al*. Dose - response cocaine pharmacokinetics and metabolite profile following intravenous administration and arterial sampling in unanesthetized, freely moving male rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 1997, 19 (1): 7 ~ 15
21. Ndikum - Moffor FM, Schoeb TR, Roberts SM. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an *N* - oxidative metabolite of cocaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 284 (1): 413 ~ 419
22. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2000 年版 (二部). 北京: 化学工业出版社, 2000: 557 ~ 558
23. Ritchie JM, Greene NM. *The pharmacological basis of therapeutics*, 8thed., Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds., 1990: 331 ~ 454
24. Yang B, Wright J, Eldefrawi ME, *et al*. Conformational, aqueous solvation, and pKa contributions to the binding and activity of cocaine, WIN 35 065 - 2, and the WIN vinyl analog. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116 (19): 8722 ~ 8732
25. Whitby LG, Hesting G, Axebrod J. *Nature*, 1960, 187: 604 ~ 605
26. Iversen LL. The uptake of noradrenaline by the isolated perfused rat heart. *Br J. Pharmacol. Chemorher.*, 1963, 21: 523 ~ 537

27. Ritz MC, Kuhar M J. Relationship between self – administration of amphetamine and monoamine receptors in brain: comparison with cocaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 248: 1010 ~ 1017
28. Koe BK. Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1976, 199: 649 ~ 661
29. Kennedy LT, Hanbauer I. Sodium – sensitive cocaine binding to rat striatal membrane: possible relationship to dopamine uptake sites. *J. Neurochem.*, 1983, 41: 172 ~ 198
30. Breitinger HGA, Geetha N, Hess GP. Inhibition of the serotonin 5 – HT3 receptor by nicotine, cocaine, and fluoxetine investigated by rapid chemical kinetic techniques. *Biochemistry*, 2001, 40 (28): 8419 ~ 8429
31. Breitinger HGA, Geetha N, Hess GP. Inhibition of the serotonin 5 – HT3 receptor by nicotine, cocaine, and fluoxetine investigated by rapid chemical kinetic techniques. *Biochemistry*, 2002, 41 (27): 8784 ~ 8784
32. Tragnor JR, Kunze H. Inhibination of rat liver cholesteroesterase by local anaesthetics. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1975, 409 (1): 68 ~ 74
33. Mahlakaarto J, Ruskoaho H, Huttunen P, *et al*. Norcocaine is a potent modulator of haemodynamic responses, plasma catecholamines and cardiac hormone release in conscious rats. *Toxicology*, 1998, 128 (2): 101 ~ 111
34. Schindler CW, Zheng JW, Goldberg SR. Effects of cocaine and cocaine metabolites on cardiovascular function in squirrel monkeys. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, 431 (1): 53 ~ 59
35. Hart CL, Jatlow P, Sevarino KA, *et al*. Comparison of intravenous cocaethylene and cocaine in humans. *Psychopharmacology* (Berl), 2000, 149 (2): 153 ~ 162
36. Torres G, Horowitz JM, Lee S, *et al*. Cocaethylene stimulates the secretion of ACTH and corticosterone and the transcriptional activation of hypothalamic NGFI – B. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1996, 43 (1 – 2): 225 ~ 232
37. Ferreira S, Crumb WJ Jr, Carlton CG, *et al*. Effects of cocaine and its major metabolites on the HERG – encoded potassium channel. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, 299 (1): 220 ~ 226
38. Evans SM, Foltin RW. Pharmacokinetics of intravenous cocaine across the menstrual cycle in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29 (10): 1889 ~ 1900
39. Henning RJ, Wilson LD. Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol. *Life Sci.*, 1996, 59 (8): 615 ~ 627
40. Wilson LD, Henning RJ, Suttheimer C, *et al*. Cocaethylene causes dose – dependent reductions in cardiac function in anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 26 (6): 965 ~ 973
41. Moody DE, Cheever ML. Evaluation of immunoassays for semiquantitative detection of cocaine and metabolites or heroin and metabolites in extracts of sweat patches. *J. Anal. Toxicol.*, 2001, 25 (3): 190 ~ 197
42. Kollias – Baker C, Maxwell L, Stanley S, *et al*. Detection and quantification of cocaine metabolites in urine samples from horses administered cocaine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2003, 26 (6): 429 ~ 434
43. de Toledo FC, Yonamine M, de Moraes Moreau RL, *et al*. Determination of cocaine, benzoylecgonine and cocaethylene in human hair by solid – phase microextraction and gas chromatography – mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2003, 98 (2): 361 ~ 365
44. Lin SN, Walsh SL, Moody DE, *et al*. Detection and time course of cocaine *N* – oxide and other cocaine metabolites in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 2003, 75 (16): 4335 ~ 4340
45. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. Cleveland: CRC Press, 2ed., 1975: 74
46. Airaksinen AJ, Tuppurainen KA, Lotjonen SE, *et al*. Nuclear Magnetic Resonance and Molecular Orbital Study

of Some Cocaine Analogues. *Tetrahedron*, 1999, 55 (34): 10537 ~ 10546

47. Carroll FI, Coleman ML, Lewin AH. Syntheses and conformational analyses of isomeric cocaines: a proton and carbon - 13 NMR study. *J. Org. Chem.*, 1982, 47 (1): 13 ~ 19

48. Glaser R, Peng QJ, Perlin AS. Stereochemistry of the *N* - methyl group in salts of tropane alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1988, 53 (10): 2172 ~ 2180

49. Scheidweiler KB, Plessinger MA, Shojaie J, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylecgonidine, a crack cocaine pyrolyzate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 307 (3): 1179 ~ 1187

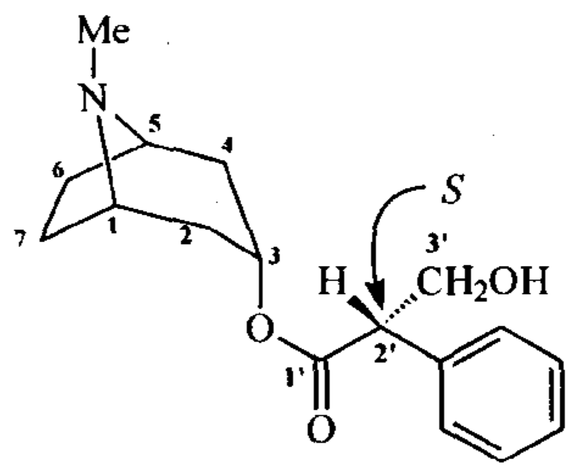
莨 菪 碱

【化学名】α - (Hydroxymethyl) benzeneacetic acid 8 - methyl - 8 - azabicyclo [3,2,1] oct - 3 - yl ester

【英文名】Hyoscyamine

【异名】天仙子碱；天仙子胺；1αH，51αH - Tropan - 3α - ol (-) - tropate；3α - Tropanyl *S* - (-) - tropate

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{23}NO_3$，289

【来源】

1. 颠茄 *Atropa belladonna* L. 的叶和果实[1]
2. 曼陀罗 *Datura stramonium* L. 的叶和花[2,3]
3. 洋金花 *D. metel* L. 的叶[1,4]
4. 角状茎曼陀罗 *D. ceratocaula*[5]
5. 天仙子 *Hyoscyamus niger* L. 的叶和果实[1]
6. 智利茄 *Latua pubiflora* (Gris.) Phil. 的叶[6]
7. 唐古特马尿泡 *Przewalskia tangutica* Maxim. 的根[7]

【ADME/Tox.】

1. 药代动力学

按 0.02mg·kg^{-1}剂量给男性志愿受试者肌注 *dl* - 莨菪碱 (*dl* - hyoscyamine)，血浆中 *l* - 莨菪碱的 t_{max} (吸收率) 为 8.67min，$t_{1/2el}$ (清除率) 为 2.43h，*dl* - 莨菪碱的平均 C_{max}是 *l* - 莨菪碱的 2.9 倍，平均 *AUC* 是 *l* - 莨菪碱的 6.0 倍。从 *dl* - 莨菪碱和 *l* - 莨菪碱浓度计算的 *d* - 莨菪碱的浓度，在给药后 1 ~ 2h 之间达到最高。*l* - 莨菪碱的肾分泌大部分发生在 6h 内，是给予剂量的 34%，没有发现共价结合物代谢产物存在。仅在 0.02mg·

kg^{-1}高剂量组发现心率增加，发生在 30min 和 2h 之间。*l* - 莨菪碱的血浆浓度和心率变化用百分率表示呈线性关系：在 0.5μg·L^{-1}浓度引起心率缓慢，在高浓度引起心率过速。因此，止涎作用（30min ~ 3h）与血浆浓度相关[8]。

按 1.3mg 剂量给予人阿托品，阿托品和 *l* - 莨菪碱的血药浓度 - 时间曲线皆呈双指数下降，分布相皆很广，$t_{1/2}$分别为 0.63 和 1.38min；清除相 $t_{1/2}$分别为 1.86h 和 2.09h，非常低[9]。

【生物活性】

S - （ - ） - 莨菪碱、*R* - （ + ） - 莨菪碱和阿托品对乙酰胆碱诱导的豚鼠回肠收缩有抑制作用，其相对活性分别为 100、1 和 85[1]，*S* - （ - ） - 莨菪碱的活性最强。

【分析方法】

1. 放射 - 免疫法测定人血浆中阿托品和 *l* - 莨菪碱[9]

人血清白蛋白与免疫原偶联，给家兔免疫，获得抗血清，^{3}H - 阿托品为示踪物。在 0.1mL 血清或血浆中，能检测 9nmol·L^{-1}（2.5ng·mL^{-1}）浓度的阿托品和 *l* - 莨菪碱。阿托品在人血浆中的回收率接近 100%。本法的抗体等同识别阿托品和 *l* - 莨菪碱，结构类似的后马托品（homatropine）、东莨菪碱和阿托品水解产物托品和托品酸不干扰测定。本方法简单、特异和灵敏。

2. LC/MS/MS 法

本法适合分析血浆中 *l* - 莨菪碱[10]。

仪器：API Ⅲ - Plus LC/MS/MS 质谱仪，大气压化学电离；东莨菪碱为内标。

样品测定：1.0mL 血浆中 *l* - 莨菪碱的线性范围为 20 ~ 500pg·mL^{-1}，运行 1.8min，内标和 *l* - 莨菪碱达到基线分离。工作直线的精密度和精确度分别为 1.2% ~ 5.0%（*RSD*）和（ - 4.5)% ~ 2.5%（*RE*）；在 60、150、350 pg·mL^{-1}三个浓度下的精密度和精确度分别为 1.9 ~ 3.4%（*RSD*）和 - 3.3% ~ 5.1%（*RE*）。

【化学结构谱学数据】

莨菪碱：四方细针状结晶（EtOH），mp 108.5℃；$[\alpha]_D$ - 21.0°（EtOH）。EI - MS：*m/z* 289 $[M]^+$，272，140，124，97，96，95，94，82，81，77，42，18，17[11]。^{1}H - NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：2.05 - 1.10（8H，m，H - 2 × 2，H - 4 × 2，H - 6 × 2，H - 7 × 2），2.98（2H，br s，H - 1，H - 5），2.18（3H，s，*N* - Me），4.98（1H，t，H - 3），4.21（1H，t，H - 2′），3.85（1H，d，H_a - 3′），3.68（1H，d，H_b - 3′），7.31（5H，m，arom. - H × 5），4.98（1H，s，OH）；^{1}H - NMR（100MHz，CD_3OD）δ：2.10 - 1.30（8H，m，H - 2 × 2，H - 4 × 2，H - 6 × 2，H - 7 × 2），3.00（2H，br s，H - 1，H - 5），2.20（3H，s，*N* - Me），4.97（1H，t，H - 3），4.21（1H，t，H - 2′），3.86（1H，d，H_a - 3′），3.68（1H，d，H_b - 3′），7.33（5H，m，arom. - H × 5）；^{1}H - NMR（100MHz，D_2O）δ：2.45 - 1.50（8H，m，H - 2 × 2，H - 4 × 2，H - 6 × 2，H - 7 × 2），3.95 - 3.58（2H，m，H - 1，H - 5），2.75（3H，s，*N* - Me），5.10（1H，t，H - 3），4.29（1H，t，H - 2′），4.18（1H，d，H_a - 3′），4.02（1H，d，H_b - 3′），7.43（5H，s，arom. - H × 5）[12]；^{13}C - NMR（22.5MHz，$CDCl_3$）δ：59.9（C - 1），36.5（C - 2），68.5（C - 3），36.3（C - 4），59.9（C - 5），25.2（C - 6），25.6（C - 7），（*N* - Me），128.4（*p* - arom. - C），129.6

(m - arom. - C×2)，129.0 (o - arom. - C×2)，136.9 (arom. - C)，173.2 (C - 1′)，55.1 (C - 2′)，64.5 (C - 3′)[13]。

莨菪碱氢溴酸盐：易吸潮结晶，mp 152℃。

莨菪碱盐酸盐：mp 149 ~ 151℃。

莨菪碱硫酸盐二水合物：针晶 (EtOH)，mp 206℃；$[\alpha]_D$ - 29° (c 2)。

参 考 文 献

1. Kitagawa I, Ishizu T, Ohashi K, *et al*. Chirality of natural products: hyoscyamine and scopo - lamine. *Yakugaku Zasshi*, 2000, 120 (10): 1017 ~ 1023
2. Stohs SJ. Production of scopolamine and hyoscyamine by *Datura stramonium* L. suspension cultures. *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58 (6): 703 ~ 705
3. Miraldi E, Masti A, Ferri S, *et al*. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia*, 2001, 72 (6): 644 ~ 648
4. 叶崇义，张时行. 洋金花药材中东莨菪碱、莨菪碱的气相色谱测定法. 中草药，1981，12 (11)：13 ~ 18
5. Berkov S. Alkaloids of Datura ceratocaula. *Z. Naturforsch.*, 2003, 58 (7 - 8): 455 ~ 458
6. Munoz O, Casale JF. Tropane alkaloids from Latua pubiflora. *Z Naturforsch*, 2003, 58 (9 - 10): 626 ~ 628
7. 杨雪征，杨俊山. 矮莨菪生物碱的化学研究. 中草药，1981，12 (12)：534 ~ 535
8. Kentala E, Kaila T, Iisalo E, *et al*. Intramuscular atropine in healthy volunteers: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1990, 28 (9): 399 ~ 404
9. Virtanen R, Kanto J, Iisalo E. Radioimmunoassay for atropine and l - hyoscyamine. *Acta Pharmacol. Toxicol.* (Copenh), 1980, 47 (3): 208 ~ 212
10. Xu A, Havel J, Linderholm K, *et al*. Development and validation of an LC/MS/MS method for the determination of L - hyoscyamine in human plasma. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1995, 14 (1 - 2): 33 ~ 42
11. 丛浦珠. 莨菪醇羧酸酯类生物碱的质谱研究. 化学学报，1981，39 (1)：75 ~ 82
12. Nador K, Scheiber P. Conformational analysis of atropine. *Arzneim. - Forsch.* (*Drug Res.*), 1975, 25 (3): 375 ~ 378
13. Stenberg VI, Narain NK, Singh SP. Carbon - 13 magnetic resonance spectra of the tropane alkaloids: cocaine and atropine. *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14: 225 ~ 226

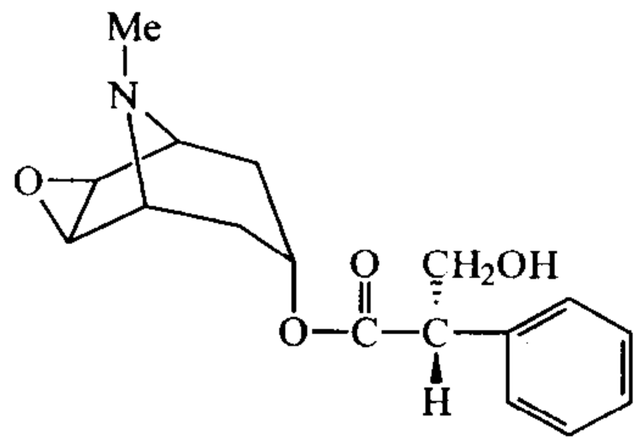
东 莨 菪 碱

【化学名】α - (Hydroxymethyl) benzeneacetic acid 9 - methyl - 3 - oxa - 9 - azatricyclo [3, 3, 1, $0^{2,4}$] - non - 7 - yl ester, [7 (S) - (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)] -

【英文名】Scopolamine

【异名】6β, 7β - Epoxy - 1αH - 5αH - tropan - 3α - ol (-) - tropate; 6β, 7β - Epoxy - 3α - tropanyl S - (-) - tropate; 6, 7 - Epoxytropine tropate; Scopine tropate; l - Scopolamine; Hyoscine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{21}NO_4$，303

【来源】

1．唐古特山莨菪 *Anisodus tanguticus* Pascher 的根、种子[1]

2．颠茄 *Atropa belladonna* L．的叶

3．白曼陀罗 *Datura metel* L．的花（洋金花）[2]

4．莨菪 *Hyoscyamus niger* L．的种子（天仙子）[3]

5．茄科植物东莨菪 *Scopolia japonica* Maxim．的根[4]

【ADME/Tox.】

1．吸收

口服东莨菪碱吸收快、完全[5]。在体大鼠肠段吸收研究结果表明：给药后 15、30min 和 60min 的吸收率分别为给予剂量的 79%、82% 和 93.7%。给大鼠灌胃东莨菪碱，15min 后即可从血液中检测到，60min 达峰值。亦有报道东莨菪碱的生物利用度为 27% ± 12%[6]。

2．分布

给大鼠灌胃东莨菪碱 1h 和 6h，以肾脏浓度最高，其次依次为肝、肺、脾、心、全血和脑，脑内浓度较低。给大鼠静脉注射东莨菪碱，在给药后 3 ~ 270min 研究时间内，皆以肺中浓度最高，其次依次为肾、肝、脾、胃、小肠、大肠、心、脑、血浆和脂肪。静脉给药后大部分组织很快达到最高浓度，然后迅速下降，其趋势与血浆中东莨菪碱浓度下降趋势平行。给静脉注射后 30min，在大鼠脑内以纹状体、大脑皮层和海马分布量较高，其次为隔区、间脑、低位脑干和小脑，脑内浓度显著高于血浆中的浓度[5]。

3．代谢

东莨菪碱在大鼠体内代谢旺盛。大鼠肝脏对东莨菪碱有显著的代谢活性，血浆亦有一定的代谢活性，肾、脑、胃、肠无明显的代谢活性。家兔的肝、肾和血浆对东莨菪碱亦有显著代谢活性；猫血浆有微弱的代谢活性（回收率为 91.2%）；狗血浆无代谢活性。

在整体实验中，大鼠、小鼠、豚鼠和家兔能代谢东莨菪碱产生八个尿液中分泌性代谢产物。大鼠代谢东莨菪碱主要产生三个代谢产物：对羟基东莨菪碱（*p* - hydroxyscopolamine）、间羟基东莨菪碱（*m* - hydroxyscopolamine）和对羟基 - 间 - 甲氧基东莨菪碱（*p* - hydroxy - *m* - methoxyscopolamine）。家兔代谢东莨菪碱存在种内差异，有的家兔代谢东莨菪碱产生托品酸，为主要代谢产物；有的家兔以分泌原形东莨菪碱为主，并伴有五个代谢产物。豚鼠代谢东莨菪碱的主要代谢产物是托品酸，但托品酸在小鼠是微量代谢产物。代谢产物去水东莨菪碱（aposcopolamine）和去水降东莨菪碱（aponorscopolamine）在豚鼠分泌旺盛，但在小鼠表现为中等，在家兔和大鼠分泌最少。在大鼠、小鼠、豚鼠和家兔中，只有

小鼠分泌的东莨菪碱葡萄糖醛酸共价结合物最高。大鼠尿液中分泌酚性代谢产物多，家兔和豚鼠尿液中分泌托品酸多。因此，东莨菪碱代谢存在种属差异[7]。

4. 排泄

东莨菪碱在大鼠体内排泄速度较快。给药后 48h 内，从尿液排泄的总放射活性约为给药剂量的 62%，原形东莨菪碱的排泄是给予剂量的 12%，大部分是在给药后 8 h 内排泄的，最初 2 h 排泄最多。粪便中累计排泄原形药物量是给予剂量的 25%，大部分是在给药后 24 h 内排出的。给药后 48 h 内胆汁中累计排泄原形药物量是给予剂量的 8.2%，排出的总放射活性为给予剂量的 40%，大部分是在给药后 4h 内排出的[5]。

5. 药代动力学

给大鼠静脉注射东莨菪碱，血浆药物浓度 – 时间曲线符合二室动力学模型，$t_{1/2\alpha}$为 11min，$t_{1/2\beta}$为 95min。亦有报道半衰期为（2.9 ± 1.2）h，表观分布容积为（1.4 ± 0.7）$L \cdot kg^{-1}$，在 70kg 体重人体内的清除率为（16 ± 13）$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$。

6. 毒性和/或不良反应

东莨菪碱氢溴酸盐小鼠皮下注射的 LD_{50}为 3.8 $g \cdot kg^{-1}$[8]。

【生物活性】

1. 抗胆碱作用

东莨菪碱的抗胆碱作用类似于阿托品，而散瞳及抑制腺体分泌作用比阿托品强；对呼吸系统有兴奋作用、对大脑皮质有明显的抑制作用、毛细血管有扩张作用、对微循环有改善作用。本品还有抗晕动作用，有效血药浓度为 40$pg \cdot mL^{-1}$[9]。

2. 镇痛作用

按 4$mg \cdot kg^{-1}$剂量给家兔腹腔注射，痛阈提高 49%；按 1.25$mg \cdot kg^{-1}$剂量给小鼠腹腔注射，痛阈提高 62%。本品对度冷丁的镇痛有协同作用[10]。

3. 解毒作用

本品对有机磷中毒有解毒作用[11]。

【分析方法】

HPLC 法测定尿液中东莨菪碱及其代谢产物的含量[12]

仪器：高效液相色谱仪。

样品测定：样品先用 C_{18}和 CN 柱进行固相萃取，然后用 HPLC 定量分析，库仑检测器（在 +0.9V 氧化）检测。检测限为 5ng；2$ng \cdot mL^{-1}$浓度的 5mL 样品的精密度为 12.3%。用该法测定的志愿受试者原形东莨菪碱从尿液的排泄率为 0.45μg/h，其中 87%是以共价结合物形式排泄的。同时在尿液中也检测到代谢产物脱水东莨菪碱。

^{3}H – 标记放射示踪法[5]也用于生物体内东莨菪碱的分析。

【化学结构谱学数据】

东莨菪碱：黏性液体；$[\alpha]_D^{20}$ – 28°（*c* 2.7）；在 15℃溶于 9.5 份水形成水合物结晶体，mp 59℃；MS *m/z*：303（68），154（32），138（100），96（10），95（14），94（77），97（22），96（10），42（25），121（13），103（20）[13]。^{13}C – NMR（15.08MHz，$CHCl_3$）δ：58.2（C – 1，C – 5），31.7（C – 2，C – 4），66.6（C – 3），55.9（C – 6，C – 7），171.7（C – 8），54.5（C – 9），63.7（C – 10），135.9（C – 1′），128.5（C – 2′，C – 6′），127.9

(C-3′, C-5′), 127.4 (C-4′)[14]。

东莨菪碱氢溴酸盐：mp 195℃；$[\alpha]_D^{15}$ -169°（*c* 0.2，97% EtOH），$[\alpha]_D^{25}$ -24°~ -26°（*c* 5.0）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3270（OH），1720（C=O），1206（酯 C-O），858（C-O-C），742，705（苯环 C-H）[15]。

本品在提取过程中易消旋化成阿托品。

【附记】

镇静药、麻醉药和晕动药。与冬眠合剂并用，能产生外科手术所需的麻醉效果[16]。静脉注射抢救爆发型脑膜炎球菌败血症 46 例，45 例获得成功[17]；抢救极重型流行性乙型脑炎呼吸衰竭 33 例，治愈 27 例，疗效满意[18]。

参 考 文 献

1. Barene I, Minina SA, Alkaloids of *Scopolia tangutica* roots. *Khim. Prir. Soedin.*, 1971, 7 (3): 379~380
2. Hilal S, Karawya MS, Saber AH. A preliminary chromatographic study of alkaloids from *Datura fastuosa* (D. metel) grown in Egypt. *Egypt. Pharm. Bull.*, 1959, 41 (6): 81~86
3. Ma CY, Williams ID, Che CT. Withanolides from *Hyoscyamus niger* Seeds. *J. Nat. Prod.*, (Technical Note), 1999, 62 (10): 1445~1447
4. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海科学技术出版社，1977：641
5. 岳天立，等. ^{3}H-东莨菪碱和^{3}H-樟柳碱代谢的比较. 药学学报，1979，14 (4)：208~216
6. 王文玲，等. 阿片类药物依赖性患者尿标本中吗啡测定的气相色谱-质谱（GC-MS）法研究. 中国临床药理学杂志，1994，10 (4)：223~227
7. Wada S, Yoshimitsu T, Koga N, *et al*. Metabolism in vivo of the tropane alkaloid, scopolamine, in several mammalian species. *Xenobiotica*, 1991, 21 (10): 1289~1300
8. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*, 10ed. New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1209
9. Hardman JG, Limberd LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: MecGraw-Hill, 1996: 150~154, 1780
10. 卞春甫. 东莨菪碱对镇痛的影响. 药学学报，1979，14 (7)：397~401
11. 高从光，王维永. 东莨菪碱治疗有机磷农药中毒 22 例临床观察. 中草药通讯，1975，(4)：53~55
12. Whelpton R, Hurst PR, Metcalfe RF, *et al*. Liquid chromatographic determination of hyoscine (scopolamine) in urine using solid phase extraction. *Biomed. Chromatogr.*, 1992, 6 (4): 198~204
13. 丛浦珠. 莨菪碱羧酸酯类生物碱的质谱研究. 化学学报，1981，39 (1)：75~82
14. Wenkert E, Bindra JS, Chang CJ, *et al*. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. Alkaloids. *Acc. Chem. Res.*, 1974, 7 (2): 46~51
15. 第八改正日本药局方第一部解说明. 1972：C-890
16. 中国医学科学院药物研究所. 中麻药麻醉有效成分的研究. 中华医学杂志，1974，54 (9)：545~546
17. 杨国栋，徐钟淦，章国富. 东莨菪碱静脉注射抢救暴发型脑膜炎球菌败血症休克 46 例临床观察. 中华医学杂志，1975，55 (5)：384
18. 杨国栋，徐钟淦，章国富. 东莨菪碱抢救极重型流行性乙型脑炎呼吸衰竭. 中华医学杂志，1973，53 (5)：283~284

第三节 哌 啶 类

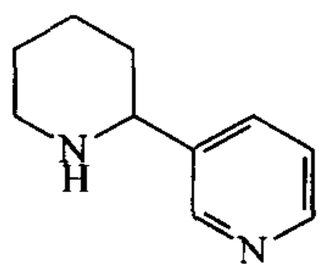
新 烟 碱

【化学名】（±）-3-（2-Piperdinyl）-pyridine

【英文名】Anabasine

【异名】八角枫碱，消旋毒藜碱，假木贼碱（天虫碱、安纳巴松）

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{10}H_{14}N_2$，162

【来源】

1．八角枫 *Alangium chinense*（Lour.）Harms 的须根[1]

2．烟草 *Nicotiana tabacum* L. 的叶[1]

【ADME/Tox.】

在吸烟者和烟草使用者尿液中检出新烟碱[2]。

新烟碱的毒性表现为在呼吸麻痹剂量时，家兔出现短暂的心动过缓，在人工呼吸维持30min后即可恢复正常[1]。

【生物活性】

本品能阻断神经肌肉接头的传导，并有较高的选择性。但在肌肉松弛剂量下对神经的作用不明显。动物实验表明，其肌松作用开始时为除极化型阻断，当充分作用后则转变为非除极化型阻断，且此作用可被新斯的明所拮抗[1]。

【分析方法】

GC-MS 法测定尿液中新烟碱[2]。

【化学结构谱学数据】

新烟碱：强碱性无色透明液体，略具刺激味，易溶于水及一般有机溶剂，可随水蒸气蒸馏。bp 110℃/1mm，$[\alpha]_D^{20}$ 0°，d^{29} 1.0516，n_D^{20} 1.5418。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1484，1586，1598，3277；UVλ_{max}^{EtOH} nm（logε）：261（3.52）；MS：*m/z* 162 $[M]^+$，133，119，105，84。^{1}H-NMR（200MHz，$CDCl_3$）δ：1.46-1.92（m，6H），2.00（s，1H），2.75-2.85（m，1H），3.22（dm，1H，J = 11Hz），3.64（dd，1H，J = 11，2.2Hz），7.25（dd，1H，J = 7.9，4.7Hz），7.73（dm，1H，J = 7.9Hz），8.49（dt，1H，J = 4.7，1.7Hz），8.59（s，1H）；^{13}C-NMR（50MHz，$CDCl_3$）δ：24.5，24.9，34.0，46.9，59.1，122.9，133.7，139.7，148.0，148.1[3]。

【附记】

本品在临床中也表现出较好的松肌作用[1]。

参　考　文　献

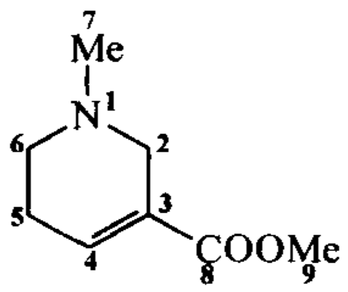
1. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1983：51～52
2. Jacob P 3rd，Yu L，Liang G，*et al*. Gas chromatographic – mass spectrometric method for determination of anabasine，anatabine and other tobacco alkaloids in urine of smokers and smokeless tobacco users. *J*. *Chromatogr*.，1993，619（1）：49～61
3. Francois XF，Sandrine G，Giang Vo – Thanh，*et al*. Efficient enantiomeric synthesis of pyrrolidine and piperidine alkaloids from tobacco. *J*. *Org*. *Chem*.，2001，66（19）：6305～6312

槟　榔　碱

【化学名】1，2，5，6 – Tetrahydro – 1 – methyl – 3 – pyridinecarboxylic acid methyl ester

【英文名】Arecoline

【结构式】



【分子式及分子量】$C_8H_{13}NO_2$，155

【来源】

槟榔 *Areca catechu* L. 的种子[1]

【ADME/Tox.】

过量服用槟榔碱可引起流涎、呕吐、利尿、昏睡及惊厥等。内服中毒可用高锰酸钾溶液洗胃，注射阿托品可缓解。槟榔碱对斑马鱼胚胎发育有抑制作用[2]。

【生物活性】

1. 对胆碱受体的作用

可兴奋 *M* – 胆碱受体，引起腺体分泌增加，尤其是唾液分泌增加，滴眼可使瞳孔缩小。此与毛果芸香碱相似。可增加肠蠕动、收缩支气管、减慢心率、引起血管扩张、血压下降，给予兔可引起冠状动脉收缩。也能兴奋 *N* – 胆碱受体，表现为兴奋骨骼肌、神经节及颈动脉体等。对中枢神经系统也有拟胆碱作用，小剂量给猫静脉注射可引起皮层惊醒反应，阿托品可减少或阻断这一作用[3]。

2. 驱虫作用

可使猪肉绦虫全虫各部都麻痹，牛肉绦虫头部和未成熟节片完全麻痹（对中段和后段的孕卵节片影响不大）[4]。由于增加肠蠕动，能促使被麻痹的绦虫排出体外。体外试验对鼠蛲虫也有麻痹作用。对钩虫无影响。给犬按 $4mg \cdot kg^{-1}$ 剂量口服，对细粒棘球绦虫有效[5]；按 40mg/天 × 5 天剂量口服其氢溴酸盐，能完全控制棘球绦虫和绦虫[6]。此外，还

有灭螺作用[8-10]。

3. 对 MAO 的作用

槟榔的二氯甲烷提取对脑中 MAO - A 有选择性抑制作用，但所含成分槟榔次碱无效[10]。

4. 其他作用

给小鼠皮下注射槟榔碱可抑制小鼠一般性活动，改善氯丙嗪所致活动减少和记忆力损害[11~13]，在毒性剂量能促进血小板的生成[14]。

【化学结构谱学数据】

槟榔碱： 无色无臭油状液体，bp 209℃，92~93℃/7mm，105℃/12mm。UVλ_{max}^{MeOH}nm (ε)：214 (107.5)[15]。^{13}C-NMR [$(CD_2)_4O_2$] δ：53.30 (C-2)，128.99 (C-3)，137.38 (C-4)，26.68 (C-5)，51.40 (C-6)，45.70 (C-7)，166.06 (C-8)，51.40 (C-9)[16]。

槟榔碱盐酸盐： ($C_8H_{13}NO_2 \cdot HCl$) 为针状结晶，mp 251℃。

【附记】

1%溶液用于青光眼可降低眼压，但作用短暂，且对角膜有明显的刺激性[2]。

参 考 文 献

1. 徐国钧，何宏贤，徐珞珊，等. 中国药材学. 北京：中国医药科技出版社，1996：1314~1316
2. Chang BE, Liao MH, Kuo MY, *et al*. Developmental toxicity of arecoline, the major alkaloid in betel nuts, in zebrafish embryos. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.*, 2004, 70 (1): 28~36
3. Goodman LS. *et al*. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 3ed., 1965: 471
4. 冯兰洲. 用南瓜子与槟榔合并治疗绦虫之研究. 中华医学杂志，1956，42 (2)：138~147
5. Lazarev GM, Enkeev EM, Kazanskii GI. Testing of fenasal and arecoline in cestodiasis of dogs. *Nauchn. Tr. - Kalmytskii Nauchno - Issled. Inst. Myasn. Skotovod*, 1973, 2: 131~133
6. Stepanyan SG, Agaronyan AM, Chubaryan FA, *et al*. New method for the dehelminthization of dogs with small doses of arecoline. *IZV. S-kh. Navk*, 1977, 20 (4): 85~90
7. 李桂玲，冯青，杨盈，等. 槟榔果中灭钉螺增效成分的研究. 中国中药杂志，2000，25 (3)：160~162
8. 冯青，李桂玲，杨盈，等. 槟榔灭钉螺增效成分的研究. 中药材，1999，22 (11)：572~574
9. 邓静萍，夏涛，王宏翔. 氢溴酸槟榔碱对钉螺足平滑肌收缩活动的影响. 医药导报，2001，20 (5)：287~288
10. Ahsana A, Shagufta K. Behavioral and biochemical studies of dichloromethane fraction from the *Areca catechu* Nut. *Pharmacol. Biochem. Beha.*, 2000, 65 (1): 1~6
11. Nieschulz O. Pharmacology of the active substance of betel I. Central effects of arecoline. *Arzneim - Forsch.*, 1967, 17 (10): 1292~1297
12. Nieschulz O, Schmersahl P. Pharmacology of the active substance of betel II. Conversion of arecoline to arecaidine. *Arzneim - Forsch.*, 1968, 18 (2): 222~225
13. Siris M, Kumari HL, Jayaram HN. Peripheral and central actions of areca catechu. *CNS (Cent. Nerv. Syst.) Drugs. Symp.*, 1966, 249~269
14. Traskvnova NY, Vishnevetskaya TP. Pharmacological stimulation of thrambocytopoiesis. *Tr. Leningr. Sanit.*

– *Gig. Med. Inst.*, 1975, 108: 39 ~ 43

15. Jeanette MS, Grasselli G. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. Ⅱ. 2ed., Vol. Ⅲ. Cleveland: CRC Press, 1975: 185

16. Srinivasan PR, Lichter RL. ^{13}C NMR spectral studies of arecoline, hordenine, strychnine and brucine. *Organic Magnetic Resonance*, 1976, 8: 198 ~ 201

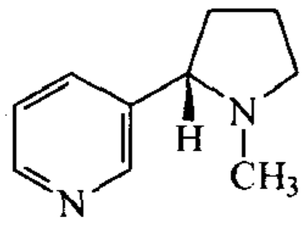
烟　　碱

【化学名】（*S*）－3－（1－Methyl－2－pyrrolidinyl）－pyridine

【英文名】Nicotine

【异名】菸碱，尼古丁

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{10}H_{14}N_2$，162

【来源】

1．叙利亚马利筋 *Asclepias syriaca* 的地上部分[1]

2．木贼科植物问荆 *Equisetum arvense* 的地上部分[1]

3．菊科植物醴肠 *Eclipta prostrata* L. 的全草[1]

4．黄花烟草 *Nicotiana rustica* L. 的叶[2]

5．茄科植物烟草 *N. tabacum* L. 的叶[2]

6．垂穗石松 *Phalhinhaea cernnum*（L.）A. Franco et Vasc.（= *Lycopodium cernnum* L.）的全草[3]

7．苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 的种子[4]

【ADME/Tox.】

1．吸收

按 17.2mg·kg^{-1}剂量每天给予小鼠烟碱，血浆稳态浓度为 34.4ng·mL^{-1}，占给予剂量的 6%[5]。

烟碱（6 或 15mg）胶囊置于回肠前二天，检查志愿受试者给药 36 h 内血清烟碱和可替宁的浓度。置药后 4h，血浆开始出现烟碱，相当于向盲肠转运时间。烟碱在给药 7h 出现峰值，C_{max}分别为 2.2ng·mL^{-1}和 5ng·mL^{-1}；可替宁在给药 9 ~ 10h 出现峰值，C_{max}分别为 37ng·mL^{-1}和 94.4ng·mL^{-1}。平均清除半衰期，烟碱为（4.3 ± 2.7）h，可替宁为（16.8 ± 7.5）h[6]。

2．分布

按 17.2mg·kg^{-1}剂量每天给予小鼠烟碱，在唾液腺、鼻上皮、子宫和肝脏中检出原形药物，血中和脑浓度很低[5]。

给大鼠皮下注射烟碱，给药后 5min ~ 18h 脑中出现代谢产物，4 h 时点最高，此时烟

碱开始下降。给药后 4 h 时在脑中检测到 *N* – 去甲基化代谢产物，其他代谢产物有可替宁（cotinine）、降烟碱（nornicotine）和降可替宁（norcotinine）以及四个微量、未鉴定的代谢产物[7]。腹腔给予大鼠［2′ – ^{14}C］（±）– 烟碱（0.8mg·kg^{-1}），烟碱及其代谢产物可替宁、降烟碱在脑中的半衰期分别为 52、333min 和 166min，可替宁、降烟碱和降可替宁在脑中出现峰值分别为 300、70nM 和 7nM。延续给予烟碱，可替宁在脑中蓄积。烟碱比可替宁更易于穿过血脑屏障[9]。

按 1mg·kg^{-1}（5μCi·kg^{-1}）剂量给雄性大鼠股静脉注射烟碱，给药后 5 ~ 10min，血浆和其他组织（肝脏、肾脏、心脏和脑）中的烟碱达到峰值；烟碱血浆浓度 t_{max}为2160pmol·mL^{-1}，半衰期为 20min；脑中半衰期为 50min，其他组织中半衰期为 20 ~ 25min。可替宁在血浆中聚集，30min 时约为 890 ~ 1000 pmol·mL^{-1}。当可替宁聚集在血浆中时，烟碱开始从肾脏清除。当烟碱浓度降低到其他器官水平时，可替宁仍保持恒定的血药浓度。提示烟碱从肾脏排泄，或烟碱不断地代谢为可替宁，使其在血浆中聚集，并长时间维持在一定浓度[10]。

3. 代谢

天然的烟碱为 *S*（–）– 烟碱，在人肝微粒体酶作用下烟碱的每个对映异构体皆能形成相应的 N_1 – 葡萄糖醛酸苷，其功能酶为同一个酶，其 K_m 分别为 0.11mM 和 0.23mM，V_{max}分别为 132pmol·min^{-1}·mg^{-1}蛋白质和 70pmol·min^{-1}·mg^{-1}蛋白质，提示该酶促反应具有立体选择性[11]（图 5 – 7）。

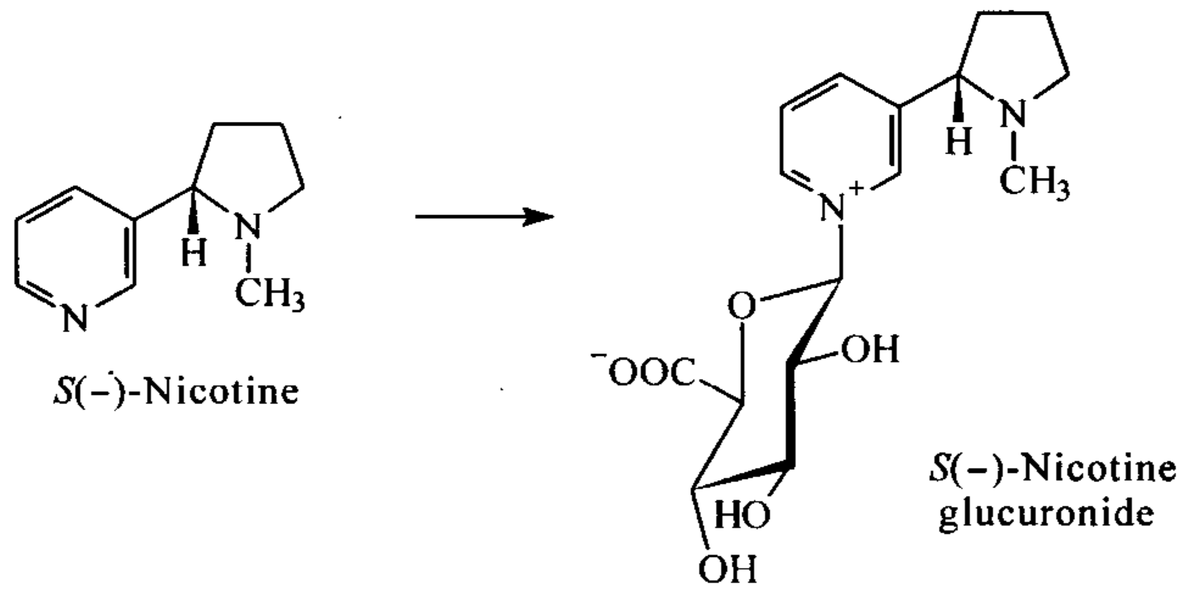


图 5 – 7　人肝脏微粒体代谢烟碱产生烟碱 – N_1 – 葡萄糖醛酸苷

烟碱在人体内的主要代谢产物为烟碱葡萄糖醛酸苷和反式 – 3′ – 羟基可替宁（*trans* – 3′ – hydroxycotinine）及可替宁（cotinine），为烟碱的主要代谢途径，（*S*）–（–）– 烟碱 – N^+ – 1 – β – 葡萄糖醛酸苷是主要代谢产物，并在尿液中排泄。在离体实验中，Triton X – 100 活化的绒肝脏微粒体在 UDPG 存在下可将烟碱转化为（*S*）–（–）– 烟碱 – N^+ – 1 – β – 葡萄糖醛酸苷，但来源于家兔、豚鼠和大鼠的肝脏微粒体不能发生这种转化[12]。人肝微粒体能进一步代谢反式 – 3′ – 羟基可替宁为反式 – 3′ – 羟基可替宁 *O* – 葡萄糖醛酸苷[13]。整体实验中，反式 – 3′ – 羟基可替宁以反式 – 3′ – 羟基可替宁 *O* – 葡萄糖醛酸苷的形式从尿液排出体外。离体实验中，反式 – 3′ – 羟基可替宁在有 UDP – 葡萄糖醛酸 *O* – 葡萄糖醛酸苷存在下被人肝微粒体 UDP – 葡萄糖醛酸转移酶 1A4（UDP – glucuronosyl-

transferase 1A4，UGT1A4）代谢，不但产生反式－3′－羟基可替宁 *O*－葡萄糖醛酸苷（trans－3′－hydroxycotinine *O*－glucuronide），而且能产生 *N*－葡萄糖醛酸苷（*N*－glucuronide），但在尿液中检测不到后者。UGT1A4 催化反式－3′－羟基可替宁转化为反式－3′－羟基可替宁 *O*－葡萄糖醛酸苷的 K_m =（10.0±0.8）mM，V_{max} =（85.8±3.8）pmol·min^{-1}·mg^{-1}；但主要的还是 UGT2B7（V_{max} = 1.1pmol·min^{-1}·mg^{-1}），UGT1A9（V_{max} = 0.3pmol·min^{-1}·mg^{-1}）也有催化作用[14]。

此外，烟碱在人体内还可代谢为 4－酮基－4－（3－吡啶基）丁酸［4－oxo－4－（3－pyridyl）butanoic acid］和 4－羟基－4－（3－吡啶基）丁酸［4－hydroxy－4－（3－pyridyl）butanoic acid］的对映异构体[15]。

现已将烟碱代谢率作为评价人肝微粒体 CYP2A6 活性的指标[16]。

给予大鼠 *S*－烟碱，在尿液中检出 5′－羟基可替宁－*N*－氧化物［5′－Hydroxycotinine－N－oxide，5－（3－pyridyl－*N*－oxide）－5－hydroxy－1－methyl－pyrrolidone－2］[17]。豚鼠和大鼠脑酶代谢烟碱产生可替宁[18]。

在呼吸道给药再循环灌注家兔肺模型，在灌注液中检出烟碱的代谢产物可替宁（33.7%）、3－羟基可替宁（10.4%），可替宁－1－*N*－氧化物（3.4%）和烟碱－1′－*N*－氧化物（14.4%）以及微量的降可替宁、降烟碱、3－吡啶基－4－酮基－*N*－甲基丁酰胺和原形药物烟碱[19]。

给雄性豚鼠腹腔注射 *R*－（+）－烟碱，在尿液中检出 *N*－甲基降烟碱离子化合物（*N*－Methylnornicotinium ion），而在相似条件下 *S*－（+）－烟碱不能被代谢为 *N*－甲基降烟碱离子化合物[20,21]。

用不同月龄（2、12 月和 18 月）小鼠肝脏匀浆液代谢烟碱，发现没有区别[22]。

4．排泄

上述烟碱代谢产物和原形药物基本上皆是从尿液排出体外的。

在正常吸烟者与非吸烟者，其代谢烟碱基本相同，但吸烟者的烟碱清除率比非吸烟者低，两者的可替宁清除率皆很低。两者在低剂量和高剂量的烟碱药代动力学基本类似，有剂量依赖性[23]。

5．药代动力学

经皮给药，烟碱的经皮清除率为 1351mL·min^{-1}，与静脉给药的一致；终末半衰期为 5.0 h[24]。在 10cm^2、按 75μg·cm^{-2}·h^{-1}给予志愿受试者烟碱 24h，连续 5 天，烟碱清除良好。3～5 天的预实验证明，在第 3 天达到稳态。第 1 天和第 5 天的药代动力学参数类似，平均 AUC_{0-24}分别为（271.7±50.7）ng·h^{-1}·mL^{-1}和（311.7±55.0）ng·h^{-1}·mL^{-1}，平均 C_{max}分别为（16.3±2.6）ng·mL^{-1}和（16.8±2.9）ng·mL^{-1}，中位（幅度）t_{max}分别为 12（9～24）h 和 12（0～24）h。从第 5 天和第 1 天的情况看，多次给药稍有或没有蓄积，*AUC* 与 C_{max}比率分别为（1.15±0.09）和（0.98±0.06）[25]。

按 0.1、0.5 或 1.0mg·kg^{-1}剂量单次动脉内给予大鼠烟碱，血浆烟碱和可替宁的 $t_{1/2\beta}$ 不依赖于给予剂量的高低；在 1.0mg·kg^{-1}剂量下，烟碱的 *AUC* 和清除率稍依赖于剂量的高低。注射给药后，肝脏代谢产物可替宁－*N*－氧化物和别羟基去甲基可替宁（allohy-

droxydemethylcotinine）持续最长，达 96 h；但可替宁仅在 48 h 内检测到。三个剂量下的烟碱的血浆半衰期幅度为 0.9～1.1h，总体清除率幅度为 2.9～3.9L·h^{-1}·kg^{-1}，表观分布体积幅度为 4.7～5.7L·kg^{-1}。可替宁、可替宁－*N*－氧化物和别羟基去甲基可替宁的尿液排泄平均半衰期幅度分别为 4.8～5.3 h、7.9～8.2 h 和 9.9～11.0 h[26]。

3′－羟基可替宁反式异构体是在吸烟者尿液中检测到的烟碱的主要代谢产物。分别静脉给予男性吸烟者烟碱、可替宁和 3′－羟基可替宁研究其药代动力学。在给予烟碱或可替宁后的 60 h 内，血浆中 3′－羟基可替宁比可替宁低，但尿中的排泄量与可替宁相似或高于可替宁。静脉给予 3′－羟基可替宁，半衰期 $t_{1/2\beta}$为 5.9（4.2～9.5）h、表观分布体积 V_d 为 0.87（0.51～1.14）L·kg^{-1}、总清除率 Cl_{tot}为 1.79（1.08～2.59）mL·min^{-1}·kg^{-1}、肾清除率 Cl_r 为 1.31（0.85～1.78）mL·min^{-1}·kg^{-1}、肾清除百分率 Cl_r/Cl_{tot}为 75.4±12.8（60.3～98.2）。高的肾清除百分率限制了 3′－羟基可替宁继续代谢。鼠伤寒沙门菌 *S. typhimurium*（TA 98）诱变实验证明 3′－羟基可替宁无致突变作用[27]。

按 5、10 和 20mg 剂量给非吸烟志愿受试者静脉注射和口服可替宁，药－时曲线符合多室模型，血浆和唾液皆有三个分离相，它们未显示剂量依赖性。平均总血浆清除率为 63.8mL·h^{-1}·kg^{-1}，平均肾清除率为 4.7mL·h^{-1}·kg^{-1}，即仅有给予剂量的 10%以原形药物形式从尿液中排出；分布体积为 1.1L·kg^{-1}，稍大于体重。血浆和唾液中的终末半衰期分别为 15.5 h 和 16.8 h。静脉和口服给药的动力学是线性的[28]。

在另外一组实验中，给非吸烟男性志愿受试者按 5、10、20 mg 剂量静脉注射可替宁，或按 10 mg 和 20 mg 剂量口服可替宁，静脉注射呈现非剂量依赖性半衰期，为 12.2 h；平均持续时间为 15.9 h、总清除率为 3.64L·h^{-1}、分布体积为 56.5 L。经肾清除为 0.46L·h^{-1}，接近给予剂量的 12.0%以原形药物形式从尿液排泄。口服给药（10 mg 和 20 mg）情况下，平均吸收时间为 1～3 h 之间，给药后 45min 达血药峰值，平均清除半衰期分别为 12.9 h 和 11.7 h。循环系统生物利用度在 10 mg 剂量下为 0.84～1.11，在 20 mg 剂量下为 0.97～1.03，平均尿液中回收率和肾清除率与静脉给药一致[29]。

在人种对烟碱和可替宁药代动力学影响的研究中，发现静脉灌输烟碱和可替宁，烟碱的清除和烟碱代谢为可替宁的清除在黑种人慢于白种人，可替宁在黑种人的体内代谢也明显慢于白种人。黑种人尿液中排泄的烟碱－*N*－葡萄糖醛酸苷和可替宁－*N*－葡萄糖醛酸苷比白种人排泄的少，但所排泄的 3′－羟基可替宁－*O*－葡萄糖醛酸苷在两者没有区别。烟碱在女性的分布体积比在男性的小，半衰期也短；可替宁在黑种人的分布体积比白种人小[30]。

6．毒性和/或不良反应

烟碱毒性很大，包括恶心、呕吐、神经错乱、颤搐、惊厥。还可使胆囊和肠排空。目前的观点认为：肺组织内的蛋白酶－抗蛋白酶系统的失衡对肺气肿的形成具有重要影响。蛋白酶主要由中性粒细胞和巨噬细胞（MΦ）产生，而吸烟者肺泡内 MΦ 明显增多，MΦ 释放的多种趋化因子可募集大量中性粒细胞，中性粒细胞释放的蛋白酶同样对肺泡壁有破坏作用。二者共同作用的结果，导致发生肺气肿[31]。

给大鼠灌胃烟碱的 LD_{50}为 50～60mg·kg^{-1}，人服 40mg 即致死。人抽烟时吸入本品，对身体有害[32]。

【生物活性】

1．原形药物及其代谢产物生物活性的比较

烟碱及其代谢产物可替宁改变血脑屏障的渗透性[33]，降烟碱有增强烟碱作用的活性[34]；烟碱和可替宁是人血管平滑肌细胞有丝分裂促进剂，分别在 $10^{-7}mol\cdot L^{-1}$和 $10^{-8}mol\cdot L^{-1}$血清浓度即有效。尽管在较低浓度，可替宁也有效，但很弱，而烟碱无效。在高浓度下，烟碱和可替宁对人血管平滑肌细胞有细胞毒性[35]。可替宁是 PAF 水解酶强力活化剂，因此，可替宁可能回起到增加 PAF 周转率的作用[36]。可替宁还可诱导脑中多巴胺释放[8]。

2．原形药物烟碱的生物活性

研究对心率和动脉压皆有影响，其作用与血清儿茶酚胺浓度密切相关，并可被 α－受体和 β－受体阻滞剂减弱，提示烟碱对心血管的急性影响是由交感神经激活介导的。研究可促进缺血心脏去甲肾上腺素的胞裂和非胞裂释放，其作用机理可能与缺血时烟碱胆碱受体数量增加或结合活性升高及其他受体（烟碱受体属于神经递质超家族，也包括 γ－氨基丁酸及 5－羟色胺受体 ）的活化等有关[37]。烟碱可促使白细胞与内皮细胞粘附以及内皮细胞表达细胞间粘附[38]。烟碱可诱发脑血管疾病的产生，其机制为烟碱具有增强白细胞介素－1β 诱导脑微血管内皮细胞表达粘附分子的作用[31]。

烟碱对中枢神经有保护作用，可降低帕金森病（parkinsondisease，PD）发病的危险性[39]。通过其受体介导引起 Ca^{2+} 内流入胞浆，促进某些作用于神经系统的细胞因子的合成[40]。可以通过增加纹状体神经营养因子表达来预防大鼠 PD 的发生[41]。可能通过抑制神经元型一氧化氮合酶（nNOS）的活性而对 1－甲基－4－苯基－1，2，3，6－四氢吡啶（MPTP）的神经毒性具有保护作用[42]。烟碱具有提高认知功能的作用，可导致海马神经细胞内 Ca^{2+} 增加而诱导或异化长时程增强效应，其分子机制是烟碱的急性刺激能使 β_1－AR 肾上腺素能受体基因转录和蛋白表达上调，其变化规律提示不仅调控 β_1－肾上腺素能受体基因转录，同时也对 β_1－肾上腺素能受体基因转录后进行调控，最终导致 β_1－肾上腺素能受体蛋白水平升高[43]。

此外，烟碱有杀虫作用，对家蝇有很强的杀灭作用[44]。烟碱还可改变牙周膜成纤维细胞 PDLFs 的形态和结构，抑制细胞的胶原合成，改变细胞的支架结构，从而改变细胞的黏附和增殖，提示烟草在牙周病的发病中有重要作用[45]。烟碱还可抑制牙乳头间充质细胞碱性磷酸酶的活性，可能对牙乳头间充质细胞的分化和矿化产生影响，进一步影响牙齿发育[46]。按 $5mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$剂量给予雄性小鼠烟碱二天，显示有抗生育作用，可损伤精细胞[47]。

【分析方法】

1．GC－MS 法检测血浆和血清中烟碱及其代谢产物[48]

仪器：GC－MS 联用仪，离子阱检测器。

样品分析：血浆或血清样品经液－液或固相萃取，直接进行分析烟碱和可替宁。方法的线性范围达 $1000\mu g\cdot L^{-1}$；液－液萃取的定量线分别为 $10\mu g\cdot L^{-1}$和 $5\mu g\cdot L^{-1}$；固相萃取的定量线皆为 $1\mu g\cdot L^{-1}$。

2．反相离子对高效液相色谱法尿液中烟碱和可替宁[49]

仪器：高效液相色谱仪。

色谱条件：流动相为醋酸缓冲液（含有 0.03M 醋酸钠和 0.1M 醋酸，pH 3.1）－乙腈［78:22%（v/v）］，含有 0.02 M 辛烷磺酸钠作为离子对试剂；用三乙胺调 pH 3.6。Test－1 柱（修饰硅胶）固相萃取柱。

系统适用性分析：线性范围为 0.5～10μg·mL^{-1}，烟碱相关系数为 0.998，平均回收率为 85%，检测线为 5ng·mL^{-1}，日内和日间 *CV* 分别为 <4 和 <9；可替宁为 0.999；平均回收率为 88%，检测线为 2ng·mL^{-1}，日内和日间 *CV* 皆为 7%；

3．HPLC 法测定烟碱的 *N*－化物代谢产物[50]

仪器：高效液相色谱仪。

色谱条件：氨基键合色谱柱，流动相为异丙醇－水。

样品分析：从组织匀浆中以十二烷基磺酸钠作为离子对溶剂提取烟碱－1′－*N*－化物，用 C_{18}柱进行固相萃取。烟碱－1′－*N*－化物从生物样品中的回收率为 64%～76%。

【化学结构谱学数据】

烟碱：无色至苍黄色油状液体，bp 247℃/745 mmHg，123～125℃/17mmHg；$[\alpha]_D^{20}$－169°[51]。UVλ_{max}^{MeOH}nm（logϵ）：262（2951）[51]；EI－MS：*m/z* 162 $[M]^+$（100.0），161 $[M-1]^+$（81.71），133（95.77），118（18.97），117（11.9），84（100.0），41（25.14）[2]。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：8.54（2H，m，H－2，H－6），7.75（1H，dt，*J* = 7.9，1.9Hz，H－4），7.28（1H，dd，*J* = 7.9，4.8Hz，H－5），3.31（1H，dt，*J* = 17.6，8.8Hz，H_α－5′），3.15（1H，t，*J* = 8.8Hz，H－2′），2.36（1H，dd，*J* = 17.6，9.1Hz，H_β－5′），2.22（1H，m，H_α－3′），2.20（3H，s，*N*－Me），2.00（1H，m，H_α－4′），1.84（2H，m，H_β－3′，H_β－4′）；^{13}C－NMR（$CDCl_3$）δ：149.5（C－2），148.5（C－6），138.1（C－3），135.0（C－4），123.7（C－5），69.0（C－2′），56.9（C－5′），40.2（C－1′），34.9（C－3′），22.5（C－4′）[2]。

【附记】

外用治疗慢性皮肤病如疥癣等；40%烟碱盐酸盐用作驱虫剂。

参 考 文 献

1．孙文基，绳金房．天然活性成分简明手册．北京：中国医药科技出版社，1998：411

2．《全国中草药汇编》编写组编．全国中草药汇编（第二版，上册）．北京：人民卫生出版社，1996：477

3．《全国中草药汇编》编写组编．全国中草药汇编（第二版，上册）．北京：人民卫生出版社，1996：471

4．张兰珍，李家实，皮特·豪佛顿，等．苦豆子种子生物碱成分研究．中国中药杂志，1997，22（12）：740～704

5．Rowell PP，Hurst HE，Marlowe C，*et al*．Oral administration of nicotine：its uptake and distribution after chronic administration to mice．*J．Pharmacol．Methods*．，1983，9（4）：249～261

6．Green JT，Evans BK，Rhodes J，*et al*．An oral formulation of nicotine for release and absorption in the colon：its development and pharmacokinetics．*Br．J．Clin．Pharmacol*．，1999，48（4）：485～493

7．Crooks PA，Li M，Dwoskin LP．Metabolites of nicotine in rat brain after peripheral nicotine administration．Cotinine，nornicotine，and norcotinine．*Drug Metab．Dispos*．，1997，25（1）：47～54

8. Ghosheh O, Dwoskin LP, Li WK, *et al*. Residence times and half – lives of nicotine metabolites in rat brain after acute peripheral administration of [2′ – (14) C] nicotine. *Drug Metab*. *Dispos*., 1999, 27 (12): 1448 ~ 1455
9. Riah O, Courriere P, Dousset JC, *et al*. Nicotine is more efficient than cotinine at passing the blood – brain barrier in rats. *Cell Mol*. *Neurobiol*., 1998, 18 (3): 311 ~ 318
10. Sastry BV, Chance MB, Singh G, *et al*. Distribution and retention of nicotine and its metabolite, cotinine, in the rat as a function of time. *Pharmacology*, 1995, 50 (2): 128 ~ 136
11. Ghosheh O, Vashishtha SC, Hawes EM. Formation of the quaternary ammonium – linked glucuronide of nicotine in human liver microsomes: identification and stereoselectivity in the kinetics. *Drug Metab*. *Dispos*., 2001, 29 (12): 1525 ~ 1528
12. Tsai MC, Gorrod JW. Evidence for the biosynthesis of A glucuronide conjugate of (S) – (–) – nicotine, but not (S) – (–) – cotinine or (+/–) – trans – 3′ – hydroxycotinine by marmoset hepatic microsomes. *Drug Metabol*. *Drug Interact*., 1999, 15 (4): 223 ~ 237
13. Kuehl GE, Murphy SE. *N* – glucuronidation of trans – 3′ – hydroxycotinine by human liver microsomes. *Chem*. *Res*. *Toxicol*., 2003, 16 (12): 1502 ~ 1506
14. Yamanaka H, Nakajima M, Katoh M, *et al*. Trans – 3′ – hydroxycotinine *O* – and *N* – glucuronidations in human liver microsomes. *Drug Metab*. *Dispos*., 2005, 33 (1): 23 ~ 30
15. Hecht SS, Hatsukami DK, Bonilla LE, *et al*. Quantitation of 4 – oxo – 4 – (3 – pyridyl) butanoic acid and enantiomers of 4 – hydroxy – 4 – (3 – pyridyl) butanoic acid in human urine: A substantial pathway of nicotine metabolism. *Chem*. *Res*. *Toxicol*., 1999, 12 (2): 172 ~ 179
16. Dempsey D, Tutka P, Jacob P 3rd, *et al*. Nicotine metabolite ratio as an index of cytochrome P450 2A6 metabolic activity. *Clin*. *Pharmacol*. *Ther*., 2004, 76 (1): 64 ~ 72
17. Schepers G, Demetriou D, Stabbert R, *et al*. 5′ – hydroxycotinine – *N* – oxide, a new nicotine metabolite isolated from rat urine. *Xenobiotica*, 1999, 29 (8): 793 ~ 801
18. Jacob P 3rd, Ulgen M, Gorrod JW. Metabolism of (–) – (S) – nicotine by guinea pig and rat brain: identification of cotinine. *Eur*. *J*. *Drug Metab*. *Pharmacokinet*., 1997, 22 (4): 391 ~ 394
19. Aislaitner G, Bello A, Tan SC, *et al*. Metabolism of (–) – (S) – nicotine in the isolated perfused rabbit lung. *Eur*. *J*. *Drug Metab*. *Pharmacokinet*., 1997, 22 (4): 395 ~ 402
20. Sato M, Crooks PA. *N* – Methylnornicotinium ion, a new in vivo metabolite of *R* – (+) – nicotine. *Drug Metab*. *Dispos*., 1985, 13 (3): 348 ~ 353
21. Cundy KC, Sato M, Crooks PA. Stereospecific in vivo *N* – methylation of nicotine in the guinea pig. *Drug Metab*. *Dispos*., 1985, 13 (2): 175 ~ 185
22. Slanina P, Stalhandske T. In vitro metabolism of nicotine in liver of ageing mice. *Arch*. *Int*. *Pharmacodyn*. *Ther*., 1977, 226 (2): 258 ~ 262
23. Benowitz NL, Jacob P 3rd. Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. *Clin*. *Pharmacol*. *Ther*., 1993, 53 (3): 316 ~ 323
24. Kochak GM, Sun JX, Choi RL, *et al*. Pharmacokinetic disposition of multiple – dose transdermal nicotine in healthy adult smokers. *Pharm*. *Res*., 1992, 9 (11): 1451 ~ 1455
25. Ross HD, Chan KK, Piraino AJ, *et al*. Pharmacokinetics of multiple daily transdermal doses of nicotine in healthy smokers. *Pharm*. *Res*., 1991, 8 (3): 385 ~ 388
26. Kyerematen GA, Taylor LH, deBethizy JD, *et al*. Pharmacokinetics of nicotine and 12 metabolites in the rat. Application of a new radiometric high performance liquid chromatography assay. *Drug Metab*. *Dispos*., 1988, 16

(1): 125 ~ 129

27. Scherer G, Jarczyk L, Heller WD, *et al*. Pharmacokinetics of nicotine, cotinine, and 3′ – hydroxycotinine in cigarette smokers. *Klin. Wochenschr*., 1988, 66 Suppl 11: 5 ~ 11
28. Curvall M, Elwin CE, Kazemi – Vala E, *et al*. The pharmacokinetics of cotinine in plasma and saliva from non – smoking healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol*., 1990. 38 (3): 281 ~ 287
29. De Schepper PJ, Van Hecken A, Daenens P, *et al*. Kinetics of cotinine after oral and intravenous administration to man. *Eur. J. Clin. Pharmacol*., 1987, 31 (5): 583 ~ 588
30. Benowitz NL, Perez – Stable EJ, Fong I, *et al*. Ethnic differences in *N* – glucuronidation of nicotine and cotinine. *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 1999, 291 (3): 1196 ~ 1203
31. 徐江平，杨雪梅. 烟碱对白细胞介素 – 1β 诱导的培养牛脑微血管内皮细胞表达 α – vβ – 3 整合素的增强作用. 第一军医大学学报，2001，21 (4)：266 ~ 269
32. Hemsworth BN, Wardhaugh AA. Antifertility actiojn of nicotine in the male mouse. *IRCS Med Sci*, 1976, 4 (11): 519
33. Abbruscato TJ, Lopez SP, Mark KS, *et al*. Nicotine and cotinine modulate cerebral microvascular permeability and protein expression of ZO – 1 through nicotinic acetylcholine receptors expressed on brain endothelial cells. *J. Pharm. Sci*., 2002, 91 (12): 2525 ~ 2538
34. Bardo MT, Green TA, Crooks PA, *et al*. Nornicotine is self – administered intravenously by rats. Psychopharmacology (Berl), 1999, 146 (3): 290 ~ 296
35. Carty CS, Huribal M, Marsan BU, *et al*. Nicotine and its metabolite cotinine are mitogenic for human vascular smooth muscle cells. *J. Vasc. Surg*., 1997, 25 (4): 682 ~ 688
36. Sastry BV, Chance MB, Singh G, *et al*. Distribution and retention of nicotine and its metabolite, cotinine, in the rat as a function of time. *Pharmacology*, 1995, 50 (2): 128 ~ 136
37. 丁家望，杨俊，王兴祥，等. 尼古丁对缺血心脏去甲肾上腺素释放的影响. 中华心血管病杂志，2003，31 (1)：61 ~ 64
38. 周卫辉，陈祥银，余丽君，等. 尼古丁对中性粒细胞活化及细胞间粘附分子基因表达的影响. 中国病理生理杂志，2000，16 (9)：779 ~ 782
39. 傅守廷，吉田. 烟碱对大鼠纹状体儿茶酚胺及吲哚胺含量的影响. 沈阳药科大学学报，1994，11 (3)：186 ~ 189
40. 王捷，陈汝筑. 烟碱在中枢神经系统中的保护作用研究进展. 国外医学药学分册，2000，27 (4)：224 ~ 227
41. 朱晓临，童萼塘，孙圣刚. 尼古丁对帕金森病大鼠纹状体多巴胺及黑质自由基含量的影响. 脑与神经疾病杂志，2002，10 (3)：154 ~ 156
42. 陈涛，唐北沙，单桂珍，等. 尼古丁对 MPTP – PD 小鼠纹状体 NOS 活性的影响. 中国神经科学杂志，2002，18 (2)：547 ~ 550
43. 王勇，朱小南，余剑平，等. 烟碱对大鼠海马脑片 β_1 – 肾上腺素能受体的影响. 中山大学学报（医学科学版），2003，242：136 ~ 170
44. Ghizdavu J, Ghizdavu L. The range of resistance of a romanian stock of *Musca domestica* L. against insecticides. *Rev. Roum. Biol, Ser. Biol. Anim*., 1976, 21 (1): 69 ~ 72
45. 徐燕，蒋勇，李颂，等. 烟草对牙周成纤维细胞影响的实验观察. 中华口腔医学杂志，2003，38 (5)：367 ~ 370
46. 王小竞，文玲英，杨富生，等. 尼古丁对牙乳头间充质细胞碱性磷口酸酶活性的影响. 实用口腔医学杂志，2001，17 (4)：304 ~ 306

47. 王昌惠，刘忠令，李强，等. 尼古丁对小鼠巨噬细胞凋亡的影响. 第二军医大学学报，1999，20（12）：974～977

48. Cognard E，Staub C. Determination of nicotine and its major metabolite cotinine in plasma or serum by gas chromatography – mass spectrometry using ion – trap detection. *Clin. Chem. Lab. Med.*，2003，41（12）：1599～1607

49. Doctor PB，Gokani VN，Kulkarni PK，*et al*. Determination of nicotine and cotinine in tobacco harvesters' urine by solid – phase extraction and liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*，2004，802（2）：323～328

50. Thompson JA，Norris KJ，Petersen DR. Isolation and analysis of *N* – oxide metabolites of tertiary amines：quantitation of nicotine – 1′ – *N* – oxide formation in mice. *J. Chromatogr.*，1985，341（2）：349～359

51. Graselli JG，Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed.，Cleveland：CRC Press，1975：521

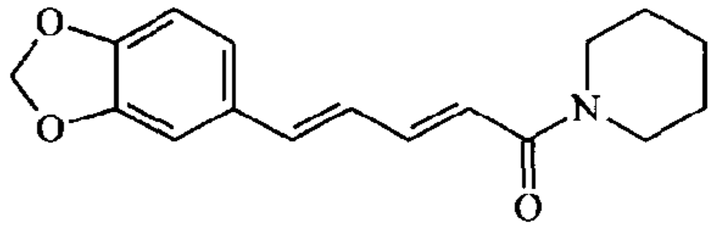
胡 椒 碱

【化学名】1 – [5 – (1,3 – Benzodioxol – 5 – yl) – 1 – oxo – 2,4 – pentadienyl]piperidine

【英文名】Piperine

【异名】1 – Piperoylpiperidine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{19}NO_3$，285

【来源】

1. 印度玉蕊 *Careya arborea* Roxb. 的茎皮[1]

2. 假荜茇 *Piper chaba* Hunter［= *P. retrofractum* Vahl = *P. officinarum*（Miq.）C. DC.］的果实[2]

3. 几内亚胡椒 *P. guianiense* Schum et Thonn. 的果实和根[3]

4. 荜茇 *P. longum* L.（= *Chavica roxburghii* Miq.）的茎[4]

5. 粗梗胡椒 *P. macropodum* C. DC 的藤茎[5]

6. 胡椒 *P. nigrum* L. 的果实[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给雄性大鼠按 30mg（170mg·kg^{-1}）剂量灌胃或按 15mg（85mg·kg^{-1}）剂量腹腔注射胡椒碱，约有给予剂量的 97%被吸收。腹腔注射和灌胃后 0.5～6h，肝脏中的胡椒碱仅是给予剂量的 1%～2.5%和 0.1%～0.25%[7]。

2. 分布

给予大鼠胡椒碱后 6h，胃和小肠胡椒碱的浓度最高；至 30min～24h，血清、肾和脾

仅能检出微量（小于0.15%）的原形药物[7]。

3. 代谢

将大鼠肠外翻后与0.2～1g的胡椒碱温孵培养，约有47%～64%的胡椒碱出现在黏膜侧，也存在于浆膜液和肠组织。因此，离体实验中，胡椒碱在吸收过程中没有被代谢转化。胡椒碱在大鼠体内断裂亚甲二氧基，形成葡萄糖醛酸苷和硫酸酯等共价结合物以及游离的酚性化合物[7]。

给大鼠按170mg·kg^{-1}剂量灌胃胡椒碱，在体内可代谢为胡椒基酸（piperonylic acid）、胡椒醇（piperonyl alcohol）、胡椒醛（piperonal）和香草酸（vanillic acid）；在胆汁中检出胡椒酸（piperic acid）[8]。在大鼠尿液和血浆中也检出一个新的代谢产物5－（3，4－亚甲二氧苯基）－2*E*，4*E*－戊二烯酸－*N*－（3－基丙酸）－酰胺［5－（3，4－methylenedioxy phenyl）－2*E*，4*E*－pentadienoic acid－*N*－（3－yl propionic acid）－amide］，在粪便中没有发现这个代谢产物[9]。

4. 排泄

给雄性大鼠按30mg（170mg·kg^{-1}）剂量灌胃或按15mg（85mg·kg^{-1}）剂量腹腔注射胡椒碱，约3%原形胡椒碱从粪便排泄，在尿液中没有检出游离的胡椒碱。胡椒碱主要以葡萄糖醛酸苷和硫酸酯共价结合物以及游离的酚性化合物的形式排出体外[7]。胡椒基酸、胡椒醇、胡椒醛、香草酸[8]、5－（3，4－亚甲二氧苯基）－2*E*，4*E*－戊二烯酸－*N*－（3－基丙酸）－酰胺[9]等主要通过肾脏排泄。胡椒酸可通过胆汁排泄[8]。

5. 药代动力学

胡椒碱在家兔血清和大鼠组织中的分布呈二室开放模型[10]。

6. 毒性和/或不良反应

给成龄雄性SD系大鼠按100mg·kg^{-1}剂量灌胃胡椒碱24 h后，肝脏微粒体细胞色素P_{450}、细胞色素b_5、NADPH－细胞色素c还原酶、氨基吡啶－*N*－脱甲基化酶和苯胺羟化酶活性增加。但按10mg·kg^{-1}剂量*i.p.*胡椒碱，对这些酶没有作用。灌胃剂量增加到800mg·kg^{-1}或*i.p.*剂量增加到100mg·kg^{-1}，对肝脏微粒体细胞色素P_{450}、氨基吡啶－*N*－脱甲基化酶和苯胺羟化酶活性呈现明显的抑制作用。提示胡椒碱不是肝毒药物。

胡椒碱无致突变作用[11]，与亚硝酸盐类化合物能够形成致突变性物质[12,13]，甘露糖基化脂质体胡椒碱的肝毒性弱于游离态胡椒碱[14]。

急性毒性试验[15]：对成龄雄性小鼠一次性*i.v.*、*i.p.*、*s.c.*、*i.g.*和*i.m.*给予胡椒碱的LD_{50}分别为15.1、43、200、330、400mg·kg^{-1}体重。对成龄雌性小鼠*i.p.*胡椒碱的LD_{50}为60mg·kg^{-1}体重。对刚断奶雄性小鼠*i.p.*胡椒碱的LD_{50}为132mg·kg^{-1}体重。对成龄雌性大鼠*i.p.*胡椒碱的LD_{50}为33.5mg·kg^{-1}体重，而*i.g.*给药的LD_{50}增加到514mg·kg^{-1}体重。致死剂量下呼吸麻痹，3～17min死亡。

亚急性毒性试验[15]：给予大鼠胡椒碱1～3天死亡。病理组织学所见：严重的出血性坏死，胃肠道、膀胱和肾上腺肿胀。死亡动物的器官多数发生功能障碍。

【生物活性】

1. 抗炎活性

胡椒碱对角叉菜胶诱发的足肿胀、棉球性和巴豆油性肉芽肿有抑制作用。对渗出变化

在急性和慢性模型都无效[16]。

实验前 5h 按剂量 25、50、100mg·kg^{-1}剂量灌胃胡椒碱，对应激、吲哚美辛、盐酸和幽门结扎造成的实验性胃溃疡大鼠或小鼠能抑制其胃黏膜损伤。在此剂量下对应激性胃黏膜损伤的抑制率分别为 16.9%、36.0%和 48.3%[17]。

2. 抗氧化作用

分别按 5、10mg·kg^{-1}体重 剂量给大鼠灌胃胡椒碱 30 天，睾丸总脂质含量降低（主要是由于总磷脂浓度减少）。高剂量组睾丸总磷脂降低。相反，总胆固醇和胆固醇酯明显增加并相伴游离胆固醇降低。在高剂量组总甘油酯甘油和三酰基甘油明显增加并伴二酰基甘油降低；脂肪生成酶苹果酸酯脱氢酶（MDH）、苹果酸脱氢酶（MDH）、异柠檬酸脱氢酶（ICDH）明显受抑。在低剂量组仅 MDH 和 ME 的活性受抑[18]。胡椒碱可抑制肝脏脂质过氧化作用[19]。

在雄性大鼠肠腔模型中，胡椒碱对 7，12－二甲基苯并蒽和二甲基氨代甲基偶氮苯等化学致癌物引起的氧化性损伤有抑制 TBA－RS 形成的作用，GSH 升高，γ－GT 和 Na^+－K^+－ATPase 活性得到恢复。因此，胡椒碱对这些致癌物所致大鼠肠氧化性损伤有保护作用[20]。胡椒碱能有效地抑制 TBARS 形成，降低低密度脂蛋白（LDL）的相对电泳淌度（REM），抑制作用发生在 LDL 氧化的起始期[21]。在体外试验中，胡椒碱对不同自由基有直接的捕捉活性。胡椒碱对多不饱和脂肪酸（PUFA）的氧化有抑制作用[22,23]。在小鼠离体和整体试验中，胡椒碱通过降低脂质过氧化、GPT 和 AP 酶性漏出，保护 GSH 和总巯基化合物耗竭而对叔丁基氢过氧化物和 CCl_4 引起的肝损伤有保护作用[24]。

用糖尿病作为氧化损伤模型，连续腹腔注射（10mg·kg^{-1}·天$^{-1}$）14 天，仅部分地对抗糖尿病性氧化应激[25]。

胡椒碱能够促进大鼠后肢对氧的摄取，作用于类辣椒素受体[26]。也有研究报道胡椒碱能增高 TBA－RS 而增加脂质过氧化产生毒性，但对共轭二烯没有影响；谷胱甘肽明显升高，对蛋白质巯基和谷胱甘肽还原活性没有影响。细胞内 GSH 聚集合成转运是产生毒性的原因[27]。胡椒碱对黄嘌呤氧化酶系的超氧阴离子没有捕捉活性[28]。

3. 对消化系统的影响

按 8 和 32mg·kg^{-1}剂量给小鼠灌胃胡椒碱，对蓖麻油、$MgSO_4$ 和花生四烯酸所致的腹泻具有拮抗作用。通过对前列腺素抑制作用而抑制蓖麻油引起肠淤血[28]。按 2.5～20mg·kg^{-1}剂量给小鼠腹腔注射胡椒碱，对蓖麻油刺激的小肠液体聚集有明显作用，呈量效关系。胡椒碱降低蓖麻油刺激的小鼠小肠液体分泌与辣椒素敏感性神经有关，与 capsazepine 敏感性香草受体无关[29,30]。

给大鼠（1mg·kg^{-1}）和小鼠（1.3mg·kg^{-1}）灌胃胡椒碱，对固型物排出和胃肠传送具有明显的抑制作用，呈现量效和时效关系。但在同样剂量下，对液体物质排出没有明显影响。胡椒碱对胃肠传送抑制作用不依赖于胃酸和胃蛋白酶的分泌[31]。

4. 对神经、心血管和内分泌系统的作用

胡椒碱对培养的脑细胞具有选择性细胞毒性作用，能够明显引起海马神经损伤，但对星形胶质细胞损伤较弱。其对海马神经损伤的机制与细胞膜可渗透性自由基捕捉有关。D－α－生育酚能保护胡椒碱的这一毒性作用，然而细胞膜非渗透性药物（超氧化物歧化

酶和过氧化氢酶）不能抵抗其毒性作用。脂氧化酶抑制剂降二氢愈创木脂酸可减轻胡椒碱的毒性。因此，胡椒碱的神经毒性可能与脂质过氧化、自由基生成和至少部分地与花生四烯酸－脂氧化酶途径有关[32]。

在高密度细胞培养条件下，胡椒碱对从胚胎大鼠脑不同区域获得的原代培养神经生存期有明显影响。非神经细胞对胡椒碱引起的发育神经毒性有微小作用[33]。胡椒碱对发育神经能够抑制轴索伸长[34]。胡椒碱致小脑粒神经死亡是通过不同机制造成的，可能与细胞非凋亡机制有关，也可能与细胞膜脂质过氧化和/或自由基生成有关[35]。

胡椒碱非常有效地刺激大鼠脑内 5－HT 的合成。因此，胡椒碱也影响中枢 5－羟色胺能系统[36]。对甲状腺机能正常的雄性成龄小鼠，胡椒碱能够影响甲状腺功能。每天按 2.50mg·kg^{-1}剂量灌胃胡椒碱、共 15 天，血清中甲状腺激素、T_4 和 T_3、以及葡萄糖浓度皆降低，肝脏 5′D 酶和 G－6－Pase 活性也降低。高剂量的胡椒碱能够抑制甲状腺功能[37]。

对大鼠离体自发性搏动右心房和电刺激左心房，胡椒碱通过从非肾上腺素能非胆碱能神经释放降钙素基因相关肽（CGRP）引起阳性变时性和变力性反应[38]，使心内非肾上腺能非胆碱能神经释放内源性 CGRP，释放的 CGRP 产生阳性变时性和变力性作用[39]。

胡椒碱有明显的中枢和末梢镇静活性。按剂量 10，20，30mg·kg^{-1}体重灌胃给药，胡椒碱对醋酸诱导的小鼠扭斜的抑制率分别为 41（$P<0.01$）、45（$P<0.01$）和 53%（$P<0.001$）；按剂量 20、30mg·kg^{-1}体重灌胃给药，延长摇尾时间 31.8（$P<0.05$）和 52.4%（$P<0.01$）[1]。

5．抗惊厥活性

胡椒碱对小鼠脑室内注射阈量的 kainate 引起的惊厥有明显的抵抗作用，但对 *L*－谷氨酸、*N*－甲基－D－天门冬氨酸盐和胍基琥珀酸盐引起的惊厥有微弱的抑制作用或无作用。在小鼠脑室内注射阈量的 kainate 诱导的结肠惊厥前 1h 腹腔注射胡椒碱，抵抗惊厥的 ED_{50} 是 46（25～86）mg·kg^{-1}[40]。按 60mg·kg^{-1}剂量给 E1 小鼠腹腔注射胡椒碱可完全拮抗其惊厥，ED_{50}为 21.1mg·kg^{-1}。注射 1h 后，大脑皮层 5－HT 明显增高，海马多巴胺含量也增加，但这些部位的去甲肾上腺素都较低[41]。胡椒碱能够增强戊巴比妥所致大鼠睡眠时间延长，呈量效关系，血液和脑均含有高水平的戊巴比妥。但不能改变巴比妥钠所致大鼠睡眠时间。此证明胡椒碱可能是抑制了肝脏微粒体酶系统，从而延长了戊巴比妥所致大鼠睡眠时间[42]。

6．抗生育作用

分别按 5mg·kg^{-1}和 10mg·kg^{-1}体重剂量给成熟雄性大鼠灌胃胡椒碱 30 天，仅 10mg·kg^{-1}体重剂量组引起睾丸和性器官重量下降[43]。胡椒碱能引起仓鼠顶体精子反应性下降，继后使精子生育能力降低[44]。胡椒碱能有效地抑制妊娠小鼠植入，致使流产或延迟分娩[45]。胡椒碱对 Swiss 小白鼠也产生生殖毒性[46]。也有报道胡椒碱能够提高仓鼠的生育能力[47]。

7．抗病原虫活性

胡椒碱也是一种杀幼虫剂[48]，对体前鞭毛杜诺凡利什曼原虫（*Leishmania donovani* promastigotes）有杀灭作用[49]，对大鼠实验性盲肠阿米巴病有效[50]。

8．对肿瘤的影响

用 C57BL/6 小鼠研究了胡椒碱对 B16F－10 黑色素瘤细胞肺转移的抑制作用，证明胡椒碱具有抗转移作用[51]。

按 100mg·kg^{-1}体重剂量给 Swiss 小鼠灌胃胡椒碱，能有效地抑制 B［a］P（benzo［a］pyrene）启动的肺癌发生[52]。其他的研究证明，用非毒性剂量（1～20μM）胡椒碱加 10μM B［a］P 或给予 10μM B［a］P 前用胡椒碱预处理 30min 或 2h，B［a］P 毒性明显增加。其机制是由于 GST 和 UDP－GTase 活性降低和 B［a］P－DNA 共价交联物形成增多所致[53]。

胡椒碱不能抑制黄樟醚（safrole）、单宁酸或甲基胆蒽（MCA）所致小鼠癌症的发生[54]。

9．对黄曲霉素（AFB_1）影响

胡椒碱在体外能明显抑制肝脏微粒体催化^{3}H－黄曲霉素 B_1（^{3}H－AFB_1）结合到小牛胸腺 DNA 上，呈量效关系。用胡椒碱预处理大鼠，发现^{3}H－AFB_1 在血浆和组织中聚集。但在整体试验，发现胡椒碱没有影响肝脏^{3}H－AFB_1－DNA 的结合，有使^{3}H－AFB_1 与小牛胸腺 DNA 结合的倾向。此可能是由于胡椒碱对肝脏胞液谷胱甘肽－*S*－转移酶［glutathione（GSH）*S*－transferase］没有作用的结果[55]。在大鼠肝细胞 H4IIEC3/G－（H4IIE），胡椒碱在 100mM 浓度对其无毒性，可抑制 AFB_1 诱导的微核的形成，呈浓度依赖性。其机制是胡椒碱通过抑制细胞色素 P_{450}介导的毒枝菌素生物活化作用而抑制 AFB_1 所致肝毒性[56]。

胡椒碱能抑制细胞色素 P_{450} $2B_1$ 活性，对 CYP_{450} $2B_1$ 活化前致癌物有抑制作用，是有发展前途的化疗药物[57]。

10．对肝脏药物代谢酶的影响

胡椒碱对 CCl_4 中毒大鼠通过增加肝脏 NADPH－细胞色素 c 还原酶活性导致自由基与肝细胞相互作用而增大 CCl_4 的肝脏毒性，呈剂量依赖关系。在 100mg·kg^{-1}体重剂量灌胃给药达最大，血浆 PGPT 和 PGOT 升高 70%～80%，伴有肝脏甘油三酯增加和血浆甘油三酯降低[58]。

胡椒碱对大鼠和豚鼠肺细胞色素 P_{450}活性有抑制作用[59]。抑制大鼠肝脏单氧化酶和 UDP－葡萄糖醛酸转移酶，降低内源性 UDP－葡萄糖醛酸含量。其对 UDP－葡萄糖醛酸转移酶抑制作用是非竞争性的，K_i = 70mM[60]。对大鼠 UDP－葡萄糖脱氢酶（GDH）抑制作用的强弱与分子中的双键有关，且对大鼠小肠葡萄糖醛酸化作用的抑制比对肝脏的强。应用部分纯化的大鼠肝脏 UDP－GDH 测得的动力学参数是：在 pH 9.4，$K_{m\ UDP-葡萄糖}$ = 15mM，V_{max} = 5.2nM NADH·min^{-1}·mg^{-1}蛋白质，K_i = 6mM。在 pH 8.6，K_m = 35mM，V_{max} = 7.5nM，K_i = 15mM[61]。

胡椒碱影响肝脏芳烃羟化酶和乙基吗啡－*N*－脱甲基化酶[62,63]。对芳烃羟化酶抑制作用的 K_i = 30mM，对乙基吗啡－*N*－脱甲基化酶的 K_m = 0.8mM，K_i = 35mM。胡椒碱是一种非特异性药物代谢酶抑制剂。

分别给大鼠腹腔注射胡椒碱（100mg·kg^{-1}）和氧化胡椒基丁醚（400mg·kg^{-1}），能降

低肝脏细胞色素 P_{450}、氨基吡啶 – *N* – 脱甲基化酶和苯胺羟化酶的活性[64]。胡椒碱对肝脏混合功能氧化酶（MFO）的作用是单相的，而氧化胡椒基丁醚的作用是双相的[65]。胡椒碱对肝脏微粒体药物代谢氧化酶的抑制作用，侧链被饱和，抑制活性升高；苯基和碱性基团部分被修饰，产生选择性抑制作用[66]。

用大鼠离体肝脏线粒体和肝细胞试验证明胡椒碱对线粒体生物能量和能量代谢酶呈现浓度依赖性位点特异作用，侧链不饱和双键是其活性所必需的[67]。胡椒碱抑制线粒体呼吸链氧化磷酸化，作用位点在细胞色素 C 节头[68]。

人口服胡椒碱，其可抑制肝微粒体 CYP3A4 的活性[69]。给大鼠按 1.4mM·kg^{-1}剂量 *i.p.* 注射胡椒碱 3 天，证明胡椒碱能抑制 P_{450}2E1 表达，提高 P_{450}2B 和 1A 的表达，但对微粒体环氧化物氢化酶（mEH）和 GST 表达没有影响[70]。在 5L 细胞系，胡椒碱与 CYP1A1 – 蛋白相互作用、不引起 CYP1A1 基因表达下调，从而抑制芳烃羟化酶（AHH）活性和抑制前致癌物活化[71]。

11. 对药物生物利用度的影响

胡椒碱可增加药物的生物利用度，作为其机制主要有：改变肠细胞膜动力学和渗透性特性，诱导与细胞骨架功能有关的蛋白质的合成，导致小肠吸收表面增加[72~74]。可能作为一个非极性分子与药物形成非极性复合物，携带药物渗透细胞[75]。因此，使药物有效地透过上皮屏障。作为实例有：胡椒碱与 β – 内酰胺抗生素联合应用，胡椒碱作用于微粒体药物代谢酶，促进 *β* – 内酰胺抗生素在大鼠的生物利用度[76,77]。对于治疗指数狭窄的抗癫痫药物苯妥英（phenytoin），胡椒碱有改变其动力学参数 *Ka*，AUC_{0-10}和 *AUC* 的作用，使治疗指数变大[78]。一次性给自愿受试者口服普萘洛尔（β – 受体阻滞药，40mg），并用胡椒碱（20mg·天$^{-1}$）7 天，t_{max}提前，C_{max}和 *AUC* 升高。一次性口服茶碱（利尿药，150mg），并用胡椒碱（20mg·天$^{-1}$）7 天，C_{max}和 *AUC* 升高，清除半衰期延长。提高了普萘洛尔和茶碱的临床生物利用度[79]。胡椒碱与消炎药尼美舒利（nimesulide）并用，能增加尼美舒利的生物利用度[80]。

胡椒碱能够提高动物和人对姜黄素的生物利用度[81]，与姜黄素并用，可大大提高肠内游离的姜黄素的浓度，从而提高姜黄素的生物利用度。

其他的研究表明：胡椒碱抑制 P – 糖蛋白介导的地高辛和环孢菌素 A 在 Caco – 2 细胞单层的极性转运，IC_{50}分别为 15.5mM 和 74.1mM[69]。

【分析方法】

HPLC 法分析血浆中胡椒碱浓度[82]

仪器：高效液相色谱仪。

色谱条件：色谱柱为 Symmetry C_{18}柱（250mm × 4.6mm）；流动相为等浓度洗脱的 25mM KH_2PO_4（pH 4.5）– 乙腈（35:65）；检测波长为 340nm；测定血浆中的胡椒碱含量。

测定方法评价：胡椒碱在 2 ~ 2000ng 浓度范围内与峰面积呈直线关系，$r = 0.9984$，*CV* 小于 7.5%。检测限量为 1ng·mL^{-1}，定量限量为 3ng·mL^{-1}。用乙酸乙酯 4mL 提取血浆样品 3min 的胡椒碱回收率为 85.5% ±6%。本法简单、灵敏、重现性好。

HPLC 法分析血浆和肝细胞培养物中胡椒碱浓度[83]

仪器：高效液相色谱仪，光电二极管阵列检测器。

色谱条件：色谱柱为 Symmetry C_{18}柱（150 × 4.6mm，5μm）；流动相为等浓度洗脱，25mM KH_2PO_4（pH 4.5）- 乙腈（50∶50）；检测波长为 340nm；流速为 1mL·min^{-1}。测定血浆和肝细胞培养物中的胡椒碱含量。

测定方法评价：胡椒碱在 10 ~ 2000ng 浓度范围内与峰面积呈直线关系，检测限量为 2ng，定量限量为 10ng，*CV* 小于 8.0%。

【化学结构谱学数据】

胡椒碱：单斜棱柱状晶（EtOH），mp 130℃；淡黄白色单斜棱柱状晶（MeOH），mp 129 ~ 130℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2940，1635，1613，1586，1494，1453，1369，1256，1198，1138，1035，1000，932，850，834，808，790，704，610；UVλ_{max}^{EtOH} nm：343，308，260，241；EI - MS：*m/z* 285 $[M]^+$（78.5），202（30.2），201（100），173（44.2），143（32.1），137（13.0），116（18.8），115（86.3），89（13.1），84（28.1），69（6.0），63（9.2），55（8.7）；^{1}H - NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：5.94（2H，s，-O-CH_2-O-），6.72（2H，s，H-5′，H-6′），6.93（1H，br s，H-2′），6.64-6.82（2H，m，H-4，H-5），7.23-7.31（1H，m，H-3），6.38（1H，d，*J* = 16.0Hz，H-2），3.56（4H，m，H-α，H-α′），1.63（6H，br s，H-β，H-β′，H-γ）[5]。

【附记】

与辅酶 Q_{10}并用，提高 Q_{10}的血药浓度，提高其生物利用度[84]。根据其具有明显地刺激黑色素 - a 细胞的生长、诱导黑色素 - a 细胞形态改变、具有更多和更长的数突，且这种作用可被选择性蛋白质激酶 C（PKC）抑制剂 RO - 31 - 8220 所抑制，建议试用于治疗白癜风等疾病[85]，也用于脱敏[86-89]，抗腹泻[28]、抗惊厥[40]。

参　考　文　献

1. Ahmed M，Rahman MW，Rahman MT，*et al*. Analgesic principle from the bark of *Careya arborea*. *Pharmazie*，2002，57（10）：698 ~ 701
2. Mishra SS，Tewari JP. Phytochemical investigation of *Piper chaba*. *J. Pharm. Sci.*，1964，53：1423
3. Dwuma - Badu D，Ayim JS，Dabra TT. Constituents of West African medicinal plants. XIV. Constituents of *Piper guineense* Schum，and Thonn. *Lloydia*，1976，39（1）：60 ~ 64
4. Atal CK，Banga SS. Phytochemical studies on stems of *Piper longum*. *Indian J. Pharm.*，1962，24：105
5. 侯翠英，张建强，张聿梅，等. 粗梗胡椒化学成分的研究. 药学学报 1989，24（10）：789 ~ 792
6. Spring FS，Stark J. Piperettine from *Piper nigrum*：its isolation，identification and synthesis. *J. Chem. Soc.*，1950，1177
7. Bhat BG，Chandrasekhara N. Studies on the metabolism of piperine：absorption，tissue distribution and excretion of urinary conjugates in rats. *Toxicology*，1986，40（1）：83 ~ 92
8. Bhat BG，Chandrasekhara N. Metabolic disposition of piperine in the rat. *Toxicology*，1987，44（1）：99 ~ 106
9. Bajad S，Coumar M，Khajuria R，*et al*. Characterization of a new rat urinary metabolite of piperine by LC/NMR/MS studies. *Eur. J. Pharm. Sci.*，2003，19（5）：413 ~ 421
10. Sunkara G，Mada SR，Vobalaboina V. Pharmacokinetics and tissue distribution of piperine in animals after i. v. bolus administration. *Pharmazie*，2001，56（8）：640 ~ 642

11. Karekar VR, Mujumdar AM, Joshi SS, *et al*. Assessment of genotoxic effect of piperine using Salmonella typhimurium and somatic and somatic and germ cells of Swiss albino mice. *Arzneimittelforschung*, 1996, 46 (10): 972 ~ 975
12. Wakabayashi K, Nagao M, Sugimura T. Mutagens and carcinogens produced by the reaction of environmental aromatic compounds with nitrite. *Cancer Surv*., 1989, 8 (2): 385 ~ 399
13. Shenoy NR, Choughuley AS. Characterization of potentially mutagenic products from the nitrosation of piperine. *Cancer Lett*., 1992, 64 (3): 235 ~ 239
14. Raay B, Medda S, Mukhopadhyay S, *et al*. Targeting of piperine intercalated in mannose – coated liposomes in experimental leishmaniasis. *Indian J. Biochem. Biophys*., 1999, 36 (4): 248 ~ 251
15. Piyachaturawat P, Glinsukon T, Toskulkao C. Acute and subacute toxicity of piperine in mice, rats and hamsters. *Toxicol Lett*., 1983, 16 (3 – 4): 351 ~ 359
16. Mujumdar AM, Dhuley JN, Deshmukh VK, *et al*. Anti – inflammatory activity of piperine. *Jpn J Med Sci Biol*. 1990, 43 (3): 95 ~ 100
17. 白音夫，旭红. 胡椒碱抗实验性胃溃疡的作用. 中国药理学报. 2000, 21 (4): 357 ~ 359
18. Malini T, Arunakaran J, Aruldhas MM, *et al*. Effects of piperine on the lipid composition and enzymes of the pyruvate – malate cycle in the testis of the rat in vivo. *Biochem Mol Biol Int*. 1999, 47 (3): 537 ~ 545
19. Dhuley JN, Raman PH, Mujumdar AM, *et al*. Inhibition of lipid peroxidation by piperine during experimental inflammation in rats. *Indian J Exp Biol*, 1993, 31 (5): 443 ~ 445
20. Khajuria A, Thusu N, Zutshi U, *et al*. Piperine modulation of carcinogen induced oxidative stress in intestinal mucosa. *Mol Cell Biochem*. 1998, 189 (1 – 2): 113 ~ 118
21. Naidu KA, Thippeswamy NB. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices. *Mol Cell Biochem*, 2002, 229 (1 – 2): 19 ~ 23
22. Mittal R, Gupta RL. *In vitro* antioxidant activity of piperine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2000, 22 (5): 271 ~ 274
23. Reddy AC, Lokesh BR. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem*, 1992, 111 (1 ~ 2): 117 ~ 124
24. Koul IB, Kapil A. Evaluation of the liver protective potential of piperine, an active principle of black and long peppers. *Planta Med*, 1993, 59 (5): 413 ~ 417
25. Rauscher FM, Sanders RA, Watkins JB, *et al*. Effects of piperine on antioxidant pathways in tissues from normal and streptozotocin – induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2000, 14 (6): 329 ~ 334
26. Eldershaw TP, Colquhoun EQ, Bennett KL, *et al*. Resiniferatoxin and piperine: capsaicin – like stimulators of oxygen uptake in the perfused rat hindlimb. *Life Sci*, 1994, 55 (5): 389 ~ 397
27. Khajuria A, Johrn RK, Zutshi U. Piperine mediated alterations in lipid peroxidation and cellular thiol status of rat intestinal mucosa and epithelial cells. *Phytomedicine*, 1999, 6 (5): 351 ~ 355
28. Bajad S, Bedi KL, Singla AK, *et al*. Antidiarrhoeal activity of piperine in mice. *Planta Med*., 2001, 67 (3): 284 ~ 287
29. Capasso R, Izzo AA, Borrelli F, *et al*. Effect of piperine, the active ingredient of black pepper, on intestinal secretion in mice. *Life Sci*., 2002, 71 (19): 2311 ~ 2317
30. Nocerino E, Izzo AA, Borrelli F, *et al*. Relaxant effect of capsazepine in the isolated rat ileum. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2002, 365 (3): 187 ~ 192
31. Bajad S, Bedi KL, Singla AK, *et al*. Piperine inhibits gastric emptying and gastrointestinal transit in rats and mice. *Planta Med*., 2001, 67 (2): 176 ~ 179

32. Unchern S, Saito H, Nishiyama N. Selective cytotoxicity of piperine on cultured rat hippocampal neurons in comparison with cultured astrocytes: the possible involvement of lipid peroxidation. *Biol Pharm Bull*., 1997, 20 (9): 958 ~ 961
33. Unchern S, Nagata K, Saito H, *et al*. Piperine, a pungent alkaloid, is cytotoxic to cultured neurons from the embryonic rat brain. *Biol Pharm Bull*., 1994, 17 (3): 403 ~ 406
34. Unchern S, Nagata K, Saito H, *et al*. Reduction of neurite extension by piperine, examined on hippocampal and septal neurons in serum – free cultures. *Biol. Pharm. Bull*., 1994, 17 (7): 898 ~ 901
35. Unchern S, Saito H, Nishiyama N. Death of cerebellar granule neurons induced by piperine is distinct from that induced by low potassium medium. *Neurochem Res*., 1998, 23 (1): 97 ~ 102
36. Liu GQ, Algeri S, Ceci A, *et al*. Stimulation of serotonin synthesis in rat brain after antiepilepsirine, an antiepileptic piperine derivative. *Biochem Pharmacol*., 1984, 33 (23): 3883 ~ 3886
37. Panda S, Kar A. Piperine Lowers the Serum Concentrations of Thyroid Hormones, Glucose and Hepatic 5′ D Activity in Adult Male Mice. *Horm Metab Res*., 2003, 35 (9): 523 ~ 526
38. Miyauchi T, Ishikawa T, Sugishita Y, *et al*. Involvement of calcitonin gene – related peptide in the positive chronotropic and inotropic effects of piperine and development of cross – tachyphylaxis between piperine and capsaicin in the isolated rat atria. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989, 248 (2): 816 ~ 824
39. Miyauchi T, Ishikawa T, Sugishita Y, *et al*. Effects of piperine on calcitonin gene – related peptide (CGRP) – containing nerves in the isolated rat atria. *Neurosci Lett*., 1988, 91 (2): 222 ~ 227
40. D'Hooge R, Pei YQ, Raes A, *et al*. Anticonvulsant activity of piperine on seizures induced by excitatory amino acid receptor agonists. *Arzneimittelforschung*. 1996, 46 (6): 557 ~ 560
41. Mori A, Kabuto H, Pei YQ. Effects of piperine on convulsions and on brain serotonin and catecholamine levels in E1 mice. *Neurochem Res*., 1985, 10 (9): 1269 ~ 1275
42. Mujumdar AM, Dhuley JN, Deshmukh VK, *et al*. Effect of piperine on pentobarbitone induced hypnosis in rats. *Indian J Exp Biol*., 1990, 28 (5): 486 ~ 487
43. Malini T, Manimaran RR, Arunakaran J, *et al*. Effects of piperine on testis of albino rats. *J. Ethnopharmacol*., 1999, 64 (3): 219 ~ 225
44. Piyachaturawat P, Sriwattana W, Damrongphol P, *et al*. Effects of piperine on hamster sperm capacitation and fertilization *in vitro*. *Int. J. Androl*., 1991, 14 (4): 283 ~ 290
45. Piyachaturawat P, Glinsukon T, Peugvicha P. Postcoital antifertility effect of piperine. *Contraception*, 1982, 26 (6): 625 ~ 633
46. Daware MB, Mujumdar AM, Ghaskadbi S. Reproductive toxicity of piperine in Swiss albino mice. *Planta Med*., 2000, 66 (3): 231 ~ 236
47. Piyachaturawat P, Pholpramool C. Enhancement of fertilization by piperine in hamsters. *Cell. Biol. Int*., 1997, 21 (7): 405 ~ 409
48. Park IK, Lee SG, Shin SC, *et al*. Larvicidal activity of isobutylamides identified in Piper nigrum fruits against three mosquito species. *J Agric Food Chem*., 2002, 50 (7): 1866 ~ 1870
49. Kapil A. Piperine: a potent inhibitor of *Leishmania donovani* promastigotes *in vitro*. *Planta Med*., 1993, 59 (5): 474
50. Ghoshal S, Prasad BN, Lakshmi V. Antiamoebic activity of Piper longum fruits against Entamoeba histolytica in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol*., 1996, 50 (3): 167 ~ 170
51. Pradeep CR, Kuttan G. Effect of piperine on the inhibition of lung metastasis induced B16F – 10 melanoma cells in mice. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19 (8): 703 ~ 708

52. Selvendiran K, Singh JP, Krishnan KB, *et al*. Cytoprotective effect of piperine against benzo [a] pyrene induced lung cancer with reference to lipid peroxidation and antioxidant system in Swiss albino mice. *Fitoterapia*, 2003, 74 (1-2): 109~115
53. Chu CY, Chang JP, Wang CJ. Modulatory effect of piperine on benzo [a] pyrene cytotoxicity and DNA adduct formation in V-79 lung fibroblast cells. *Food Chem Toxicol*. 1994, 32 (4): 373~377
54. Wrba H, el-Mofty MM, Schwaireb MH, *et al*. Carcinogenicity testing of some constituents of black pepper (*Piper nigrum*). *Exp Toxicol Pathol*. 1992, 44 (2): 61~65
55. Allameh A, Saxena M, Biswas G, *et al*. Piperine, a plant alkaloid of the piper species, enhances the bioavailability of aflatoxin B1 in rat tissues. *Cancer Lett*., 1992, 61 (3): 195~199
56. Singh J, Reen RK, Wiebel FJ. Piperine, a major ingredient of black and long peppers, protects against AFB1-induced cytotoxicity and micronuclei formation in H4IIEC3 rat hepatoma cells. *Cancer Lett*., 1994, 86 (2): 195~200
57. Reen RK, Wiebel FJ, Singh J. Piperine inhibits aflatoxin B1-induced cytotoxicity and genotoxicity in V79 Chinese hamster cells genetically engineered to express rat cytochrome P_{450}2B1. *J Ethnopharmacol*., 1997, 58 (3): 165~173
58. Piyachaturawat P, Kingkaeohoi S, Toskulkao C. Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by piperine. *Drug Chem Toxicol*. 1995, 18 (4): 333~344
59. Reen RK, Singh J. *In vitro* and *in vivo* inhibition of pulmonary cytochrome P_{450} activities by piperine, a major ingredient of piper species. *Indian J. Exp. Biol*., 1991, 29 (6): 568~573
60. Singh J, Dubey RK, Atal CK. Piperine-mediated inhibition of glucuronidation activity in isolated epithelial cells of the guinea-pig small intestine: evidence that piperine lowers the endogeneous UDP-glucuronic acid content. *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 1986, 236 (2): 488~493
61. Reen RK, Jamwal DS, Taneja SC, *et al*. Impairment of UDP-glucose dehydrogenase and glucuronidation activities in liver and small intestine of rat and guinea pig *in vitro* by piperine. *Biochem. Pharmacol*., 1993, 46 (2): 229~238
62. Sambaiah K, Srinivasan K. Influence of spices and spice principles on hepatic mixed function oxygenase system in rats. *Indian. J. Biochem. Biophys*., 1989, 26 (4): 254~258
63. Atal CK, Dubey RK, Singh J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 1985, 232 (1): 258~262
64. Dalvi RR, Dalvi PS. Comparison of the effects of piperine administered intragastrically and intraperitoneally on the liver and liver mixed-function oxidases in rats. D*rug Metabol. Drug Interact*., 1991, 9 (1): 23~30
65. Dalvi RR, Dalvi PS. Differences in the effects of piperine and piperonyl butoxide on hepatic drug-metabolizing enzyme system in rats. *Drug Chem. Toxicol*., 1991, 14 (1-2): 219~229
66. Koul S, Koul JL, Taneja SC, *et al*. Structure-activity relationship of piperine and its synthetic analogues for their inhibitory potentials of rat hepatic microsomal constitutive and inducible cytochrome P_{450} activities. *Bioorg. Med. Chem*., 2000, 8 (1): 251~268
67. Jamwal DS, Singh J. Effects of piperine on enzyme activities and bioenergetic functions in isolated rat liver mitochondria and hepatocytes. *J. Biochem. Toxicol*., 1993, 8 (4): 167~174
68. Reanmongkol W, Janthasoot W, Wattanatorn W, *et al*. Effects of piperine on bioenergetic functions of isolated rat liver mitochondria. *Biochem. Pharmacol*., 1988, 37 (4): 753~757
69. Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, *et al*. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 2002, 302 (2): 645~650

70. Kang MH, Won SM, Park SS, *et al*. Piperine effects on the expression of P_{450}2E1, P_{450}2B and P_{450}1A in rat. *Xenobiotica*, 1994, 24 (12): 1195 ~ 1204
71. Reen RK, Roesch SF, Kiefer F, *et al*. Piperine impairs cytochrome P_{450}1A1 activity by direct interaction with the enzyme and not by down regulation of CYP1A1 gene expression in the rat hepatoma 5L cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 218 (2): 562 ~ 569
72. Khajuria A, Thusu N, Zutshi U. Piperine modulates permeability characteristics of intestine by inducing alterations in membrane dynamics: influence on brush border membrane fluidity, ultrastructure and enzyme kinetics. *Phytomedicine*, 2002, 9 (3): 224 ~ 231
73. Johri RK, Thusu N, Khajuria A, *et al*. Piperine – mediated changes in the permeability of rat intestinal epithelial cells. The status of gamma – glutamyl transpeptidase activity, uptake of amino acids and lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43 (7): 1401 ~ 1407
74. Jensen – Jarolim E, Gajdzik L, Haberl I, *et al*. Hot spices influence permeability of human intestinal epithelial monolayers. *J. Nutr.*, 1998, 128 (3): 577 ~ 581
75. Khajuria A, Zutshi U, Bedi KL. Permeability characteristics of piperine on oral absorption——an active alkaloid from peppers and a bioavailability enhancer. *Indian J. Exp. Biol.*, 1998, 36 (1): 46 ~ 50
76. Bano G, Amla V, Raina RK, *et al*. The effect of piperine on pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *Planta Med.*, 1987, 53 (6): 568 ~ 569
77. Hiwale AR, Dhuley JN, Naik SR. Effect of co – administration of piperine on pharmacokinetics of beta – lactam antibiotics in rats. *Indian J Exp Biol.*, 2002, 40 (3): 277 ~ 281
78. Velpandian T, Jasuja R, Bhardwaj RK, *et al*. Piperine in food: interference in the pharma – cokinetics of phenytoin. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2001, 26 (4): 241 ~ 247
79. Bano G, Raina RK, Zutshi U, *et al*. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1991, 41 (6): 615 ~ 617
80. Gupta SK, Bansal P, Bhardwaj RK, *et al*. Comparative anti – nociceptive, anti – inflammatory and toxicity profile of nimesulide vs nimesulide and piperine combination. *Pharmacol. Res.*, 2000, 41 (6): 657 ~ 662
81. Shoba G, Joy D, Joseph T, *et al*. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.*, 1998, 64 (4): 353 ~ 356
82. Bajad S, Singla AK, Bedi KL. Liquid chromatographic method for determination of piperine in rat plasma: application to pharmacokinetics. *J Chromatogr B*, 2002, 776 (2): 245 ~ 259
83. Bajad S, Johri RK, Singh K, *et al*. Simple high – performance liquid chromatography method for the simultaneous determination of ketoconazole and piperine in rat plasma and hepatocyte culture. *J Chromatogr. A*, 2002, 949 (1 – 2): 43 ~ 47
84. Badmaev V V, Majeed M, Prakash L. Piperine derived from black pepper increases the plasma levels of coenzyme q10 following oral supplementation. *J. Nutri. Biochem.*, 2000, 11 (2): 109 ~ 113
85. Lin Z, Hoult JR, Bennett DC, *et al*. Stimulation of mouse melanocyte proliferation by Piper nigrum fruit extract and its main alkaloid, piperine. *Planta Med.*, 1999, 65 (7): 600 ~ 603
86. Green BG. Rapid recovery from capsaicin desensitization during recurrent stimulation. *Pain*, 1996, 68 (2 – 3): 245 ~ 253
87. Dessirier JM, Nguyen N, Sieffermann JM, *et al*. Oral irritant properties of piperine and nicotine: psychophysical evidence for asymmetrical desensitization effects. *Chem. Senses*, 1999, 24 (4): 405 ~ 413
88. Dessirier JM, O'Mahony M, Carstens E. Oral irritant effects of nicotine. Psychophysical evidence for decreased sensation following repeated application of and lack of cross – desensitization to capsaicin. *Ann. N Y Acad. Sci.*,

1998, 855: 828 ~ 830

89. Liu L, Simon SA. Similarities and differences in the currents activated by capsaicin, piperine, and zingerone in rat trigeminal ganglion cells. *J. Neurophysiol.*, 1996, 76 (3): 1858 ~ 1869

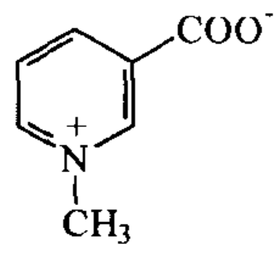
胡芦巴碱

【化学名】3 – Carboxy – 1 – methy – pyridinium hydroxide inner salt

【英文名】Trigonelline

【异名】*N* – 甲基烟酸内盐，Coffearin，Gynesin，*N* – Methylnicotinic acid

【结构式】



【分子式及分子量】$C_7H_7NO_2$，137

【来源】

1. 相思子 *Abrus precatorius* L. 的种子[1]
2. 印度田皂角 *Aeschynomene indica* 的全草[2]
3. 白亮羊蹄甲 *Bauhinia candicans*[3]
4. 咖啡 *Coffea arabica* 的苗[4]
5. 南瓜 *Cucurbita moschata* Duch. 的果实[5]
6. 小叶买麻藤 *Gnetum parvifolium* (Warb.) C. Y. Cheng 的藤[6]
7. 兵豆 *Lens culinaris* Medic. 的种子和苗[7]
8. 豆科植物变黑小扁豆 *L. nigricans* 的种子和苗[7]
9. 豆科植物 *L. odemensis* 的种子和苗[7]
10. 豆科植物东方小扁豆 *L. orientalis* 的种子和苗[7]
11. 茶茱萸科植物臭马比木 *Mappia foetida* Miers[8]
12. 臭味假柴龙树 *Nothapodytes foetida* (Wight) Sleum. 的茎[9]
13. 豌豆 *Pisum sativum* L. 的叶[10]
14. 使君子 *Quisqualis indica* L. 的叶和种子[11,12]
15. 茄 *Solanum melongena* L. 的叶和果实[13,14]
16. 胡芦巴 *Trigonella foenum – graecum* L. 的种子[11]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

在无特殊病原微生物和无菌动物的十二指肠上末端直接注射胡芦巴碱，发现其没有被肠内细菌代谢，可直接被小肠吸收[15]。

2. 代谢

胡芦巴碱是烟酸和 niacytin 在动物体内的代谢产物，从尿液排泄[16,17]。提示胡芦巴碱

在动物体内可能不被代谢。

3．药代动力学[18]

按 30mg·kg^{-1}剂量给兔耳缘静脉注射胡芦巴碱，给药后 5、10、20、40、60、80、110、150、180min 耳缘静脉取血，血药浓度－时间曲线符合隔室二室模型，主要药代动力学参数为：α = 0.073min^{-1}，β = 0.016min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 10.8min，$t_{1/2\beta}$ = 44.0min，K_{21} = 0.044min^{-1}，K_{10} = 0.026min^{-1}，K_{12} = 0.017min^{-1}，AUC = 931.0 mg·min^{-1}·L^{-1}，CL_s = 3.3mL·min·kg^{-1}，V_c = 125mL·kg^{-1}。

静脉注射胡芦巴碱，自中央室向周边室分布迅速，在体内消除较快；当分布达到平衡时，主要分布于中央室，而在周边室分布较少。

灌胃胡芦巴碱，约在给药 3h 后达最大吸收峰，其峰浓度可达 22.28mg·L^{-1}，属中速吸收药物。消除半衰期 $t_{1/2}K_e$ 为 2.2h，表观分布容积 VF_c 为 0.64L·kg^{-1}，提示胡芦巴碱自血液消除较快，从血浆迅速向组织转移，且在体内不易蓄积，分布容积较小。

4．毒性

大鼠皮下注射的 LD_{50}为 5.0g·kg^{-1}[19]。

【生物活性】

1．抗肿瘤作用

在 12.5mg·kg^{-1}剂量，对白血病 P388 小鼠的生命延长率为 31%[8]。并对小鼠肝癌（HAC）细胞的生长有明显的抑制作用[20]。

2．对神经的影响

神经元中树突和轴突的扩展可以补偿和解救痴呆大脑被损坏的神经元网络。加入 30μM 的胡芦巴碱 6 天后，可以显著提高人成神经细胞瘤 SK－N－SH 细胞中具有轴突的细胞的百分比，并增加对磷酸化神经丝－H 有阳性反应的轴突数量。胡芦巴碱对功能性轴突的扩展有促进作用[21]。在神经肌肉标本上，能降低神经的时值，对肌肉的时值则先降低后增加[11]。

3．对细胞生长的影响

本品对动植物的细胞和组织有促停止生长的作用[10]。

4．其他作用

本品还有降血糖活性[3,22]和降胆甾醇作用[3]。

【分析方法】

HPLC 法测定家兔血浆中胡芦巴碱含量[18]

仪器：岛津 LC－10AD 型高效液相色谱仪，岛津 SPD10A 型紫外检测器。

色谱条件：Asahipak NH_2 P－50 色谱柱（250×4.6mm，5μm）；流动相为乙腈－水（90∶10）；流速为 1.2mL·min^{-1}；检测波长为 265nm；检测温度为 30℃。

对照品溶液的配制：精密称定胡芦巴碱对照品 10mg 置于 25mL 容量瓶中，用甲醇定容，制得 391mg·L^{-1}浓度的对照品储备液。分别精密吸取储备液 0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6mL 置于 10mL 容量瓶中，用甲醇稀释并定容，配制成 1.96、3.91、7.82、15.64、31.28、62.56mg·L^{-1}的系列对照溶液。

血浆样品处理：家兔耳缘静脉取血，肝素抗凝，在 3000rpm 离心 10min，得到血浆，

备用。吸取血浆 200μL，加甲醇 100μL，乙腈 300μL，涡旋 30s，再在 1000rpm 离心 10min，取上清液 350μL，过 0.45μm 微孔滤膜，进样 10μL 分析。

工作直线的制作：取家兔空白血浆 200μL，加胡芦巴碱系列对照溶液 100μL，配制成 0.98、1.96、3.91、7.82、15.64 和 31.28mg·L^{-1}的血浆样品，除不加入甲醇 100μL 外，按“血浆样品处理”项下依法操作，建立工作直线。以血浆样品中分析物浓度（x）为横坐标，峰面积（y）为纵坐标，进行回归运算，求得直线回归方程：$y = 2.46 \times 10^3 x + 2.36 \times 10^2$（$r = 0.9986$），血浆样品在 0.98 ~ 31.28mg·$L^{-1}$浓度范围内线性关系良好。血浆中胡芦巴碱检测限为 50μg·mL^{-1}，定量限为 0.17mg·L^{-1}。

分析样品制备：按实验要求给予动物胡芦巴碱后取待分析液体或组织、器官，依法处理，得分析样品，进样分析，计算胡芦巴碱含量。

【化学结构谱学数据】

胡芦巴碱： 棱形结晶（EtOH - H_2O），mp 214 ~ 215℃（dec.）；胡芦巴碱盐酸盐（$C_7H_8ClNO_2$）为无色针状结晶（乙醚），mp 258 ~ 259℃（dec.）。UV$\lambda_{max}^{H_2O}$ nm（ε）：264（2700），207（4300）；FAB - MS m/z：138.0 $[MH]^+$ [2]；EI - MS：m/z 138 $[MH]^+$，123（M - Me），94（M - CO_2），79（C_5H_5N）[10]。^{1}H - NMR（400MHz，D_2O）δ：4.42（3H，s，N - Me），8.06（1H，dd，J = 6.0，8.0Hz，H - 5），8.80（1H，d，J = 6.0Hz，H - 6），8.83（1H，d，J = 8.0Hz，H - 4），9.10（1H，br s，H - 2）[2]；^{1}H - NMR δ：4.35（3H，s），8.20（1H，dd，J = 6.5，7.5Hz），8.75（1H，d，J = 7.5Hz），8.87（1H，d，J = 6.5Hz），9.20（1H，s）[10]；乙酸盐：^{13}C - NMR（25.2MHz，D_2O）δ：23.4 q（CH_3COO^-），49.1 q（NCH_3），128.4 d（C - 5），137.6 s（C - 3），145.5 d（C - 2），146.7 d（C - 6），179.7 s（COOH），180.4 s（CH_3COO^-）[3]。

【附记】

可有效治疗一些皮肤疾病，例如牛皮癣[23]。可以刺激毛发和指甲生长，已有相关专利[24,25,26]。

参 考 文 献

1. 甘钟墀，杨鹊，何园. 相思子中相思豆碱的药理研究. 中药材，1994，17（9）：34 ~ 37
2. Ueda M，Yamamura S，Niwa M. Trigonelline，a leaf - closing factor of the nyctinastic plant，*Aeschynomene indica*. *Phytochemistry*，1995，39（4）：817 ~ 819
3. Iribarren AM，Pomilio AB. Components of *Bauhinia candicans*. *J. Nat. Prod.*，1983，46（5）：752 ~ 753
4. Zheng X，Ashihara H. Distribution，biosynthesis and function of purine and pyridine alkaloids in *Coffea arabica* seedlings. *Plant Science*，2004，166（3）：807 ~ 813
5. 第二军医大学药学系生药学教研室. 中国药用植物图鉴. 上海：上海教育出版社，1960：199
6. Xu Q，Lin M. Benzylisoquinoline Alkaloids from *Gnetum parvifolium*. *J. Nat. Prod.*，1999，62（7）：1025 ~ 1027
7. Rozan P，Kuo YH，Lambein F. Amino acids in seeds and seedlings of the genus *Lens*. *Phytochemistry*，2001，58（2）：281 ~ 289
8. Agarwal JS，Rastogi RP. Chemical examination of water - soluble fraction of *Mappia foetida Miers*. *Indian J. Chem.*，1975，13：758 ~ 759

9. Wu TS, Leu YL, Hsu HC, *et al*. Constituents and cytotoxic principles of *Nothapodytes foetida* . *Phytochemistry*, 1995, 39 (2): 383 ~ 385
10. Evans LS, Almeida MS, Lynn DG, *et al*. Chemical characterization of a hormone that promotes cell arrest in G2 in complex tissues. *Science*, 1979, 203 (4385): 1122 ~ 1123
11. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1977: 3221, 2836
12. Fang ST, Chu JH. The chemical constituents of leaves of *Quisqualis indica*. *Hua Hsueh Hsueh Pao*, 1964, 30 (2): 226 ~ 229
13. Yoshimura K. Nitrogenous compounds in egg - plant (*Solanum melongena* L.). *J. Chem. Soc. Japan*, 1921, 42: 16 ~ 22
14. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究(第一分册). 北京: 人民卫生出版社, 1972: 404
15. Yuyama S. Absorption of trigonelline from the small intestine of the specific pathogen - free (SPF) and germ - free (GF) rats *in vivo*. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999, 467: 723 ~ 727
16. Mason JB, Kodicek E. The metabolism of niacytin in the rat. Trigonelline as a major metabolite of niacytin in the urine. *Biochem. J.*, 1970, 120 (3): 515 ~ 521
17. Yuyama S, Suzuki T. Isolation and identification of N_1 - methylnicotinic acid (trigonelline) from rat urine. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 1985, 31 (2): 157 ~ 167
18. 赵怀清, 曲燕, 王学娅, 等. 胡芦巴碱的 HPLC 法测定及药代动力学研究. 药学学报, 2003, 38 (4): 279 ~ 282
19. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*, 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1385
20. 李广勋. 中药药理毒理与临床. 天津: 天津科技翻译公司, 1992: 399
21. Tohda C, Nakamura N, Komatsu K, *et al*. Trigonelline - induced neurite outgrowth in human neuroblastoma SK - N - SH cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 1999, 22 (7): 679 ~ 682
22. Mishkinsky J, Joseph B, Sulman FG. Hypoglycaemic effect of trigonelline. *Lancet*, 1967, 2 (7529): 1311 ~ 1312
23. Mai J, Mai H. Treatment of skin diseases with trigonelline. *Ger Pat*: 3915535, 1990 - 11 - 15
24. Mai J. Oral hair growth stimulant based on fenugreek extract. *Ger E Pat*: 273379, 1989 - 11 - 15
25. Stueckler E. Compositions comprising trigonelline and vitamin B6 for hair, nail, and skin care. *Ger Pat*: 4012148, 1990 - 10 - 31
26. Mai J, Mai H. Hair growth agents containing trigonelline or trigonellic acid. *Eur Pat*: 289639, 1988 - 11 - 09

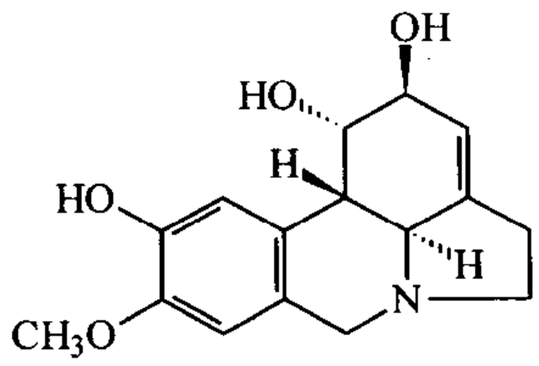
伪石蒜碱

【化学名】(1α, 2β) - 3, 3a - didehydro - 9 - methoxy - galanthan - 1, 2, 10 - triol

【英文名】Pseudolycorine

【异名】假石蒜碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{19}NO_4$，289

【来源】

1. 黄花石蒜 *Lycoris aurea* Herb. 的鳞茎[1]

2. 石蒜 *L. radiata* Herb. 的鳞茎[2]

3. 水仙 *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem. 的鳞茎[1]

【ADME/Tox.】[3]

1. 分布

给荷瘤小鼠静脉注射^{3}H－伪石蒜碱，给药后 30min，大部分组织或器官分布最高量的放射活性，其中肝脏中最高，其次依次为肾、脾、大肠、小肠、脑、胃、骨骼、肌肉、血、肺、心，腹水癌细胞最低；给药后 60min，肾脏最高，肝脏次之；给药后 6h，除肝脏、大肠、骨骼和腹水癌细胞下降不明显外，上述其他组织或器官皆下降到原放射强度的一半；给药后 12h，除骨骼和腹水癌细胞内稍有上升外，其他组织或器官继续下降；给药后 24h，各组织或器官皆维持较低的放射活性。大肠中的放射活性有累积的倾向。^{3}H－伪石蒜碱在腹水癌细胞内虽分布量较低，但维持持久。

2. 代谢

给予^{3}H－伪石蒜碱后，在血液、尿液和肝脏内可检测到一个代谢产物，在血液和尿液中还检测到另外两个代谢产物。

3. 排泄

给荷瘤小鼠静脉注射^{3}H－伪石蒜碱，尿液中排泄放射活性在给药 6h 达峰值，为给予剂量的 20%；24h 内尿液中累计排泄放射活性是给予剂量的 49.2%。放射活性经粪便排泄很少，给药 24h 时点达峰值，为给予剂量的 1.5%，给药后 24h 内粪便中累计排泄放射活性是给予剂量的 1.8%。给药后 24h 内从尿液和粪便中累计排泄放射活性是给予剂量的 51%。

4. 药代动力学

给荷瘤小鼠静脉注射^{3}H－伪石蒜碱，血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}=0.053$h，$t_{1/2\beta}=2.01$h，$V_d=52$mL·g^{-1}。生物半衰期短，24h 从尿液中排出近 50%的放射活性；伪石蒜碱在体内排泄亦快。V_d 远大于体液容积，放射活性广布于各组织和器官，且能通过血脑屏障进入脑内。但伪石蒜碱无分布特异性，与其他器官或组织相比，大肠中分布量稍高，且能维持一定的时间。进入腹水癌细胞内的^{3}H－伪石蒜碱，约有 67%能在经提纯的癌细胞的 DNA 中检测到。

5. 毒性和/或不良反应

大鼠腹腔注射 LD_{50}为 110mg·kg^{-1}[4]。

【生物活性】

1. 抗癌作用

对大鼠瓦克癌瘤 W－256 有明显的抑制作用，游离碱和盐酸盐的抑制率在 55%～76.3%，$P<0.01$。对人体癌 Hela 细胞的生长有抑制作用，抑制生长的浓度≤10^{-1}mmol·L^{-1}[2,4,5]。

2．抗病毒作用

小鼠颅内接种淋巴细胞绒毛脑膜炎（LGM）病毒及脑心肌炎（EMG）病毒后，皮下注射伪石蒜碱，可使死亡率降低；小鼠皮下注射伪石蒜碱也能抗日本乙型脑炎病毒[4,6]。

【分析方法】

放射示踪法测定荷瘤小鼠体内^{3}H－伪石蒜碱[3]。

【化学结构谱学数据】

伪石蒜碱：白色针状结晶（甲醇），mp 248℃[2]，mp 237～240℃[7]。

伪石蒜碱盐酸盐：白色片状结晶（甲醇），mp 268℃。IR$\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3400，1580，1660，1510，1460[7]；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：212（4.22），288（3.61）[2]加入一滴 0.1 NaOH 后：252（3.85），302（3.73）；MS *m/z*：289［M］$^{+}$（39），288（16），270（24），252（13），230（15），229（82），228（100）[7]。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$－CD_3OD）δ：4.85（1H，br s，H－1），4.50（1H，t，J = 1.6Hz，H－2），5.60（1H，t，J = 2.4Hz，H－3），2.6－2.7（1H，m，H－4），2.6－2.7（1H，m，H－5α），3.37（1H，dd，J = 9.6Hz，2.4Hz，H－5β），3.68（1H，br d，J = 14.4Hz，H－7α），4.16（1H，d，J = 14.4Hz，H－7β），6.71（1H，s，H－8），6.89（1H，s，H－11），2.74（1H，br d，J = 11.2Hz，H－11b），3.02（1H，br d，J = 11.2Hz，H－11c），3.84（1H，s，OMe）；^{13}C－NMR（50.3MHz，$CDCl_3$－CD_3OD）δ：70.7（C－1），71.83（C－2），118.57（C－3），141.71（C－3a），28.34（C－4），53.93（C－5），56.38（C－7），127.35（C－7a），110.49（C－8），146.19（C－9），145.11（C－10），111.32（C－11），126.52（C－11a），39.41（C－11b），61.41（C－11c），56.11（OMe）[7]。

参　考　文　献

1．国家医药管理局中草药情报中心站编．植物药有效成分手册．北京：人民卫生出版社，1986：865～866

2．南京药学院，中山医学院肿瘤研究所，江苏吴县制药厂，等．伪石蒜碱的提取和抗癌活性的研究．中草药通讯，1978，(5)：6～7

3．孔祥彬，等．伪石蒜碱药代动力学研究．医药工业，1983，(8)：20～24

4．潘启超，陈小君，刘宗潮，等．伪石蒜碱的抗瘤及药理研究．药学学报，1979，14（2）：705～709

5．Jimenez A，Santos A，Alonso G，*et al*．Inhibitors of protein synthesis in eukaryotic cells．Comparative effects of some Amaryllidaceae alkaloids．*Biochem．Biophys．Acta* 1976，425（3）：342～348

6．Furusawa E，*et al*．Therapeutic activity of *Narcissus* alkaloid on Rauscher Leukemia and comparison with standard drugs．*Proc．Soc．Exp．Biol．Med*．1971，136：1168

7．Llabres JM，Viladomat F，Bastida J，*et al*．Two alkaloids from *Narcissus requienii*．*Phytochemistry*，1986，25（6）：1453～1459

恩　其　明

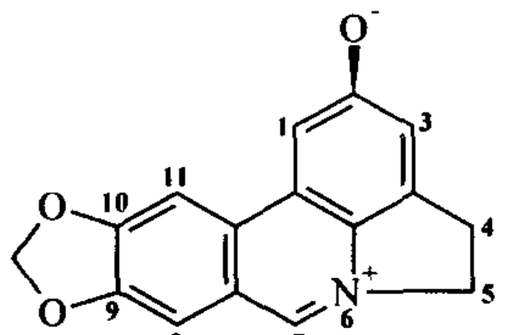
【化学名】4，5－Dihydro－2－hydroxy－［1，3］dioxolo［4，5－j］pyrrolo［3，2，1－de］phenanthridium 2－羟基－9，10－次甲乙氧基－4，5－二氢－吡咯并［3，2，1－de］

菲啶醋酸盐

【英文名】Ungeremine

【异名】Lycobetaine，AT－1840

【结构式】



【分子式及分子量】$[C_{16}H_{12}NO_3]^+$，265

【来源】

1．亚洲文殊兰 *Crinum asiaticum* L．的果实[1,2]

2．毛里求斯文殊兰 *C．augustum*[3]

3．*Hippeastrum solandriflorum*[4]

4．鲍登氏尼润 *Nerine bowdenii* Will．Watson 的鳞茎[5]

5．海滨全能花 *Pancratium maritimum*[6]

6．小波斯石蒜 *Ungernia minor* 的叶[1,7]

7．螺波斯石蒜 *U．spiralis*[8]

8．淡黄色莲 *Zephyranthes flava*[9]

【ADME/Tox.】

1．分布[10]

给大鼠按 14mg·kg^{-1}剂量静脉注射恩其明盐酸盐，给药后 1、4、8、15、25min，在心、肝、脾、肺、肾、脂肪、肌肉、卵巢、胃和脑皆检测到原形药物。其中，肺、肾浓度最高，肝、卵巢、心、脾、胃次之，肌肉、脂肪、脑中最低。给荷瘤小鼠（S180，Ec 实体型）静脉注射恩其明盐酸盐后，瘤中恩其明盐酸盐含量为 3.40～8.68μg·g^{-1}。与小鼠肌肉中的含量相近，提示恩其明对瘤组织有一定的亲和性。

2．排泄[10]

给大鼠按 14mg·kg^{-1}剂量静脉注射恩其明盐酸盐，100min 内胆汁中的排泄量为（1.73±0.29）g·L^{-1}，占给予剂量的 36.46%±2.76%。24h 内尿液中累积排泄原形药物量占给予剂量的 23.28%±6.05%。24h 内粪便中累积排泄原形药物量占给予剂量的 1.79%±0.55%。胆汁中恩其明含量远大于粪中含量，这可能与肠肝循环及肠中恩其明容易分解有关。恩其明为石蒜碱内铵的醋酸盐，有极性基团，分子量为 325。这可能是胆汁中恩其明含量较高的原因之一。

3．药代动力学[10]

给大鼠分别按 7、14、17.5mg·kg^{-1}剂量静脉注射恩其明盐酸盐，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型。当恩其明进入体内后，其血液中浓度迅速下降，能迅速分布到多种组织。主要药代动力学参数为：

7mg·kg^{-1}剂量：V_c = 0.041mL、$t_{1/2\alpha}$ = 0.54min、$t_{1/2\beta}$ = 5.30min、K_{21} = 0.21min^{-1}、K_{10} = 0.89min^{-1}、K_{12} = 0.37min^{-1}、AUC = 45.1mg·L^{-1}·min^{-1}、CL_s = 36L·mg^{-1}·min^{-1}。

14mg·kg^{-1}剂量：V_c = 0.045mL、$t_{1/2\alpha}$ = 0.56min、$t_{1/2\beta}$ = 5.74min、K_{21} = 0.19min^{-1}、K_{10} = 0.88min^{-1}、K_{12} = 0.31min^{-1}、AUC = 114mg·L^{-1}·min^{-1}、CL_s = 39L·mg^{-1}·min^{-1}。

17.5mg·kg^{-1}剂量：V_c = 0.041mL、$t_{1/2\alpha}$ = 0.60min、$t_{1/2\beta}$ = 5.50min、K_{21} = 0.20min^{-1}、K_{10} = 0.77min^{-1}、K_{12} = 0.35min^{-1}、AUC = 127mg·L^{-1}·min^{-1}、CL_s = 32L·mg^{-1}·min^{-1}。

3种剂量药物的消除半衰期基本一致。恩其明与血浆蛋白的结合率为68.5%～73.9%。静脉注射恩其明后的半衰期较短，如需要在血中维持较长时间的浓度，以静脉滴注方法给药将更适宜。

4．毒性和/或不良反应

小鼠静脉注射的LD_{50}为36.4mg·kg^{-1}；小鼠腹腔注射其硝酸盐的LD_{50}为196mg·kg^{-1}，静脉注射其硝酸盐的LD_{50}为36.4mg·kg^{-1}。

【生物活性】

1．抗癌作用

恩其明醋酸盐和盐酸盐对腹水型小鼠艾氏癌、肝癌和大鼠吉田肉瘤皆有明显的抑制作用，同时对小鼠白血病L_{1210}、P_{388}、Lewis肺癌等也有明显的抑制作用[11,12]。在对21种人肿瘤细胞系的研究中，测得恩其明对肿瘤细胞生长抑制作用的平均IC_{50}为0.8μM，对白血病细胞的IC_{50}为1.3μM[13]。在对小鼠白血病P_{388}的试验中，按3.13、6.25、12.5、25mg·kg^{-1}剂量给药的T/C，游离的恩其明分别为133%、136%、148%和148%；其盐酸盐分别为133%、151%、155%和164%[12]。

恩其明可选择性抑制DNA拓扑异构酶Ⅱ，能使DNA拓扑异构酶Ⅱβ蛋白分泌减少，而对DNA拓扑异构酶Ⅱα蛋白分泌没有影响[13]；能明显抑制中国仓鼠V79细胞系细胞和人淋巴Raji细胞系细胞的生长，诱导肿瘤细胞发生姐妹染色体交换[14]。与小牛胸腺DNA结合，优先结合到GC碱基上，结合常数为0.26×10^6L·moL^{-1}[15]。它的抗白血病作用，可能是使红白血病细胞分裂停留在G_2期[16]。

其他的研究也证明了恩其明的肿瘤细胞生长抑制活性和细胞毒活性[17]。

2．对心血管的作用

恩其明具有降血压作用[18]。按1.8mg·kg^{-1}剂量将恩其明给予麻醉家猫，可使血压降低30%。按1～3mg·kg^{-1}剂量给家猫静脉注射其硝酸盐，使动脉压降低30～45mmHg 5～7min，且能延长环己烯巴比妥和水合氯醛对小鼠的睡眠时间1.5～2倍。

3．其他作用

对乙酰胆碱酯酶抑制活性的IC_{50}为0.35μM，比加兰他敏强（2.2μM）[5]。

【分析方法】

荧光检测法分析恩其明在大鼠体内的浓度[10]

仪器：荧光光度计

测定条件：E_x = 360nm，E_m = 530nm。

分析样品的制备：给大鼠静脉注射恩其明盐酸盐后，定时于颈动脉取血100μL，立即

加入到4mL无水酒精中，旋涡震荡后在3500rpm离心5min，取上清液，备用。大鼠内脏称重后加入到无水乙醇中，匀浆，其方法同上。用荧光光度计测定各样品中恩其明含量。

标准曲线和回收率：取新鲜全血，加对照品，用乙醇处理，使含恩其明浓度为0.25、0.5、1.0、1.5、2.0mg·L^{-1}，在3500rpm离心5min，取上清液，测荧光值，进行线性回归，得工作直线，回归方程为：$y = 1.402x + 37.90$（$r = 0.9990$）。取新鲜全血，肝素抗凝，加对照品使含恩其明0.5mg·L^{-1}，处理步骤同上，其回收率91.6% ± 3.1%。

【化学结构谱学数据】

恩其明： mp 270 ~ 271℃ (dec)[1]；UVλ_{max}^{EtOH} nm：260，280，365，416nm；^{1}H - NMR (600MHz，D_2O + 0.01% TFA - d_1) δ：9.19 (1H，s，H-7)，7.88 (1H，s，H-11)，7.59 (1H，s，H-8)，7.54 (1H，s，H-1)，7.34 (1H，s，H-3)，6.32 (2H，s，$-OCH_2O-$)，5.15 (2H，t，J = 7.0Hz，H-5)，3.70 (2H，t，J = 7.1Hz，H-4)；1H-1H-COSY：H-7 (H-5，H-11，H-8)，H-11 (H-7，H-8)，H-8 (H-7，H-11)，H-1 (H-3，H-4)，H-3 (H-4，H-1)，H-5 (H-4，H-7)，H-4 (H-5，H-3，H-1)；NOESY：H-7 (H-8)，H-5 (H-7，H-4)，H-11 (H-1)[5]。

恩其明三氟醋酸盐： 淡黄色结晶，mp > 250℃；计算值：C，57.00；H，3.19；N，3.69；$C_{18}H_{12}F_3NO_5$。实测值：C，56.77；H，3.11；N，3.83。^{1}H - NMR (DMSO - d_6) δ：11.08 (1H，br s)，9.54 (1H，s)，8.25 (1H，s)，7.86 (1H s)，7.79 (1H，d，J = 1.0Hz)，7.38 (1H，d，J = 1.0Hz)，6.44 (2H，s)，5.19 (2H，br t，J = 6.5Hz)，3.67 (2H，br t，J = 6.5Hz)；^{13}C - NMR (DMSO - d_6) δ：161.3，155.7，150.3，141.6，139.0，131.5，130.9，125.1，122.7，117.1，107.5，104.3，104.0，101.8，56.1，27.7；^{19}F - NMR (内标 DMSO - d_6，外标 CCl_3F) δ：-73.93[19]。

恩其明盐酸盐： mp 314 ~ 315℃ (dec)[1]。

恩其明硝酸盐： mp 277 ~ 281℃ (dec)[1]。

恩其明苦味酸盐： mp 280 ~ 282℃ (dec)[1]。

恩其明乙酸盐： 红色针状结晶 (EtOH)，mp 215℃ (dec)；^{1}H - NMR (CF_3COOD) δ：1.75 (3H，s，CH_3COO)，3.37 (2H，t，C_4-H_2)，4.80 (2H，t，C_5-H_2)，5.84 (2H，s，$O-CH_2-O$)，7.01 (1H，s，C_1-H)，7.18 (1H，s，C_3-H)，7.30 (1H，s，C_8-H)，7.42 (1H，s，$C_{10}-H$)，8.62 (1H，s，C_7-H)[19]。

现可对恩其明进行全合成[19]。

【附记】

1. 恩其明乙酸盐作为抗癌药物已在临床上试用。

2. 类似化合物的毒性

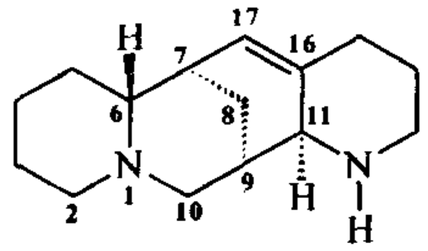
石蒜碱小鼠皮下注射、灌服和腹腔注射的LD_{50}分别为145mg·kg^{-1}、344mg·kg^{-1}和112.2mg·kg^{-1}；加兰他敏小鼠皮下注射和灌服的LD_{50}分别为（14 ± 2）mg·kg^{-1}和（17 ± 3）mg·kg^{-1}；力克拉敏小鼠皮下注射、灌服和腹腔注射的LD_{50}分别为（112 ± 10）mg·kg^{-1}、（131 ± 14）mg·kg^{-1}和（103 ± 13）mg·kg^{-1}；伪石蒜碱大鼠腹腔注射LD_{50}为110mg·kg^{-1}[20]。

参 考 文 献

1. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. London: Chapman and Hall, 1989: 1106
2. Ghosal S, Kumar Y, Singh SK. *et al*. Chemical constituents of Amaryllidaceae. Part 21. Ungeremine and criasbetaine, two antitumor alkaloids from *Crinum asiaticum*. *J. Chem. Res.*, Synopses, 1986, 1 (3): 112 ~ 113
3. Ramadan MA. Investigation of petroleum ether extract of the bulbs of *Crinum augustum* Rox. *Bull. Pharm. Sci.*, *Assiut Univ.*, 1998, 21 (2): 97 ~ 102
4. Bastida J, Codina C, Porras CL, *et al*. Alkaloids from *Hippeastrum solandriflorum*. *Planta Medica*, 1996, 62 (1): 74 ~ 75
5. Rhee IK, Appels N, Hofte B, *et al*. Isolation of the acetylcholinesterase inhibitor ungeremine from Nerine bowdenii by preparative HPLC coupled on – line to a flow assay system. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, 27 (11): 1804 ~ 1809
6. Abou – Donia AH, Abib AA, El Din AS, *et al*. Two betaine – type alkaloids from Egyptian Pancratium maritimum. *Phytochemistry*, 1992, 31 (6): 2139 ~ 2141
7. Normatov M, Abduazimov KA, Yunusov SY. Alkaloids of Ungernia minor. Structure of ungrminorine and ungeremine. *Uzb. Khim. Zh.*, 1965, 9 (2): 25 ~ 30
8. Allayarov KHB, Abdusamatov A, Yunusov SY. Ungernia spiralis and Sternbergia lutea alkaloids. *Khim. Prir. Soedin.*, 1970, 6 (1): 143 ~ 144
9. Ghosal S, Singh SK, Srivastava RS. Chemical constituents of Amaryllidaceae. Part 22. Alkaloids of Zephyranthes flava. *Phytochemistry*, 1986, 25 (8): 1975 ~ 1978
10. 梁罡，徐永平，胥彬. 恩其明醋酸盐的药代动力学研究. 中国药理学通报，1997，13 (1)：30 ~ 32
11. Robert KY, Zee C, Yan SJ, *et al*. Antileukemic activity of ungeremine and related ompounds preparation of analogues of ungeremine by a practical photochemical reaction. *J. Med. Chem.*, 1978, 21 (2): 204 ~ 209
12. Zee – Cheng RK, Yan SJ, Cheng CC. Antileukemic activity of ungeremine and related compounds. Preparation of analogues of ungeremine by a practical photochemical reaction. *J. Med. Chem.*, 1978, 21 (2): 199 ~ 203
13. Barthelmes HU, Niederberger E, Roth T, *et al*. Lycobetaine acts as a selective topoisomerase II beta poison and inhibits the growth of human tumour cells. *Br. J. Cancer*, 2001, 85 (10): 1585 ~ 1591
14. Huang CC, Han CS, Yue XF, *et al*. Cytotoxicity and sister chromatid exchanges induced *in vitro* by six anticancer drugs developed in the People's Republic of China. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1983, 71 (4): 841 ~ 847
15. Liu J, Yang SL, Xu B. Characteristics of the interaction of lycobetaine with DNA. *Acta Pharmacol. Sin.*, 1989, 10 (5): 437 ~ 442
16. Xu B. The influence of several anticancer agents on cell proliferation, differentiation and the cell cycle of murine erythroleukemia cells. *Am. J. Chin. Med.*, 1981 9 (4): 268 ~ 276
17. Ghosal S, Singh SK, Kumar Y, *et al*. The role of ungeremine in the growth – inhibiting and cytotoxic effects of lycorine: evidence and speculation. *Planta Med.*, 1988, 54: 114 ~ 116
18. Zakirov UB. Hypotensive properties of indophenanthridine alkaloids and their derivatives. *Med. Zh. Uzb.*, 1967, (9): 42 ~ 44
19. Stark LM, Lin XF, Flippin LA. Total synthesis of *Amaryllidaceae* pyrrolophenanthridinium alkaloids via the Ziegler – Ullmann reaction: tortuosine, criasbetaine, and ungeremine. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 3227 ~ 3230
20. 潘启超，陈小君，刘宗潮，等. 伪石蒜碱的抗瘤及药理研究. 药学学报，1979，14 (2)：705 ~ 709

苦 豆 碱

【化学名】(7a，9a) -16，17-Didehydro-9-de-2-piperidinyl-ormosanine
【英文名】Aloperine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{24}N_2$，232
【来源】
1．苦豆草 *Sophora alopecuroides* L．的全草和种子[1,2]及地上部分[3]。
2．苦参 *S．flavescens* Ait．的根[4]
【ADME/Tox.】[5]
1．吸收
按25mg·kg^{-1}剂量给小鼠灌胃苦豆碱，胃肠道以一级过程吸收，半量吸收时间为80.8min。
2．分布
按25mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射苦豆碱，以心脏分布量最高，依次为脂肪、肝脏、肺、脑、肌肉、肾、血浆。给药后60min，脂肪中仍较高，提示苦豆碱在脂肪中有蓄积。
3．排泄
按25mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射苦豆碱，给药后36h内累计尿中排泄量是给予剂量的13.4%，但胆汁中几乎没有药物排泄，提示大部分药物可能在肝脏内被代谢。
4．药代动力学
按10、25、40mg·kg^{-1}剂量给家兔耳缘静脉注射苦豆碱，血药浓度-时间曲线符合二室开放模型，三个剂量下的清除半衰期分别为124、119、114min，提示半衰期为剂量非依赖性；表观稳态分布体积分别为2.57、2.21、1.32L·kg^{-1}，提示苦豆碱组织分布广泛。
【生物活性】
1．抗菌、抗炎、抗病毒和抗过敏作用
体外实验对志贺、采内、福、斯密等15种痢疾菌株均有抑菌作用。对角叉菜和组胺等所致大鼠的炎症有明显的抑制作用，还有抗过敏作用[6,7]。
2．对心血管系统的作用
有显著的强心、抗心律失常、降压、降低心率等作用[7,8]。
3．对平滑肌的作用
对离体豚鼠回肠具有舒张作用，其对抗组胺作用强度强于槐定碱、野靛碱和苦参碱等；对抗5-羟色胺作用强度强于野靛碱、槐定碱[7]。
【分析方法】

1．气相色谱法测定苦豆碱在血浆、尿液和组织中的浓度[5]

仪器：气相色谱仪

色谱条件：5% OV101 填充柱（50cm × 31.75mm，I.D.）；载体为 Chromosorb GHP（100～120 目），色谱柱温度 175℃，气化室温度 260℃，检测器温度 300℃；载气流量：氮气 80mL·min^{-1}，氢气 40mL·min^{-1}，空气 380mL·min^{-1}。

分析样品的制备：按【ADME/Tox.】项方法将苦豆碱给予实验动物，在一定时间间隔内取血浆和组织匀浆 0.5～1.0mL，加入 12μg 槐果碱作为内标，用 20%三氯醋酸 1mL 沉淀蛋白、离心，取上清，再用 20% NaOH 1mL 碱化，震荡后用氯仿 7mL 分两次萃取，取氯仿液用 0.5g 无水硫酸钠脱水，水浴蒸干，用 20μL 氯仿溶解残渣，取 1μL 进样分析。

系统适用性分析：苦豆碱和槐果碱的保留时间分别为 1.92、6.72min，以样品对内标的峰面积比进行定量分析，线性范围为 1.0～20μg·mL^{-1}，最低检测线为 0.6μg·mL^{-1}，回收率大于 88%，日间和日内变异系数小于 2%。

本法特异性高，苦豆碱与内标物质及体液中内源性物质分离良好。

【化学结构谱学数据】

苦豆碱：无色大棱柱结晶，mp 71－73℃，$[\alpha]_D$ + 86.59°。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：2930，1445（环上 C－H），1165（C－N）；EI－MS：*m/z* 232 $[M]^+$，203，189，174，148，134，98，97，96，84，83。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：1.79（1H，m，H－7），5.40（1H，d，J = 6.4Hz，H－17），3.11（1H，d，J = 6.3Hz，H－11），3.08（1H，$2J_{13}$ = 12.0Hz，H－13e），2.66（1H，dd，$J_{13,14a}$ = 9.0Hz，$2J_3$ = 12.0Hz，H－13a），2.45（1H，dd，$J_{10,9}$ = 3.4Hz，$J_{10,10}$ = 12.0Hz，H－10a），2.86（1H，d，$J_{10,9}$ = 5.2Hz，H－10e），2.26（2H，ddd，J_{15} = 13.5Hz，$J_{15,13e}$ = 2.2Hz，$J_{15,14e}$ = 2.2Hz，H－15e）[9]。

（+）－苦豆碱：为无色棱晶（石油醚），mp 70－70.5℃；$[\alpha]_D$ + 83.0°，$[\alpha]_{577}$ + 86.0°，$[\alpha]_{546}$ + 97.9°，$[\alpha]_{435}$ + 170°，$[\alpha]_{405}$ + 206°（*c* 1.05，EtOH）。IRλ_{max}^{film}cm^{-1}：3278，2923，2851，1651，1454，1105，842；HR－CI－MS：*m/z* 232.1940 $[M]^+$（理论值 $C_{15}H_{24}N_2$，232.1939）。^{1}H－NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ：5.43（1H，d，J = 6.1Hz），3.15（1H，d，J = 6.2Hz），3.12－3.09（1H，m），2.90（1H，dd，J = 11.8，5.0Hz），2.77－2.74（1H，m），2.65（1H，td，J = 12.9，2.3Hz），2.55（1H，td，J = 13.0，2.5Hz），2.47（1H，d，J = 11.7，3.4Hz），2.31－2.25（2H，m），2.11－2.06（2H，m），1.85－1.30（8H，m），1.20 1H，d，J = 13.4Hz），1.11（1H，dd，J = 13.0，1.4Hz）；^{13}C－NMR（125MHz，$CDCl_3$）δ：138.2，124.8，61.1，58.5，55.1，48.5，46.8，35.5，33.2，32.9，29.6，26.4，25.8，25.6，21.1[10]。

参　考　文　献

1．Tolkachev ON，Monakhova TE，Sheichenko VI，*et al*．New types of alkaloids from *Sophora alopecuroides*．*Khim*．*Prir*．*Soedin*，1975，11（1）：30～37

2．Monakhova TE，Tolkachev ON，Kabanov VS，*et al*．Alkaloids of *Sophora alopecuroides*，neosophoramine，a new isomer of sophoramine．*Khim*．*Prir*．*Soedin*，1974，（4）：472～476

3．赵博光．苦豆草生物碱的研究．药学学报，1980，15（3）：182～183

4. Chen X, Yi C, Yang X, Wang X. Liquid chromatography of active principles in *Sophora flavescens* root. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2004, 812 (1-2): 149~163
5. 路洪，冷晓红，黄莉，等. 苦豆碱的气相色谱测定及其药代动力学. 中国药科大学学报，1990，21 (6)：361~363
6. Zhou CC, Gao HB, Sun XB, *et al*. Anti-inflammatory and anti-allergic action of aloperine . *Acta Pharmacol. Sin.*, 1989, 10 (4): 360~365
7. 黄秀梅，李波. 苦豆子类生物碱的药理学研究进展. 中国药事，2002，16 (3)：175~178
8. 谭焕然. 苦豆碱的抗心率失常作用研究. 北京医科大学学报，1997，29 (3)：277~279
9. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：44~45
10. Brosius AD, Overman LE, Schwink L. Total synthesis of (+) -aloperine. use of a nitrogen-bound silicon tether in an intramolecular Diels-Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 700~709

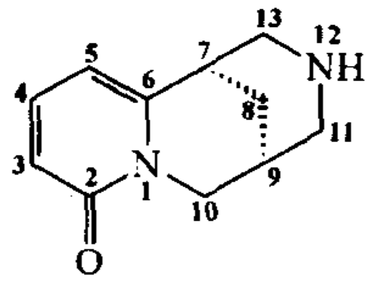
金 雀 花 碱

【化学名】1，2，3，4，5，6-Hexahydro-1，5-methano-8H-pyrido [1，2-a] [1，5]diazocin-8-one，(1*R*) -

【英文名】Cytisine

【异名】金雀儿碱，野靛碱，金链花碱，Baptitoxine，Sophorine，Ulexine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{11}H_{14}N_2O$，190

【来源】

1. 豆科植物 *Clathrotropis glaucophylla* Cowan 的茎皮[1]
2. 金雀花 *Cytisus osmariensis* (Coss.) Ball.[2]
3. 苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 的种子[3]
4. 豆科槐属植物 *S. viciifolia* 的种子[4]
5. 鹰爪豆 *Sparrium junceum* L.[5]
6. 豆科野决明属植物披针叶黄华（牧马豆）*Thermopsis lanceolata* R. Br. 的全草[6]
7. 高山黄华 *T. alpina* Ledeb. 的地上部分[7]
8. 野决明 *T. lupinvides* (L.) Linkd 的地上部分[8]
9. 互生叶野决明 *T. alternifolia* Regel et Schmath.[9]
10. 小叶野决明 *T. chinensis* Benth.[10]
11. 紫藤 *Wisteria sinensis* Sweet 的种子[11]

【ADME/Tox.】[12]

1. 吸收

将 2mg·kg^{-1}亚致死剂量的 [^{3}H] -金雀花碱静脉或灌胃给予小鼠，灌胃给药后 2h 达

最高血药浓度，吸收率近 42%。

2．分布

给予小鼠［^{3}H］－金雀花碱，组织中分布量最高的是肝脏、肾上腺和肾脏。静脉给药后胆汁中最高药物浓度时是血中的 200 倍。

3．排泄

给药后 24h，静脉给药的尿液中累计排泄放射活性是给药剂量的 32%，灌胃给药的尿液累计排泄放射活性是给药剂量的 18%；给药后 6h，粪便中累计排泄放射活性是给药剂量的 3%。

4．药代动力学

静脉给药的半衰期为 200min。

【生物活性】

1．呼吸兴奋作用

作用类似于烟碱，能反射性兴奋呼吸。按 0.02mg·kg^{-1}或 1.5mg/只剂量给麻醉猫股静脉注射，有较强的呼吸兴奋作用，同时伴有心跳加快、血压急剧上升，尔后随呼吸兴奋作用的消失而恢复正常。在 0.06mg·kg^{-1}剂量时，呼吸兴奋作用大大强于同剂量的山梗菜碱，约 5 倍剂量强度[13]。本品是异源性神经元烟碱受体激动药[14]。

2．对大脑循环的增压作用

按 0.1mg·kg^{-1}剂量给猫颈注射，会对大脑循环产生加压作用。PGE_1 或 PGE_2 可抑制这种作用，但消炎痛可加强这种作用[15]。

3．铁离子螯合剂

本品是新型铁离子螯合剂，可防止神经元细胞死亡。体外试验能剂量依赖性降低羟自由基的形成，还可减少 MPTP（1－methyl－4－phenyl－1，2，3，6－tetrahydropyridine）诱导的多巴胺损耗。有助于治疗帕金森病[16]。

【化学结构谱学数据】

金雀花碱：斜方棱柱结晶（丙酮），mp 152－153℃（升华），bp 218℃（2mm Hg）；$[\alpha]_D^{17}$ －120°。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3230，2860，1640，1560，1540，1470，1320，1140，900，820，790，750，740；UVλ_{max}^{MeOH} nm（ε）：306（10000），235（7943）；EI－MS：*m/z* 190（100），146（92），148（42），134（30），160（28），82（19），109（45）[1]。

金雀花碱：白色针晶（丙酮），mp 154～155℃。IR（KBr）cm^{-1}：3350，2950，2750，1640，900，790；EI－MS：*m/z* 190［M］$^+$（99.5），160（24.7），148（30.1），147（100.0），146（93.9），134（25.2），109（20.2），82（16.7）。^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：7.30（1H，dd，J = 9.0，6.7Hz，H－4），6.46（1H，dd，J = 9.0，1.2Hz，H－3），6.01（1H，dd，J = 6.7，1.2Hz，H－5），4.12（1H，dd，J = 15.6，0.8Hz，H_{eq}－10），3.89（1H，dd，J = 15.6，6.6Hz，H_{ax}－10），2.90～3.11（5H，m，H－11，H－13×2，H－7），2.33（1H，m，H－9），1.93（2H，m，2×H－8），1.25（1H，s，*N*－H）；^{13}C－NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：163.7（C－2），151.1（C－6），138.8（C－4），116.7（C－3），105.0（C－5），53.9（C－13），53.0（C－11），49.7（C－10），35.6（C－7），27.7（C－9），26.3（C－8）[3]。

金雀花碱：mp 139－142℃。^{1}H－NMR（400MHz，CD_3OD）δ：7.46（1H，dd，J=9.0，7.0Hz），6.42（1H，d，J = 9.0Hz），6.27（1H，d，J = 7.0Hz），4.05（1H，d，J = 15.2Hz），3.90（1H，dd，J = 15.2，6.3Hz），3.29（2H，br s），2.98（4H，m），2.34（1H，br s），1.99（1H，m）[17]；^{13}C－NMR（75.5MHz，CD_3OD）δ：165.8（C－2），116.9（C－3），141.3（C－4），108.2（C－5），152.9（C－6），36.3（C－7），26.9（C－8），28.8（C－9），51.1（C－10），53.0（C－11），54.0（C－13）[1]。

【附记】

临床主要用本品0.15%水溶液肌肉或静脉注射抢救手术创伤、战伤以及窒息性毒剂、氰类毒剂、麻醉药等引起的中毒时所产生的反射性呼吸暂停，也用于传染性疾病产生的心血管活动的衰竭及休克、虚脱状态和新生儿窒息等[13]。

参 考 文 献

1. Sagen AL，Gertsch J，Becker R，*et al*. Quinolizidine alkaloids from the curare adjuvant *Clathrotropis glaucophylla*. *Phytochemistry*，2002，61（8）：975～978
2. Adzet T，Masso JL. Study on the alkaloids of *Cytisus osmariensis*（Coss）Ball. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier.*，1975，35（4）：329～333
3. 张兰珍，李家实，皮特·豪佛顿，等. 苦豆子种子生物碱成分研究. 中国中药杂志，1997，22（12）：740～743
4. Xiao P，Kubo H，Komiya H，*et al*. Lupin alkaloids from seeds of *Sophora viciifolia*. *Phytochemistry*，1999，50（1）：189～193
5. Adzet T，Batllori L，San Martin R. Electrophoretic and thin－layer chromatographic identification of the alkaloids in the various organs of Spanish dyewood（*Sparrium junceum*）. *Rev. Real Acad. Farm. Barcelona*，1971，4（2）：13～17
6. 高文运，李医明，朱大元. 牧马豆生物碱成分研究. 中草药，1998，29（12）：796～798
7. Normatov M，Abduazimov KA，Yunusov SY. The alkaloids of *Thermopsis alpina* and *T. dolichocarpa*. *Dokl. Akad. Nauk. Uz. SSR.*，1962，19（3）：45～46
8. Dauksha AD，Denisova EK. Alkaloids of *Thermopsis lupinodes*. *Rast. Resursy.*，1966，2（1）：50～52
9. Dobroravana EK，Shakirov TT. Chromato polarographic determination of the quantity of Cytisine in *Thermopsis alterniflora*. *Khim. Prip. Soedin.*，1975，11（6）：816～817
10. Ohmiya S，Otomasu H，Murakoshi I，*et al*. *N*－Formyleytisine. New alkaloid from *Thermopsis chinensis*. *Phytochemisty*，1974，13（3）：643～644
11. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究（第一分册）. 北京：人民卫生出版社，1972：404
12. Klocking HP，Richter M，Damm G. Pharmacokinetic studies with 3H－cytisine. Arch. Toxicol. Suppl.，1980，4：312～314
13. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1983：299
14. 汤德生，张勇. 脑内神经元烟碱受体及其配基的研究进展. 上海第二医科大学学报，2001，21（6）：571～574
15. Amroyan EA. Participation of type "E" Prostaglandines in the effects of cytisine on aiebral vessel resistance. *Zh. Eksp. Klin. Med.*，1977，17（3）：3～7

16. Ferger B, Spratt C, Teismann P, *et al*. Effects of cytisine on hydroxyl radicals *in vitro* and MPTP – induced dopamine depletion *in vivo*. *Eur*. *J*. *Pharmacol*., 1998, 360 (2 – 3): 155 ~ 163
17. Jotham WC. Total synthesis of (±) – cytisine via the intramolecular heck cyclization of activated *N* – alkyl glutarimides. *Org*. *Lett*., 2000, 2 (26): 4205 ~ 4208

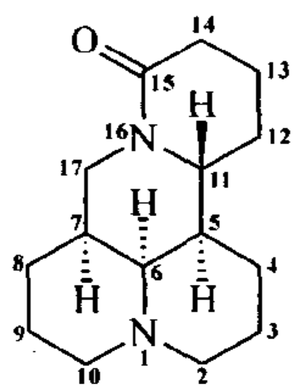
苦 参 碱

【化学名】Matridin – 15 – one

【英文名】Matrine

【异名】母菊碱，α – 苦参碱，*cis* – Matrine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{24}N_2O$，248

【来源】

1. 日本山豆根 *Euchresta japonica* Benth. 的地上部分[1]。
2. 苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 的全植物[2,3]
3. 黄叶槐 *S*. *chrysophylla* Seem. 的树皮[4]
4. 柳叶槐 *S*. *dunnii* Prain 的根[5]
5. 苦参 *S*. *flavescens* Ait. 的根[6]
6. 豆科植物广豆根 *S*. *subprostrata* Chun et T. Chen 的根[4]
7. 豆科植物四翅槐 *S*. *tetraptera* F. Mill. 的木材、树皮[7]
8. 白刺花 *S*. *viciifolia* Hance 的幼果[8]

【ADME/Tox.】

1. 生物利用度

按 15、30、60mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃苦参碱，在 15mg·kg^{-1}和 30mg·kg^{-1}剂量，苦参碱吸收率随剂量增加呈现倍增，生物利用度分别为 43.7% 和 47.4%；当剂量加大到 60mg·kg^{-1}剂量，吸收稍差，增加相应减少，可能是超过了吸收阈值。苦参碱绝对生物利用度为 31.6%[9]。按 50mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃苦参碱后 4 h，十二指肠和小肠的吸收率分别达 78.17% 和 90.83%，胃中几乎不被吸收[10]。

2. 分布

按 50mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃苦参碱，各脏器苦参碱达峰值约为给药后 0.5h。

给药后 48h 在大多数脏器仍能检测到苦参碱，以肾分布量最高，依次为肝脏、脾脏、肺脏、脑、心、血液[10]。

3. 排泄

按 50mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃苦参碱，给药后 24h 和 48h 累积粪便排泄率分别为给予剂量的 0.102%和 0.183%；尿液中排泄率分别为给药剂量的 25.91%和 28.59%。胆汁中给药后 6 h 累积排泄率为给予剂量的 0.274%。苦参碱在大鼠体内无蓄积现象[10]。

4. 药代动力学

按分析方法项“大鼠血浆中苦参碱的 HPLC 法分析”分析，给大鼠按 4～40mg·kg^{-1}剂量静脉注射苦参碱，表观总体清除率、清除半衰期、分布体积等没有明显的区别，即不依赖于给药剂量。曲线下面积随剂量成比例增加，因此，苦参碱的药代动力学行为是线性的。按 40mg·kg^{-1}剂量灌胃给药，30min 达最高血药浓度，为 3.89μg·mL^{-1}。苦参碱的吸收，给药后循环系中逐渐增加，从给药至给药后 2h 迅速增加，占吸收量的 39%；然后缓慢增加，至给药后 8h，累积吸收量占总吸收量的 44%[11]。苦参碱的药代动力学存在动物种属差异，主要药代动力学参数为：

大鼠，灌胃 15mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\beta}$ = （87.3 ± 27.2）min、t_{max} = （54 ± 13.1）min、C_{max} = （2.17 ± 0.85）mg·L^{-1}、AUC = 426.7 ± 130.3）mg·L^{-1}·min^{-1}[9]。

大鼠，灌胃 30mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\beta}$ = （93.5 ± 39.7）min、t_{max} = （66 ± 13.4）min、C_{max} = （4.27 ± 1.63）mg·L^{-1}、AUC = （925.8 ± 400.1）mg·L^{-1}·min^{-1}[9]。

大鼠，灌胃 60mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\beta}$ = （111.1 ± 34.6）min、t_{max} = （54 ± 13.4）min、C_{max} = （5.22 ± 1.92）mg·L^{-1}、AUC = （1233.6 ± 389.0）mg·L^{-1}·min^{-1}[9]。

大鼠，静脉注射 30mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\beta}$ = （96.3 ± 28.3）min、AUC = （1952.3 ± 488.1）mg·L^{-1}·min^{-1}[9]。

大鼠，灌胃 50mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 0.204min、$t_{1/2\beta}$ = 3.971min、t_{max} = 0.54min、C_{max} =5.687 mg·L^{-1}、AUC = 1386.0mg·L^{-1}·min^{-1}，K_{12} = 1.792 h^{-1}、K_{21} = 1.040h^{-1}、K_{10} =0.523h^{-1}、K_a = 3.400h^{-1}、$t_{1/2}K_a$ = 0.204h、A/F_c = 3.309μg·mL^{-1}。灌胃的血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，血浆蛋白结合率为 19.36%。吸收、分布迅速[10]。

兔，静脉注射 10mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 4.4min、$t_{1/2\beta}$ = 79.2min、V_d = 3.93L·mg^{-1}、CL = 33.6mL·kg^{-1}·min^{-1}、V_c = 1.10L·kg^{-1}[12]。

兔，静脉注射 40mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 1.370min、$t_{1/2\beta}$ = 76.58min、V_d = 2.61L·mg^{-1}、CL = 23.59mL·kg^{-1}·min^{-1}[13]。

兔，静脉注射 10mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 4.080min、$t_{1/2\beta}$ = 79.93min、CL = 12.10mL·kg^{-1}·min^{-1}、AUC = 424.0 mg·L^{-1}·min^{-1}、V_c = 0.6620L·kg^{-1}[14]。

兔，静脉注射 15mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 1.224min、$t_{1/2\beta}$ = 78.83min、CL = 12.45mL·kg^{-1}·min^{-1}、AUC = 605.6mg·L^{-1}·min^{-1}、V_c = 0.5284L·kg^{-1}[14]。

兔，静脉注射 20mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 2.537min、$t_{1/2\beta}$ = 72.00min、CL = 119.10mL·kg^{-1}·min^{-1}、AUC = 842.3 mg·L^{-1}·min^{-1}、V_c = 0.5849L·kg^{-1}[14]。

兔，静脉注射 30mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 2.227min、$t_{1/2\beta}$ = 73.89min、CL = 12.28mL·kg^{-1}·min^{-1}、AUC = 1267.2 mg·L^{-1}·min^{-1}、V_c = 0.5985L·kg^{-1}[14]。

兔，静脉注射 60mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 4.690min、$t_{1/2\beta}$ = 131.30min、CL = 10.07mL·kg^{-1}·min^{-1}、AUC = 5681.5 mg·L^{-1}·min^{-1}、V_c = 0.6309L·kg^{-1}[14]。

犬，灌胃 37.5mg·kg^{-1}剂量：α = （0.0215 ± 0.0019）min^{-1}、β = （0.00018 ± 0.00006）min^{-1}、$t_{1/2\beta}$ = （4350.35 ± 1622.26）min、t_{max} = （85.8 ± 9.37）min、C_{max} = （5.17 ± 0.51）mg·L^{-1}、CL = （0.0301 ± 0.0173）mL·kg^{-1}·min^{-1}、V_c = （17.22 ± 1.93）L·kg^{-1}、AUC = （2066.7 ± 272.0）mg·L^{-1}·min^{-1}、K_{12} = （0.0200 ± 0.0026）min^{-1}、K_{21} = （0.0025 ± 0.0006）min^{-1}、K_{10} = （0.0017 ± 0.0009）min^{-1}[15]。

犬，静脉注射 37.5mg·kg^{-1}剂量：α = （0.1509 ± 0.0019）min^{-1}、β = （0.00147 ± 0.00023）min^{-1}、$t_{1/2\beta}$ = （482.43 ± 80.35）min、CL = （0.1090 ± 0.0215）mL·kg^{-1}·min^{-1}、V_c = （27.68 ± 1.86）L·kg^{-1}、AUC = （2838.9 ± 557.8）mg·L^{-1}·min^{-1}、K_{12} = （0.0918 ± 0.0196）min^{-1}、K_{21} = （0.0566 ± 0.0127）min^{-1}、K_{10} = （0.0039 ± 0.0007）min^{-1}[15]。

人滴注 6mg·kg^{-1}剂量：α = （0.04616 ± 0.02865）min^{-1}、β = （0.00409 ± 0.00133）min^{-1}、$t_{1/2\alpha}$ = （19.21 ± 9.79）min、$t_{1/2\beta}$ = （184.22 ± 54.01）min、V_c = （123.06 ± 58.25）L·kg^{-1}、AUC = （596.08 ± 83.31）μg·mL^{-1}·min^{-1}、K_{12} = （0.01733 ± 0.01980）min^{-1}、K_{21} = （0.00794 ± 0.00600）min^{-1}、K_{10} = （0.02498 ± 0.00791）min^{-1}、CL = （2.7507 ± 0.5872）L·kg^{-1}·min^{-1}。静脉滴注血药浓度初期下降较快，然后缓慢下降，血药浓度－时间曲线符合二室模型，给药后 32h 尿中原形药物累积排泄量是给予剂量的 52.75%[16]。

静脉注射，苦参碱在杂种犬体内药代动力学特征符合二室模型，以苦参碱注射液为标准对照，苦参碱胶囊在杂种犬体内的生物利用度为 74.55% ± 14.11%，表明在体内吸收良好。

苦参碱在心脏等大多数脏器滞留时间较长，提示了其治疗柯萨奇 B 型病毒性心肌炎的药代动力学基础。苦参碱灌胃给予大鼠 48h 的原形药物累积排泄率不到 60%，提示苦参碱在体内发生了生物转化。苦参碱的排泄以肾脏排泄为主。

5. 毒性和/或不良反应

小鼠腹腔注射苦参碱的 LD_{50}为 150mg·kg^{-1}，大鼠腹腔注射的 LD_{50}为 125mg·kg^{-1}。

【生物活性】

苦参碱在体内外对小鼠艾氏腹水癌均有效，对 S－180 肿瘤细胞生长有显著抑制作用，治疗指数较高，约 1/30 和 1/60[1]。苦参碱还有利尿作用，按 90mg·mL^{-1}剂量灌服可显著增加家兔的尿量，最大效应出现在灌服的 60min 后。苦参碱还有抗心律失常、抗炎等作用。

【分析方法】

大鼠血浆中苦参碱的 HPLC 法分析[11]

仪器：岛津 LC－6A HPLC 仪，SPD－A UV－VIS 二极管阵列紫外检测器。

色谱条件：YMC－pack ODS－A 柱（150mm × 4.6mm I.D.，5μm）。流动相为乙腈－0.02mol·L^{-1}醋酸铵缓冲液－三乙胺（35∶65∶0.035，v/v/v），过 0.45μm 滤膜，使用前脱气。流速为 0.9mL·min^{-1}，检测波长为 220nm，室温检测。进样体积为 20μL。

血浆样品的制备：取血，肝素抗凝，在 4℃、8000rpm 离心 5min，得血浆。取血浆

0.1mL，加0.2mL乙腈（内含内标非那西丁5μg·mL^{-1}），旋涡混合30s。混合后15min，再在4℃、8000rpm离心2min，去沉淀的蛋白，取上清转移到1.5mL内含50－60mg NaCl试管中，旋涡混合，室温保温6min。然后，再在4℃、8000rpm离心5min，取有机层，过0.45μm滤膜，直接进样分析。

系统适用性分析：本法定量线为200ng·mL^{-1}血浆，回收率大于89%。苦参碱在0.5～50.0μg·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好（$r^2=0.9991$），变异系数小于6%。

苦参碱体内分布和药代动力学的分析现多采用高效液相色谱法，得到了理想的结果。具体方法参见药代动力学研究各项。

【化学结构谱学数据】

已得到α－，β－，γ－和δ－四种异构体。常见的为α－苦参碱，为针状或棱柱状结晶，mp 76℃；$[\alpha]_D$ +39.1°（H_2O）。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：2790，2750，1625，1460，1090；EI－MS：*m/z* 248 $[M]^+$（100），247 $[M-H]^+$（88.5），219（16.1），205（52.1），192（22.3），177（26.8），150（46.0），137（27.4），96（43.5），55（15.5）。^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：4.40（1H，dd，*J* = 12.7，4.3Hz，H_e－17），3.82（1H，dt，*J* = 10.1，7.7Hz，H－11），3.05（1H，t，*J* = 12.7Hz，H_a－17），2.80（2H，m，H－10，H_e－2），2.43（1H，m，H_e－14），2.25（1H，m，H_a－14），2.09（3H，m，H－6，H－10，H_a－2），1.94（4H，m，H_a－3，H－5，H－12，H_e－4），1.87（1H，m，H_a－9），1.85－1.50（9H，m，H－13×2，H－8×2，H－3，H_e－9，H－7，H－4，H_a－12）；^{13}C－NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：57.3（C－2），21.2（C－3），27.2（C－4），35.4（C－5），63.8（C－6），41.5（C－7），26.5（C－8），20.8（C－9），57.2（C－10），53.2（C－11），27.8（C－12），19.0（C－13），32.9（C－14），169.5（C－15），43.2（C－17）[17,18]。

【附记】

用于治疗宫颈癌、胃癌、肝癌及胆囊癌等有一定疗效[19]。也用于治疗病毒性肝炎[20]。

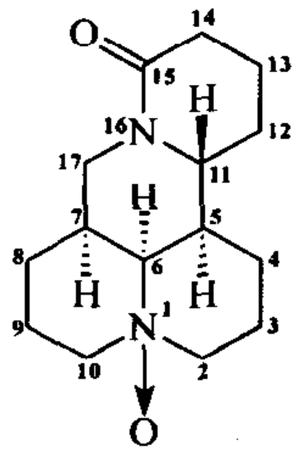
参 考 文 献

1. Ohmiya S，Otomasu H，Haginiwa J，*et al*. The alkaloids constituents of *Euchresta japonica* and the stereochemical assignment of two isomeric sophoridine *N*－oxides. *Chem. Pharm. Bull.*，1980，28（2）：546～551
2. Kuchkarov S，kushmuradov YK. Lupinine alkaloids from *Sophora alopecuroides*. *Khim. Prir. Soedin*，1979，（3）：413～414
3. 赵博光，严照金，杨绪等. 苦豆草生物碱甲苯提取分离生产工艺的研究. 中草药，1980，11（8）：350～352
4. Kdooka MM，Chang MY，Fukami H，*et al*. Hawaiian plant studies. XVII. Mamanine and pohakuline，two unprecedented quinolizidine alkaloids from *Sophora chrysophylla*. *Tetrahedron*，1976，32（8）：919～924
5. 凌敏，李祖强，罗蕾，等. 柳叶槐根化学成分的研究. 云南大学学报（自然科学版）2000，22（6）：446～448
6. kondo H. Alkaloid of the Chinese drug "Kuh－Seng" I.. *Arch. Pharm.*，1928，266：1～19
7. Briggs LH，Cambie RC，Montgomery RK. New zealand phytochemical survey. 13. Constituents of the wood and bark of *Sophera microphylla* and *S. tetraptera*. *N. Z. J. Sci.*，1975，18（4）：555～558

8. 王秀坤，李家实，陈平，等. 白刺花幼果生物碱成分的研究. 北京中医药大学学报，1996，19（5）：69
9. 祝经平，辛顺妹，马竹卿. 苦参碱大鼠灌胃的生物利用度研究. 中成药，1998，20（2）：2～4
10. 王平全，陈曙霞，李丹，等. 苦参碱在大鼠体内的药物动力学. 上海第二医科大学学报，1996，16（4）：250～252
11. Wu XN，Yamashita F，Hashida M，*et al*. Determination of matrine in rat plasma by high－performance liquid chromatography and its application to pharmacokinetic studies. *Talanta*，2003，59：965～971
12. 刘晓东，袁惠南，黄圣凯，等. 苦参碱在兔体内的药代动力学. 南京药学院学报，1986，17（4）：309～311
13. 罗学姬，夏炳南. 苦参碱的代谢动力学研究. 贵州医学院学报，1991，16（2）：180～183
14. 祝经平，邓大明，黄惠珍，等. 苦参碱的动物药代动力学研究. 中成药，1992，14（8）：7～8
15. 钱方，邵元福，马玉杰，等. 苦参碱胶囊的药代动力学及生物利用度. 第二军医大学学报，1999，25（5）：333～334
16. 王平全，陆国红，沈金芳，等. 苦参碱的人体药代动力学. 药学学报，1994，29（5）：326～329
17. 张兰珍，李家实，皮特·豪佛顿，等. 苦豆子种子生物碱成分研究. 中国中药杂志，1997，22（12）：740～743
18. Gonnella NC，Chen J. Stereochemical analysis and complete proton /carbon－13 NMR chemical shift assignments of matrine application of NOE and two－dimensional NMR techniques. *Magn. Reson. Chem.*，1988，26：185～190
19. 宋磊，王鲁萍，何仲海，等. 苦参碱的利尿作用及与药代动力学之间的关系. 河北医学，2001，7（8）：678～680
20. 蒋行健，包剑峰. 苦参碱治疗病毒性肝炎疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志，2001，10（2）：191

氧化苦参碱

【化学名】Matridin－15－one，1－oxide，（1β）－
【英文名】Oxymatrine
【异名】Matrine *N*－oxide，苦参素
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{24}N_2O_2$，264
【来源】
1. 日本山豆根 *Euchresta japonica* Benth.[1]
2. 厚果歌培尔槐 *Goebelia pachycarpa* C. A. Mey. 的地上部分[1]

3. 苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 的种子和地上部分[1,2]
4. 苦参 *S. flavescens* Ait 的根[3,4-6]
5. 砂生槐树 *S. moorcrofitiana* Benth. 的地上部分[1]
6. 白刺花 *S. viciifolia* Hance 的种子和花[7,8]
7. 广豆根 *S. subprostrata* Chun et T. Chen 的根[1]
8. 山豆根 *S. tonkinensis* Gapnep[9]

【ADME/Tox.】

1. 肠内生物转化

氧化苦参碱可被人肠内菌代谢为苦参碱。

2. 吸收[10~12]

摘出小鼠胃和肠，结扎两端，分别注入氧化苦参碱 2.5μM 和 6.0μM，37℃温孵培养。在胃中，温孵培养 1h，氧化苦参碱为给药剂量的 95.2%；6h 时，仍有给药剂量的 72.4%存在，说明氧化苦参碱在胃中的变化较慢。在肠中，温孵培养 1h，氧化苦参碱为给药剂量的 83.3%；6h 时，仅有给药剂量的 16.3%存在，说明氧化苦参碱在肠中的变化较快。给每只小鼠灌胃氧化苦参碱 6.0μM，胃肠道中的氧化苦参碱随时间推移逐渐减少。给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量灌胃氧化苦参碱 3h 后，剪头处死取血，证明氧化苦参碱能被吸收入血。给予小鼠^{3}H－氧化苦参碱，在结扎的在体胃和小肠袢上迅速吸收，给药后 1h，胃吸收给药量的 69.5%，小肠袢吸收给药量的 94.7%。此时间点胃和小肠的吸收皆接近饱和；给药后 8h，吸收量没有再增加。

给大鼠灌胃氧化苦参碱 3h 后，在血清中能同时检测到氧化苦参碱和苦参碱，提示在肠道内氧化苦参碱逐渐转化为苦参碱的过程中，2 种生物碱均可被吸收入血。

3. 分布[10,12]

给大鼠按 100mg·kg^{-1}肌内注射氧化苦参碱，给药后 0.5h，肾脏中的氧化苦参碱量为 67.3μg·g^{-1}，肺、血、脾、肝、心中的量依次递减；给药后 3h，除肾脏中的量较高外，其余组织中的量皆很低。给大鼠按 100mg·kg^{-1}灌胃氧化苦参碱，给药后 3h，氧化苦参碱量在各组织中的量皆很低。给豚鼠按 100mg·kg^{-1}肌内注射氧化苦参碱，每天一次连续 6 天，以后隔日注射一次，共三次，在骨髓中未检出氧化苦参碱。

给小鼠静脉或肌内注射 500μCi·kg^{-1}剂量的氧化苦参碱，给药 15min 和 1h 后，胆囊、肾、肝、肠等中的放射活性最高，其次为心、肺、脾、胃、胸腺、骨髓、皮毛和肌肉，脑、睾丸、股骨（去骨髓）和脂肪组织放射活性最低。

4. 代谢[10,11]

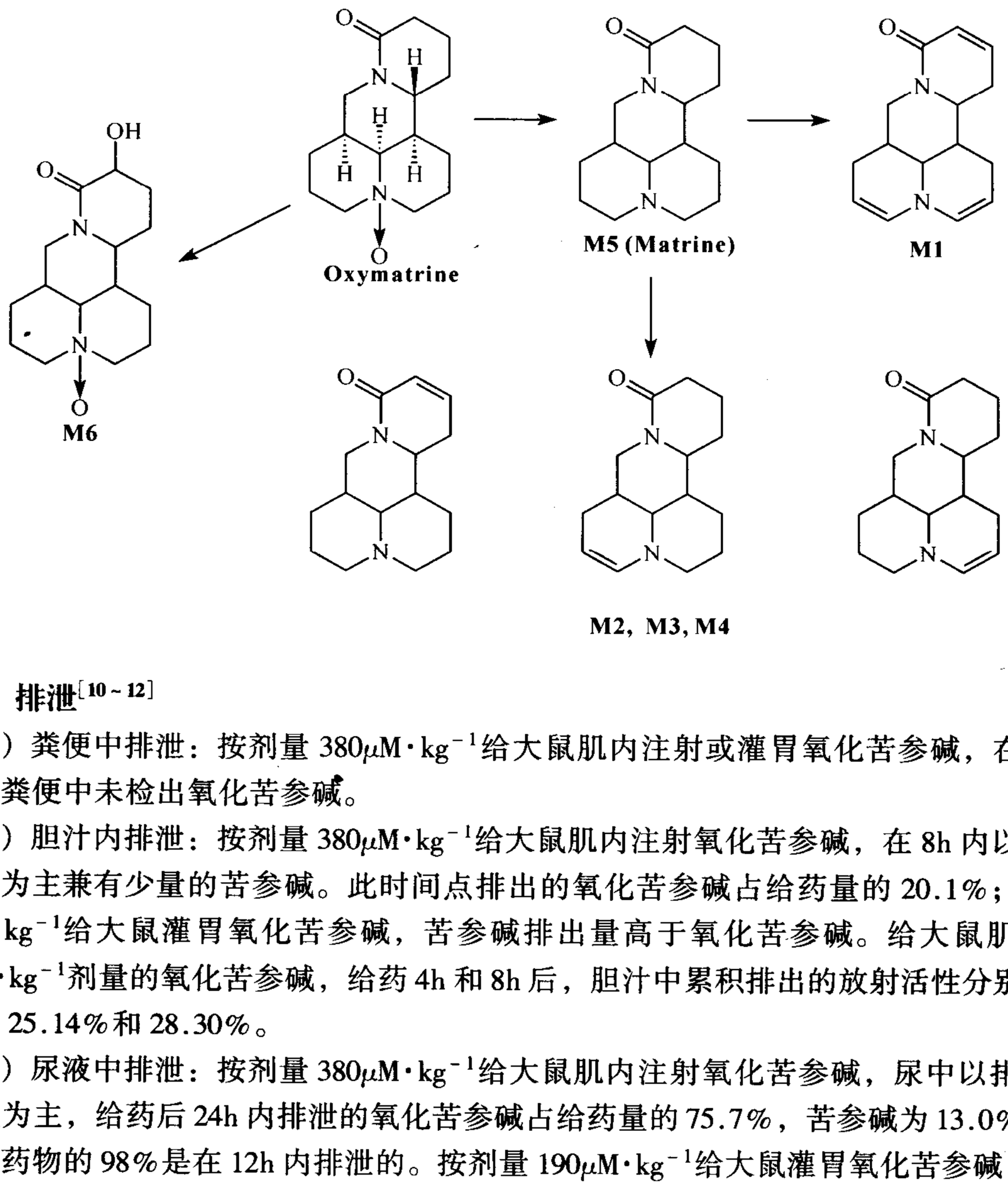
摘出小鼠胃和肠，结扎两端，分别注入氧化苦参碱 2.5μM 和 6.0μM，37℃温孵培养。在胃中，温孵培养 1h，胃中有苦参碱存在，存量为 4.8%；6h 时，苦参碱的存量为 24.4%，说明氧化苦参碱在胃中一部分转化为苦参碱。在肠中，温孵培养 1h，苦参碱的存量为 16.7%；6h 时的存量为 86.8%存在。上述事实说明氧化苦参碱转化为苦参碱在肠中的效率比胃中的高、速度快。离体实验表明，氧化苦参碱可被人肠内菌转化为苦参碱。给每只小鼠灌胃氧化苦参碱 6.0μM，胃肠道中的苦参碱存量一直处于低水平，提示随着氧化苦参碱转化为苦参碱，伴随苦参碱的吸收。给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量灌胃氧化苦参碱 3h

后，剪头处死取血，血中发现苦参碱。

给大鼠按 100mg·kg^{-1}灌胃氧化苦参碱，给药后 3h，各组织中的苦参碱存量皆比氧化苦参碱存量高，按肾、脾、肝、肺、心和血依次降低。

给大鼠按 100mg·kg^{-1}肌内注射氧化苦参碱，给药后 0.5h，肾脏中的苦参碱存量为 42.1μg·g^{-1}，肝脏中的苦参碱存量比氧化苦参碱高，其余组织的苦参碱存量皆很低。给药后 3h，肾脏中的苦参碱存量为 12.9μg·g^{-1}。

按 40mg·kg^{-1}剂量给健康大鼠腹腔肌注氧化苦参碱，在给药后 0～24h 的尿样中鉴定出原药及其六种 I 相氧化及还原代谢产物，且主要代谢物为苦参碱，未发现 II 相代谢物[13]。其代谢过程如下所示。



5．排泄[10～12]

（1）粪便中排泄：按剂量 380μM·kg^{-1}给大鼠肌内注射或灌胃氧化苦参碱，在 24h 内排出的粪便中未检出氧化苦参碱。

（2）胆汁内排泄：按剂量 380μM·kg^{-1}给大鼠肌内注射氧化苦参碱，在 8h 内以排出原形药物为主兼有少量的苦参碱。此时间点排出的氧化苦参碱占给药量的 20.1%；按剂量 190μM·kg^{-1}给大鼠灌胃氧化苦参碱，苦参碱排出量高于氧化苦参碱。给大鼠肌内注射 500μCi·kg^{-1}剂量的氧化苦参碱，给药 4h 和 8h 后，胆汁中累积排出的放射活性分别占给予剂量的 25.14%和 28.30%。

（3）尿液中排泄：按剂量 380μM·kg^{-1}给大鼠肌内注射氧化苦参碱，尿中以排泄氧化苦参碱为主，给药后 24h 内排泄的氧化苦参碱占给药量的 75.7%，苦参碱为 13.0%。排出的原形药物的 98%是在 12h 内排泄的。按剂量 190μM·kg^{-1}给大鼠灌胃氧化苦参碱，24h 内排泄的氧化苦参碱占给药量的 5.1%，苦参碱为 20.6%。人口服氧化苦参碱，排出的苦参碱量多于氧化苦参碱。

6. 药代动力学[10,12,13~15]

给大鼠按 100mg·kg^{-1}静脉注射氧化苦参碱，$t_{1/2\alpha}$ = 5.0min，$t_{1/2\beta}$ = 27.0min，V_d = 1.71L·kg^{-1}，而家兔的分别为 5.8min、29.6min 和 1.94L·kg^{-1}。

给家兔静脉注射氧化苦参碱求得的其他动力学参数为：α = （0.133 ± 0.020）min^{-1}，β = （0.0240 ± 0.003）min^{-1}，K_{21} = （0.050 ± 0.005）min^{-1}，K_{10} = （0.0626 ± 0.0030）min^{-1}，K_{12} = （0.0442 ± 0.016）min^{-1}，V_c = （0.740 ± 0.140）L·kg^{-1}。

静脉注射氧化苦参碱后，大鼠、小鼠和家兔血浆中的药物浓度 - 时间曲线符合开放式二室模型。

按 30mg·kg^{-1}剂量给 Beagle 犬灌胃氧化苦参碱，氧化苦参碱及其代谢产物苦参碱主要药代学参数[16]如下：

氧化苦参碱：$t_{1/2}$ = （5.5 ± 1.58）h，t_{max} = （1.0 ± 0.30）h，C_{max} = （2418.3 ± 970.78）ng·mL^{-1}，*MRT* = （3.2 ± 0.64）h，*CL/F* = （51.8 ± 10.01）L·h^{-1}，$AUC_{0\to24}$ = （5797.4 ± 908.16）ng·h^{-1}·mL^{-1}。

苦参碱：$t_{1/2}$ = （9.8 ± 2.77）h，t_{max} = （1.9 ± 1.09）h，C_{max} = （1532.4 ± 494.86）ng·mL^{-1}，*MRT* = （4.4 ± 1.97）h，*CL/F* = （53.4 ± 17.32）L·h^{-1}，$AUC_{0\to24}$ = （5530.5 ± 1042.65）ng·h^{-1}·mL^{-1}。

从氧化苦参碱的 $t_{1/2}$、t_{max}、C_{max}、*MRT* 与苦参碱的这些参数进行比较，表明氧化苦参碱的代谢产物苦参碱比母药达峰晚约 0.9h，苦参碱的末段消除半衰期约为氧化苦参碱的 2 倍，消除较母药慢；二者血药浓度曲线下的面积均值之比约为 0.95，提示有大量的氧化苦参碱在肠道内经肠内细菌转化为苦参碱而吸收入血。

7. 毒性和/或不良反应

乙肝、咽喉感染伴有低烧和面部微感染患者过量服用山豆根制剂可能会产生神经毒，此可能与氧化苦参碱和苦参碱有关[17]。

【生物活性】

1. 抗病毒活性

氧化苦参碱对 RSV 有抑制活性[18]。

氧化苦参碱对半乳糖胺诱发的肝纤维化有预防及治疗作用，其部分机制是通过抗脂质过氧化而保护肝细胞、抑制纤维生成等[19]。对脂多糖加氨基半乳糖造成小鼠暴发型肝有保护作用，其机制可能是抑制肿瘤坏死因子释放及 Fas、FasL 表达，从而阻断肝细胞凋亡及坏死[20]。通过对氧化苦参碱和其代谢产物苦参碱的比较研究，证明氧化苦参碱抑制炎症细胞因子产生的作用强于苦参碱。

氧化苦参碱能降低转基因 B 型肝炎小鼠肝脏 HBsAg 和 HBcAg 含量[21]，其作用机制可能是通过提高辅助性 T1 细胞动力学、降低辅助性 T2 细胞动力学来免疫应答乙肝感染，从而对 HBV 产生抑制作用[22]。但长时间治疗和大剂量用药效果未必最好[21]。

在稳定 HCV 表达模型，氧化苦参碱能够明显降低胞外 HCV RNA 含量，并不呈现细胞毒活性[23]。

2. 对心脏的作用

氧化苦参碱能增加家兔心房收缩力，且呈现良好的量 - 效关系。在浓度为 9μM 时不

影响心肌兴奋性，中毒剂量（360μM）时降低心肌收缩力和兴奋性[24]。按 50mg·kg^{-1}剂量给犬静脉注射能提高心肌舒张期兴奋阈值，可能通过延长有效不应期而抗心律失常[25]。含为 77% 氧化苦参碱的苦参总碱对氯化钡、乌头碱诱发的大鼠及哇巴因诱发的豚鼠心律失常均有治疗和预防作用[26]。

体外实验表明氧化苦参碱在培养心肌细胞较低（高）浓度可经 α（β）受体介导产生负（正）性频率作用[27]。

3．对脑组织的保护作用

氧化苦参碱能扩张麻醉小鼠脑膜血管，增加局部血流量；同时还明显加快血流速度。氧化苦参碱的作用与山莨菪碱类似，主要使高频运动红细胞增多。因此，氧化苦参碱对脑组织有一定的保护作用[28]。

4．对神经系统的作用

氧化苦参碱在蝲蛄神经肌肉节对谷氨酸诱导的反应具有抑制作用，但其作用大大弱于苦参碱[29]。

5．抗胃溃疡作用

氧化苦参碱对实验性胃溃疡的形成具有抑制作用，其作用机制与胃酸分泌有关[30,31]。

6．抗肿瘤作用

氧化苦参碱与环磷酰胺并用对实体型艾氏癌有协同抑制作用。此可能是氧化苦参碱诱导小鼠肝脏细胞色素 P_{450}，提高了环磷酰胺代谢活性。将单用环磷酰胺的剂量降低一半并用氧化苦参碱，其抗肿瘤作用强度亦然，且氧化苦参碱可减弱环磷酰胺所致白细胞减少[32]。但单用氧化苦参碱对小鼠腹水型艾氏癌细胞的生长无抑制作用[33]。氧化苦参碱对小鼠 S－180 癌细胞的生长具有抑制作用，其化疗指数比丝裂霉素 C 高 7.8 倍。

【分析方法】

1．HPLC 法测定家兔血清中氧化苦参碱[34]

仪器：高效液相色谱仪。

色谱条件：色谱柱为 Diamonsil C_{18}（200mm × 4.6mm I.D.，5μ）；流动相为乙腈－水＝20∶80（v/v，5mM·L^{-1}十八烷基磺酸钠，用磷酸调 pH＝3.2），非那西丁（phenacetin）为内标；检测波长为 220nm。氧化苦参碱在 0.5－100.0mg·L^{-1}浓度呈线性关系，r＝0.9965，日间偏差 RSD＝6.6%，日内偏差 RSD＝13.8%，平均回收率为 99.1%。

2．离子对反相高效液相色谱法测定兔血浆中氧化苦参碱含量[35]

仪器：Jasco PU－980 高效液相色谱仪，Jasco UV－975 紫外可见分光光度检测器。

色谱条件：色谱柱为 Diamonsil C_{18}（200mm × 4.6mm I.D.，5μm）；流动相为乙腈－水＝20∶80（v/v，5mM·L^{-1}十八烷基磺酸钠，用磷酸调 pH＝3.2），流速为 1.0mL·min^{-1}，检测波长为 220nm，以非那西丁为内标物。

系统适用性分析：氧化苦参碱在 0.5～100μg·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好（r＝0.9965），日内 $RSD \leqslant 6.16\%$，日间 $RSD \leqslant 13.8\%$，平均回收率为 99.1%。本法简便可行，适用于氧化苦参碱的血药浓度测定及药代动力学研究。

血浆样品的制备：精密吸取血浆 0.4mL 置于 5mL 具塞离心管中，依次加入重蒸馏水 0.2mL 和内标溶液 100μL 及 6% 高氯酸 0.4mL，旋涡混合 30s，在 10000rpm 离心 5min，将上

清液转移至 10mL 离心试管中，加 5mol·L^{-1} NaOH 溶液 0.4mL，氯仿 - 正丁醇（98:2）提取溶液 4mL，旋涡混合 1min，在 4000rpm 离心 10min。吸取下层有机层，40℃水浴氮气下吹干，残渣用 200μL 流动相溶解，旋涡混合 30s，在 15000rpm 离心 5min。取上清液，进样 10μL，测定。

空白血浆和分析样品血浆同法制备。

【化学结构谱学数据】

氧化苦参碱：无色骰子状结晶（丙酮），mp 208℃；$[\alpha]_D$ + 47.7°（EtOH）[3]；白色棱晶（氯仿 - 乙醚），mp 197 - 198℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2924，2988，1610（C = O），948（N→O）cm^{-1}[7]；UVλ_{max}^{EtOH} nm：209；EI - MS：*m/z* 264 $[M]^+$，247 $[M-OH]^+$（基峰），205 $[M-OH-$乙烯酮$]^+$，150，148，96；^{1}H - NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：4.50（1H，dd，*J* = 12.5Hz，H - 17β），3.70（1H，t，*J* = 12.5Hz，H - 17α），4.60（1H，m，H - 11）[8]；^{1}H - NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：5.02（1H，dt，*J* = 11.0，7.0Hz，H - 11），4.40（1H，dd，*J* = 12.3，5.2Hz，H - 17β），4.10（1H，t，*J* = 12.5Hz，H - 17α），3.20（5H，m，H_2 - 10，H_2 - 2，H - 6），2.60（2H，m，H - 3，H_a - 9），2.45（1H，m，H_e - 14），2.25（2H，m，H_a - 14，H_e - 12），2.05（1H，m，H_e - 8），1.50 - 1.90（9H，m，H - 5，H - 13，H - 4，H - 3，H_e - 9，H - 8，H - 4，H_a - 13，H - 7），1.30（1H，m，H_a - 12）；^{13}C - NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：68.7（C - 2），17.2（C - 3），25.9（C - 4），34.4（C - 5），67.1（C - 6），42.5（C - 7），24.5（C - 8），17.1（C - 9），68.1（C - 10），53.1（C - 11），28.5（C - 12），18.8（C - 13），32.9（C - 14），170.0（C - 15），41.6（C - 17）[2]。

【附记】

氧化苦参碱临床上治疗慢性 B 型肝炎有效[36]，治疗前血清 HBVDNA 水平较低者疗效较好[37]。氧化苦参碱或氧化苦参碱联合单磷酸阿糖腺苷治疗慢性乙型肝炎有较好的 HBV DNA 及 HBeAg 阴转率和抗 - HBe 的阳转率，其远期抗病毒疗效与干扰素相似[38]。

氧化苦参碱治疗慢性丙型肝炎有效，有较好的 HCV RNA 转阴率[39]，可抑制慢性丙型肝炎病毒增殖和具有抗肝纤维化及调节宿主免疫反应的作用。因此，氧化苦参碱可能成为治疗慢性 HCV 感染安全而有效的药物[40]。

氧化苦参碱对于糖皮质激素抵抗型哮喘患者的 T 淋巴细胞增殖有明显的抑制作用[41]，可试用于治疗糖皮质激素抵抗型哮喘[42]。

参 考 文 献

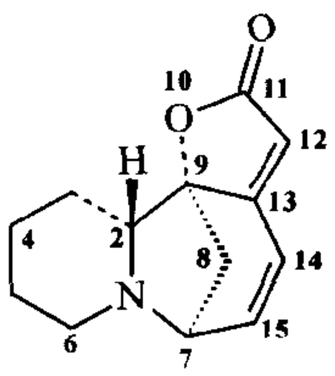
1. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：796
2. 张兰珍，李家实，皮特·豪佛顿，等. 苦豆子种子生物碱成分研究. 中国中药杂志，1997，22（12）：740 - 743
3. Okuda S，Murakoshi I，Kamata H. Studies on lupin alkaloids. I. The minor alkaloids of Japanes *Sophora flavescens*. *Chem. Pharm. Bull.*，1965，13（4）：482 ~ 487
4. 赵玉英，庞青云，刘京渤，等. 苦参生物碱的研究. 天然产物研究与开发，1994，6（1）：10 ~ 13
5. 赵玉英，张如意. 苦参化学成分研究概况. 天然产物研究与开发，1981，3（3）：91 ~ 103
6. 陆蕴如，杨钟柯，董育妹，等. 苦参在复方中化学成分变化的研究. 中国中药杂志，1996，21（7）：

412～414
7. 王秀坤，李家实，魏璐雪，等. 白刺花种子生物碱成分的研究. 中国中药杂志，1995，20（3）：168～169
8. 阎玉凝，王秀坤，李家实，等. 白刺花的花中生物碱成分研究. 中国中药杂志，1996，21（4）：232～233
9. Ku YR，Chang LY，Lin JH，*et al*. Determination of matrine and oxymatrine in Sophora subprostrata by CE. *J. Pharm. Biomed. Anal.*，2002，28（5）：1005～1010
10. 谢明智，周文正，张瑛. 氧化苦参碱的代谢. 药学学报，1981，16（7）：481～486
11. 王明雷，周秋丽，王本祥. 氧化苦参碱肠内菌代谢及吸收入血活性成分的研究. 中国中药杂志，2001，26（4）：272～274
12. 宋永良，董青莲，陈海燕，等. ^{3}H－氧化苦参碱在小鼠及大鼠体内的代谢. 中国医学科学院学报，1986，8（4）：261～265
13. 陈勇，陈怀侠，杜鹏，等. LC/MS分析大鼠体内氧化苦参碱及其主要代谢物. 药学学报，2005，40（8）：740～745
14. 黄圣凯，刘晓东，杨迎暴，等. 氧化苦参碱在兔体内的药代动力学. 中草药，1987，18（9）：402～403
15. 王晓红，黄圣凯. 苦参碱及氧化苦参碱的药代动力学与药效动力学. 药学学报，1992，27（8）：572～576
16. 王素军，王广基，李晓天，等. LC－MS法研究血浆中氧化苦参碱及其代谢物在犬体内的药代学. 中国中药杂志，2005，30（2）：133～136
17. Wang XP，Yang RM. Movement disorders possibly induced by traditional chinese herbs. *Eur. Neurol.*，2003，50（3）：153～159
18. Ma SC，Du J，But PP，*et al*. Antiviral Chinese medicinal herbs against respiratory syncytial virus. *J. Ethnopharmacol.*，2002，79（2）：205～211
19. 杨文卓，曾民德，范竹萍，等. 氧化苦参碱防治半乳糖胺诱导大鼠肝纤维化的实验研究. 中华肝脏病杂志，2002，10（3）：193～196
20. Xiang X，Wang G，Cai X，*et al*. Effect of oxymatrine on murine fulminant hepatitis and hepatocyte apoptosis. *Chin. Med. J.*（Engl），2002，115（4）：593～596
21. Chen XS，Wang GJ，Cai X，*et al*. Inhibition of hepatitis B virus by oxymatrine *in vivo*. *World J. Gastroenterol.*，2001，7（1）：49～52
22. Dong Y，Xi H，Yu Y，*et al*. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice：a study on the anti－hepatitis B virus mechanism of oxymatrine. *J. Gastroenterol. Hepatol.*，2002，17（12）：1299～1306
23. Chen Y，Li J，Zeng M，*et al*. The inhibitory effect of oxymatrine on hepatitis C virus *in vitro*. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2001，Suppl：12～14
24. 李锐松，姚秀娟，陈水英，等. 氧化苦参碱对离体兔心房的作用. 中国药理学报，1986，7（3）：216～218
25. 曾建新，曹宏宇，李青，等. 氧化苦参碱对心肌梗死犬心律失常的作用. 中国药理学报，1996，17（4）：379～382
26. 张宝风，宋丽艳，朱立光，等. 苦参总碱抗实验性心律失常作用的研究. 中药通报，1985，10（5）：37～38
27. 李锐松，余传林，金行中. 氧化苦参碱对体外培养心肌细胞搏动的影响. 中国药理学报，1989，10（6）：530～532
28. 马丽焱，肖培根，郭宝林，等. 几种中药成分对脑组织的保护作用. 中国中药杂志，1999，24（4）：238－239，256

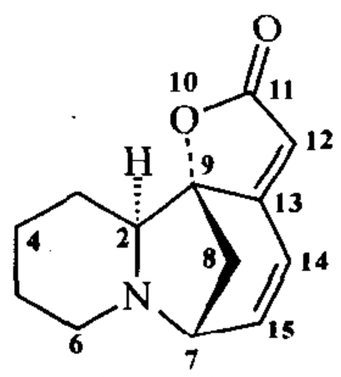
29. Ishida M, Shinozaki H. Glutamate inhibitory action of matrine at the crayfish neuromuscular junction. *Br. J. Pharmacol.*, 1984, 82 (2): 523 ~ 531
30. Yamazaki M. The pharmacological studies on matrine and oxymatrine. *Yakugaku Zasshi*. 2000, 120 (10): 1025 ~ 1033
31. Yamazaki M, Arai A, Suzuki S, *et al*. Protective effects of matrine and oxymatrine on stress ulcer in relation to their effects on the central nervous system. *Yakugaku Zasshi*. 1984, 104 (3): 293 ~ 301
32. 袁寀, 吕式琪, 姚娴. 氧化苦参碱对环磷酰胺抗癌活性和毒性的影响. 药学学报, 1987, 22 (4): 245 ~ 249
33. Kojima R, Fukushima S, Ueno A, *et al*. Antitumor activity of Leguminosae plants constituents. I. Antitumor activity of constituents of *Sophora subprostrata*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, 18 (12): 2555 ~ 2563
34. Qiu F, He ZG, Li HZ. HPLC analyses and pharmacokinetic studies of baicalin and oxymatrine in rabbits. *Pharmazie*, 2003, 58 (9): 616 ~ 619
35. 仇峰, 何仲贵, 李好枝, 等. 离子对反相高效液相色谱法测定兔血浆中氧化苦参碱含量. 沈阳药科大学学报, 2002, 19 (5): 328 ~ 331
36. Wang BE. Treatment of chronic liver diseases with traditional Chinese medicine. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, Suppl: E67 ~ 70
37. 陈燕熙, 茅佰元, 江建华, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效及其与 HBV 负荷的关系探讨. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (5): 335 ~ 336
38. 于岩岩, 王勤环, 朱理珉, 等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 中华肝脏病杂志, 2002, 10 (4): 280 ~ 281
39. Liu J, Manheimer E, Tsutani K, *et al*. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98 (3): 538 ~ 544
40. 李继强, 李超群, 曾民德, 等. 氧化苦参碱治疗慢性丙型病毒性肝炎的初步研究. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (4): 227 ~ 229
41. 孙永昌, 罗慰慈, 朱元钰. 糖皮质激素抵抗型哮喘的免疫学研究. 中华结核和呼吸杂志, 1997, (1): 12 ~ 15
42. Sun Y, Luo W. Steroid - resistant asthma immunologic characteristics. *Chin. Med. J.*, 1996, 109 (7): 527 ~ 532

一 叶 萩 碱

【化学名】Securinan - 11 - one
【英文名】Securinine
【结构式】



l-Securinine



d-Securinine

【分子式及分子量】$C_{13}H_{15}NO_2$，217

【来源】

1．圆盘叶下珠 *Phyllanthus discoides* Muell．－Arg．的根、茎和叶[1,2]

2．*Securinega durissima* 的根、茎和叶[3]

3．*S．flueggeoides* Muell．－Arg．［= *S．suffruticosa*（Pall.）Rehd.］的根、茎和叶[3]

4．长梗蝉翼藤 *Securidaca longipedunculata* Fres．的茎皮[3]

5．叶底珠（一叶荻）*Securinega suffruticosa*（Pall.）Rehd.（= *S．ramiflora* Muell．－Arg．= *S．japonica* Miq.）的根、茎和叶[4,5]

6．*S．suffruticosa* Rehd．var．*amamiensis* Furusawa 的叶[5]

【ADME/Tox.】[6-8]

1．吸收

给小鼠灌胃 *l*－一叶萩碱和 *d*－一叶萩碱迅速吸收，30min 内的消除率相同，但 *d*－一叶萩碱从胃肠道吸收略快于 *l*－一叶萩碱。

2．分布

按剂量 8mg 给大鼠灌胃一叶萩碱后 1～2h，除肾脏药物浓度可达 4～7μg·g^{-1}外，其他组织的药物浓度都很低。按剂量 4mg 给大鼠股静脉注射一叶萩碱后 1.5～2min 内处死大鼠、测定，各组织的药物浓度都较高，以肾脏最高，其次为心、脑，肝、脾、肺、血、脂肪、肌肉最低；给药后 4～5min 处死动物、测定，除肾和心中的浓度稍高外，脑、肝、脾、肺、血、脂肪、肌肉中的都很低。肝脏部分切除未能提高各组织的药物浓度。

按剂量 10mg·kg^{-1}给猫皮下注射一叶萩碱，20min 后死亡。在死亡猫肝、肾、脾、肺、心、血、脂肪、肌肉和肾上腺等都检测不到一叶萩碱的分布。

按剂量 5mg·kg^{-1}给兔经耳静脉注射一叶萩碱，于第二次给药后即刻处死，仅肺和心中的一叶萩碱浓度略高，肝、脾、肾、脑、肌肉等组织中的浓度皆很低。但如果给药后 30min 测定，各组织中的一叶萩碱浓度皆已接近于零。

对于纯品 *l*－一叶萩碱和 *d*－一叶萩碱来说，静脉注射 *l*－一叶萩碱和 *d*－一叶萩碱 1.5min 后，它们在脊髓的分布量最多，肾、血、脾、肺和肌肉次之，脑、心、肝和脂肪的分布量很少。静脉注射后 5min，大多数组织的药物浓度降低或无改变。但是，脊髓内 *d*－一叶萩碱的含量明显增高，比 *l*－一叶萩碱高 120%。给小鼠灌胃 *l*－一叶萩碱和 *d*－一叶萩碱 60min 或给大鼠静脉注射 *l*－一叶萩碱和 *d*－一叶萩碱 5min、30min 后，它们在体内的分布情形与上述相似。*l*－一叶萩碱和 *d*－一叶萩碱无论在大鼠或小鼠、无论灌胃或静脉注射，*d*－一叶萩碱在脊髓内的浓度比 *l*－一叶萩碱的浓度高两倍或数倍，且维持高浓度达 30min 之久。

3．代谢

按剂量 4mg 给雄性大鼠灌胃一叶萩碱，在消化道消失的速度很快，15min 后已消失一半。将 50μg 一叶萩碱与大鼠小肠内容物在 37℃ 温孵 1h，70%以上的一叶萩碱被破坏。按剂量 0.5mg·kg^{-1}给雄性小鼠腹腔注射一叶萩碱，在体内消失非常快。给药后立刻处死小鼠时，给药量的 43%已自体内消失。给药 5、10、15、30min 后处死小鼠，在体内已测不到一叶萩碱的存在。

在体外将一叶萩碱分别与大鼠血液和肝、脾、心、肺、肾、脑、肌肉、胃、小肠等组织匀浆液温孵，血液和肝代谢一叶萩碱的能力最强，脾、肺、肾、小肠和肌肉等也能代谢一叶萩碱，但代谢能力较弱。

收集不同动物尿液的氯仿提取物，以正丁醇－甲酸－水（15:3:2）为展开剂进行纸色谱，大鼠尿液中有5个斑点（R_f=0.83、0.72、0.56、0.39、0.05），犬尿液中有3个斑点（R_f=0.88、0.56、0.37），猴尿液中有3个斑点（R_f=0.82、0.56、0.39），人尿液中有2个斑点（R_f=0.94、0.56）。R_f=0.56的斑点为原形药物一叶萩碱。R_f=0.37或0.39的斑点鉴定为一叶萩碱代谢素A（securinimetaboline A），将R_f=0.83的斑点鉴定为一叶萩碱代谢素B（securinimetaboline B）。根据原形药物一叶萩碱和一叶萩碱代谢素A及B的结构特性，推断其代谢机制可能如图5－8所示。

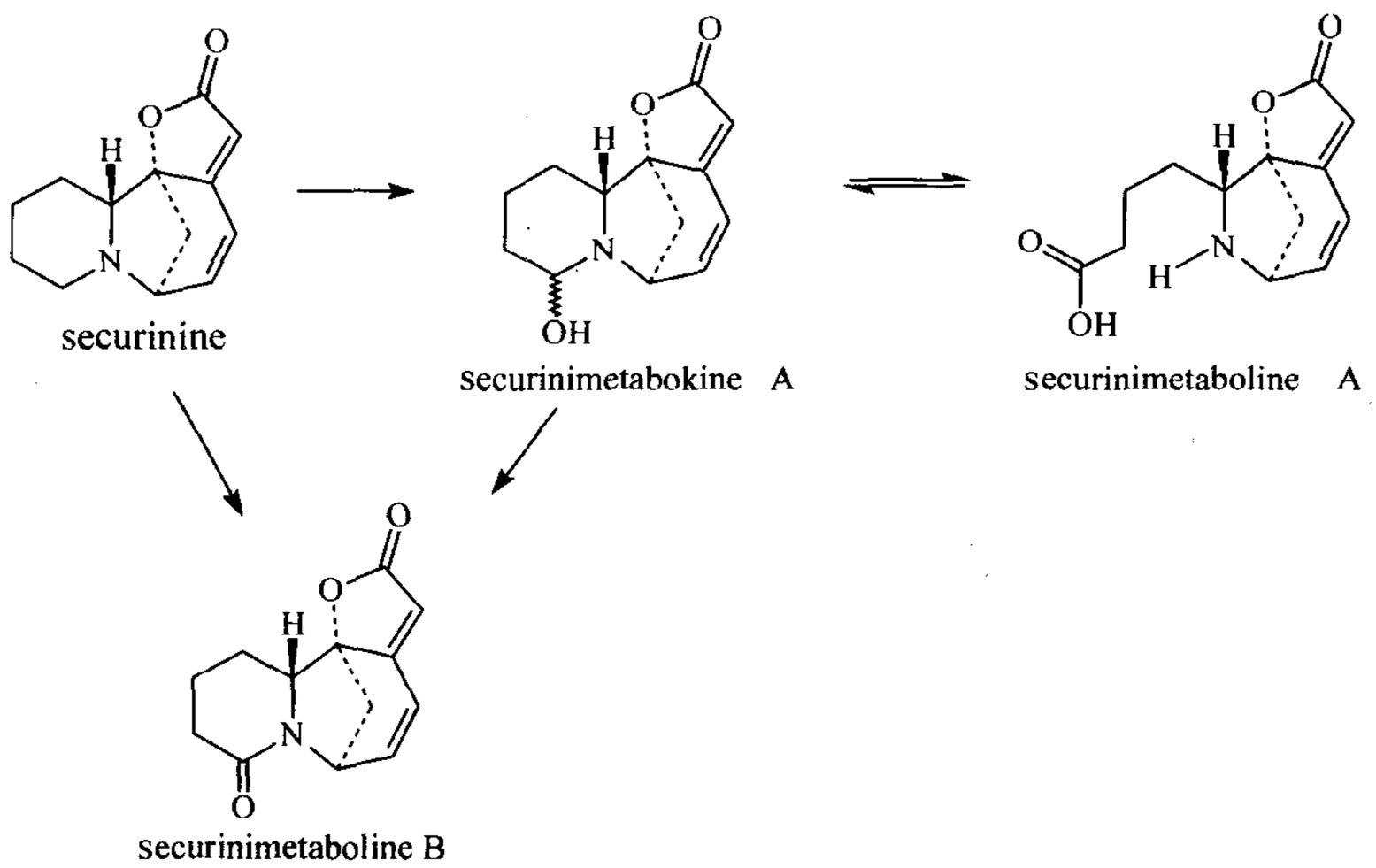


图5－8 一叶萩碱在大鼠和猴体内的代谢产物

大鼠和猴能代谢一叶萩碱产生一叶萩碱代谢素A和B，犬能代谢一叶萩碱产生一叶萩碱代谢素A和另外一种代谢产物，而从人代谢一叶萩碱产生的代谢物中即没有检出一叶萩碱代谢素A，也没有检出一叶萩碱代谢素B，而检出了另外一种代谢产物。此结果充分说明药物代谢的种属差异。

由于灌胃给予雄性大鼠一叶萩碱，在消化道消失的速度很快，且将50μg的一叶萩碱与大鼠小肠内容物在37℃温孵1h有70%以上的一叶萩碱被破坏，推断一叶萩碱在肠内偏碱性条件下可能被代谢。Lajis等[6]研究了在碱性条件下一叶萩碱的结构变化（如图5－9所示），为碱性条件下的内酯环开裂和继后酸性条件下的脱水关环。

大鼠红细胞、全血和血浆对一叶萩碱的代谢能力不同。在体外将大鼠红细胞、全血和血浆分别与一叶萩碱温孵，一叶萩碱自红细胞、全血和血浆消失的百分率分别89.5%、73.8%和0。红细胞代谢一叶萩碱的能力最强，全血次之，血浆无代谢能力。不同种动物和人的红细胞代谢一叶萩碱的能力也不同，小鼠、大鼠、家兔、犬、人的红细胞代谢一叶萩碱的代谢率分别为79.4%、74.9%、35.2%、32.5%和29.0%。由此可见：大鼠和小鼠

的红细胞代谢一叶萩碱的能力最强，家兔、犬和人的相近，约为大鼠和小鼠的 1/2。红细胞溶血后代谢一叶萩碱的能力降低，如家兔和犬的红细胞溶血后代谢一叶萩碱的代谢率分别为 15.2%和 17.0%，与上述结果相比，约降低了一半。

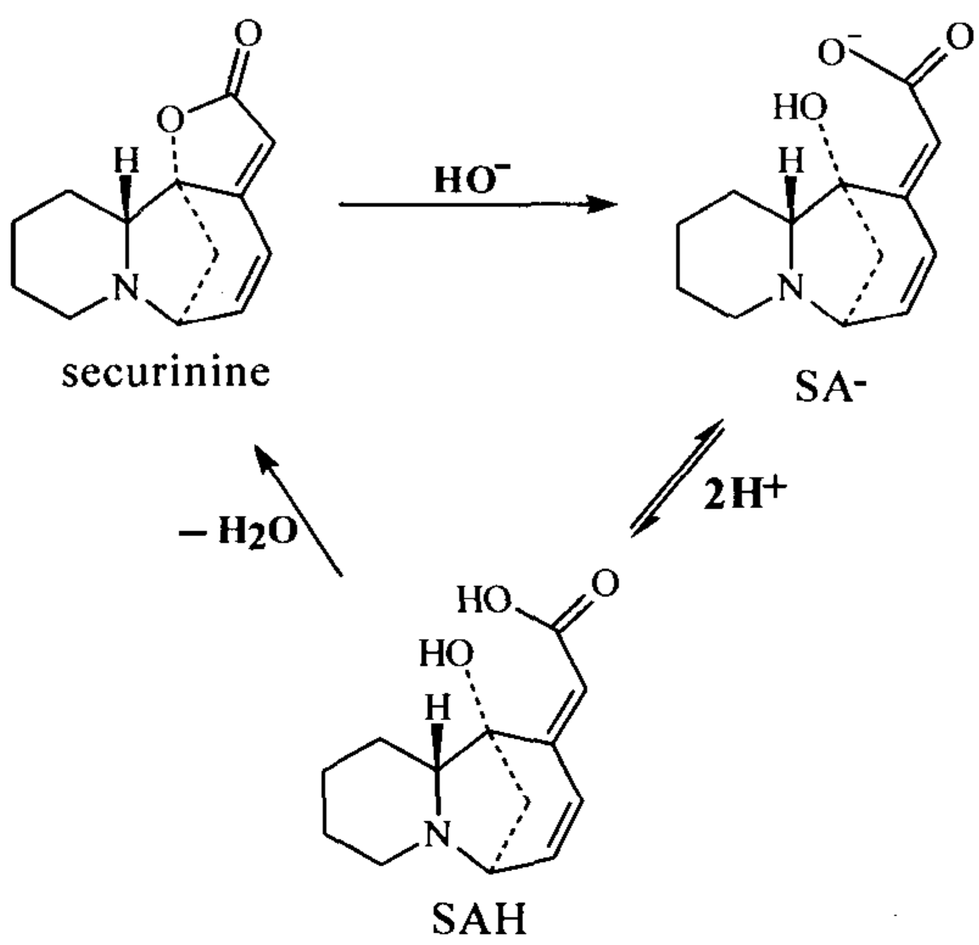


图 5-9　一叶萩碱在碱性条件下的内酯环开裂

将一叶萩碱代谢素 A、一叶萩碱代谢素 B、R_f 为 0.72 的斑点和原形药物一叶萩碱给小鼠经尾静脉注射，代谢产物都未见明显的药理作用，仅原形药物一叶萩碱有致惊厥作用。因此，一叶萩碱的药理作用是由其本身所引起。

4. 排泄

将一叶萩碱给雄性大鼠腹腔注射 20mg·kg^{-1}、雌犬肌内注射 5mg·kg^{-1}、雌猴灌胃 50mg·kg^{-1}，24h 内大鼠、犬和猴尿的一叶萩碱排出量分别为给予剂量的 4.5%、9.3%和 0.62%，第二天大鼠和猴的尿内仅有痕迹量的一叶萩碱存在。自大鼠和猴的粪便未检测出一叶萩碱的存在。另将一叶萩碱给雄性和雌性大鼠分别腹腔注射 15mg·kg^{-1}、给雌性犬肌内注射 5mg·kg^{-1}，连续 5 次（每次间隔 2h），自第一次给药后即连续收集 24h 尿液，大鼠和犬分别排出给药量的 4%和 7.5%。人口服一叶萩碱 30mg，24h 内经尿排出量为给予剂量的 2.0%。

给小鼠及大鼠灌胃或静脉注射 *l*-一叶萩碱和 *d*-一叶萩碱，给药后 24h 小鼠尿液中的 *l*-一叶萩碱和 *d*-一叶萩碱分别为给予剂量的 5.3%和 8.7%，大鼠尿液中的 *l*-一叶萩碱和 *d*-一叶萩碱分别为给予剂量的 14.4%和 26.9%；小鼠粪便中的 *l*-一叶萩碱和 *d*-一叶萩碱分别为给予剂量的 0.4%和 0.7%，大鼠粪便中的 *l*-一叶萩碱和 *d*-一叶萩碱分别为给予剂量的 4.3%和 2.8%。

按剂量 9mg·kg^{-1}分别给大鼠腹腔注射 *l*-一叶萩碱和 *d*-一叶萩碱，应用毛细管电泳技术研究其排泄的立体选择性[7]，发现胆汁、尿和粪便中的排泄以 *d*-一叶萩碱为主。

5. 毒性和/或不良反应

按剂量 27mg·kg^{-1}给瑞士种小鼠腹腔注射一叶萩碱，注射后 1～3min 引起小鼠肌群颤

动、四肢抽动、强直性惊厥，于2～4min内小鼠死亡。

按剂量40mg·kg^{-1}给Wistar大鼠腹腔注射一叶萩碱，注射后立即引起大鼠肌群颤动、肢体抽动、强直性惊厥，于5min内大鼠死亡；个别大鼠惊厥后逐渐恢复。

按剂量3mg·kg^{-1}给家兔静脉注射一叶萩碱，注射后立即引起家兔强直性惊厥，随后全身抽搐，10min后逐渐恢复。当剂量增加到10mg·kg^{-1}，惊厥连续发作，出现持续性强直性惊厥，8min后由于无呼吸而死亡。

按剂量5mg·kg^{-1}给猫皮下注射一叶萩碱，注射后2～3min动物活动增多，唾液分泌增多。当剂量增加到10mg·kg^{-1}，注射后2min动物唾液分泌量大增，随后全身抽搐，20min后呼吸停止而死亡。当剂量增加到20mg·kg^{-1}，注射后立即出现攻击性行为，全身抽搐，呼吸停止而死亡。当按剂量500mg·kg^{-1}给猫灌胃一叶萩碱，灌胃3min后强直性惊厥，20min后呼吸停止而死亡。

按剂量50mg·kg^{-1}给蟾蜍淋巴囊内注射一叶萩碱，蟾蜍活动增加；当剂量增加到100mg·kg^{-1}，引起蟾蜍尖叫，活动增多，排尿，但未出现惊厥。

按剂量5mg·kg^{-1}给犬肌内注射一叶萩碱，注射2min后活动增多、唾液分泌量增加；隔数日后再按剂量10mg·kg^{-1}肌内注射一叶萩碱，引起犬兴奋、活动增加、唾液分泌也增加，部分犬全身强力抽搐、呼吸困难，持续20－30min，然后逐渐停止发作。

按剂量54mg·kg^{-1}给猴灌胃一叶萩碱，在1.5h内无任何症状出现；按剂量4mg·kg^{-1}肌内注射一叶萩碱，也未引起明显改变。但当剂量增加到8mg·kg^{-1}时，猴立即卧倒在地、全身肌肉抽搐、呼吸困难、心跳加快，最后呼吸停止。如果辅以人工呼吸，心跳正常、肌肉不再抽搐。如果停止人工呼吸，猴死亡。

在急性毒性试验中，经静脉、腹腔、肌内、皮下和灌胃等不同途径给予小鼠一叶萩碱硝酸盐，其LD_{50}分别为：（6.23±0.16）mg·kg^{-1}、（31.8±1.58）mg·kg^{-1}、（19.32±1.66）mg·kg^{-1}、（20.42±1.9）mg·kg^{-1}和（270±20.2）mg·kg^{-1}。大鼠静脉、腹腔、肌内和灌胃等不同途径得到一叶萩碱硝酸盐的LD_{50}分别为：（15.1±0.48）mg·kg^{-1}、（41±2.2）mg·kg^{-1}、（17.1±1.35）mg·kg^{-1}和大于800mg·kg^{-1}。

一叶萩碱急性毒性较大，但小剂量连续给药的亚急性毒性较小。

按剂量5mg·kg^{-1}给小鼠腹腔注射*l*－一叶萩碱，未见明显症状。但当剂量增至接近惊厥剂量时，出现肌群颤动、肢体抽搐。按剂量27mg·kg^{-1}腹腔注射后立即引起四肢抽动和强直性惊厥。

静脉、皮下和腹腔给予*l*－一叶萩碱的LD_{50}约比*d*－一叶萩碱大1倍或更多，但口服毒性大4倍。*l*－一叶萩碱和*d*－一叶萩碱的毒性表现症状相似。

【生物活性】

1．抗菌活性

一叶萩碱对大肠杆菌（*Escherichia coli*）、金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）和耻垢分枝杆菌（*Mycobacterium smegmatis*）有抑制作用，MIC为0.5mg·mL^{-1}[2]。

2．对神经系统的影响

一叶萩碱对中枢神经系统有兴奋作用，类似于士的宁。给蛙、小鼠、大鼠、家兔和猫注射一叶萩碱会产生强直性和阵发性惊厥。尽管将猫断头去除脊髓以上部分后再静脉注射

一叶萩碱，仍能引起惊厥。蟾蜍发生惊厥后去除大脑和延脑，其仍能保持惊厥状态。但脊髓被破坏后惊厥状态即行消失。通过研究一叶萩碱对家兔脑电的影响可知，快波波幅增高，慢波波幅降低。通过研究一叶萩碱对心血管系统的影响，发现小剂量的一叶萩碱可使猫心肌收缩力增强，心电图的 P、R、T 波波幅增高；但大剂量的一叶萩碱却使 P、R、T 波波幅降低。进一步的深入研究发现一叶萩碱是胆碱酯酶的抑制剂，是蛙坐骨神经朗飞氏结节的阻断剂[8]。继后的研究发现安定对 *l* - 一叶萩碱硝酸盐所致惊厥有拮抗作用，腹腔注射的 ED_{50}为 0.28mg·kg^{-1}[9]。单用 γ - 氨基丁酸（GABA）对 *l* - 一叶萩碱硝酸盐所致惊厥没有显著影响，但静脉注射 10μg 的 GABA 与腹腔注射无拮抗作用剂量（0.18mg·kg^{-1}）的安定合并应用时，对 *l* - 一叶萩碱硝酸盐所致惊厥有拮抗作用。按剂量 3mg·kg^{-1}腹腔注射印防己毒素和按剂量 100mg·kg^{-1}腹腔注射异烟肼对 *l* - 一叶萩碱硝酸盐所致也有惊厥有拮抗作用。这说明 *l* - 一叶萩碱硝酸盐所致中枢兴奋作用与影响 GABA 能神经功能有关。

l - 一叶萩碱和 *d* - 一叶萩碱在终浓度 2×10^{-9}M·L^{-1}对基础状态下的大鼠海马齿状回颗粒细胞层群峰电位 PS（populationspike）无影响，对 HFS 诱导的突触传递长时程增强（LTP）也无增强作用。但将终浓度提高至 2×10^{-8}和 2×10^{-7}M·L^{-1}时，它们对基础 PS 和 HFS 诱导的 LTP 有明显的增强作用。该作用可被 GABA 完全拮抗。此提示 *l* - 一叶萩碱和 *d* - 一叶萩碱在相同浓度下产生相似的效应，它们可能通过拮抗 GABA 受体参与 LTP 的形成和维持[10]。尼莫地平可阻碍一叶萩碱诱导的 LTP 增强[11]。许多的研究[12~20]都证明一叶萩碱对 GABA 受体的作用。在麻醉大鼠侧脑室注射 *l* - 一叶萩碱，可引起肾交感神经放电增加、动脉血压升高和心率加快，并呈一定剂量 - 效应关系；但 *l* - 一叶萩碱作用明显弱于 bicuculline（Bic）。*l* - 一叶萩碱既能拮抗 muscimol，又能拮抗 baclofen 引起的交感抑制和降压反应。这些结果提示：前脑室周部位存在 GABA 能抑制机制，对交感心血管系统具有紧张性抑制作用，*l* - 一叶萩碱解除了这种抑制，使交感神经系统传出活动增强，因而产生升压作用。*l* - 一叶萩碱可能是一种非选择性的 GABA 受体拮抗剂[21]。

在一叶萩碱对学习记忆影响的研究中发现：在跳台法，8mg·kg^{-1}剂量的 *l* - 一叶萩碱能使训练时的学习能力显著提高，但对记忆力的影响不显著。在暗回避试验中，*l* - 一叶萩碱能使潜伏期延长，出错率显著降低，记忆能力明显增强。在 20% 乙醇造成记忆获得障碍时，12mg·kg^{-1}剂量的 *l* - 一叶萩碱能显著提高记忆能力。无论在跳台试验还是在暗回避试验，8mg·kg^{-1}和 12mg·kg^{-1}剂量的 *l* - 一叶萩碱，皆可显著地对抗 40% 乙醇所致记忆再现障碍。*l* - 一叶萩碱除对脊髓中枢有兴奋作用外，对中脑部位也有兴奋作用。

l - 一叶萩碱对血浆胆碱酯酶也有抑制作用。

3. 抗肿瘤作用

剂量 5 ~ 80mg·L^{-1}的一叶萩碱能诱导 HL - 60 细胞凋亡，且凋亡率随剂量增高而升高。MTT 法示一叶萩碱抑制 HL - 60 细胞增殖，呈时间、剂量依赖性，12h 的 IC_{50}分别为 27mg·L^{-1}[22]。

【分析方法】

1. 高效毛细管电泳法分析大鼠胆汁、尿和粪便排泄物中 *d* - 一叶萩碱和 *l* - 一叶萩碱[7]

分离大鼠胆汁、尿和粪便排泄物中 *d* - 一叶萩碱和 *l* - 一叶萩碱

羟丙基－β－环糊精为手性选择剂，分离介质为 32mmol·L^{-1}羟丙基－β－环糊精的 Tris－H_3PO_4 缓冲液（40mmol·L^{-1}，H_3PO_4 调至 pH 6.0）；分离电压为 15kV；柱温为 16℃；压力进样 6s；紫外检测波长为 254nm。在此条件下，*d*－—叶萩碱和 *l*－—叶萩碱两种旋光异构体得到了分离，如图 5－10 所示。

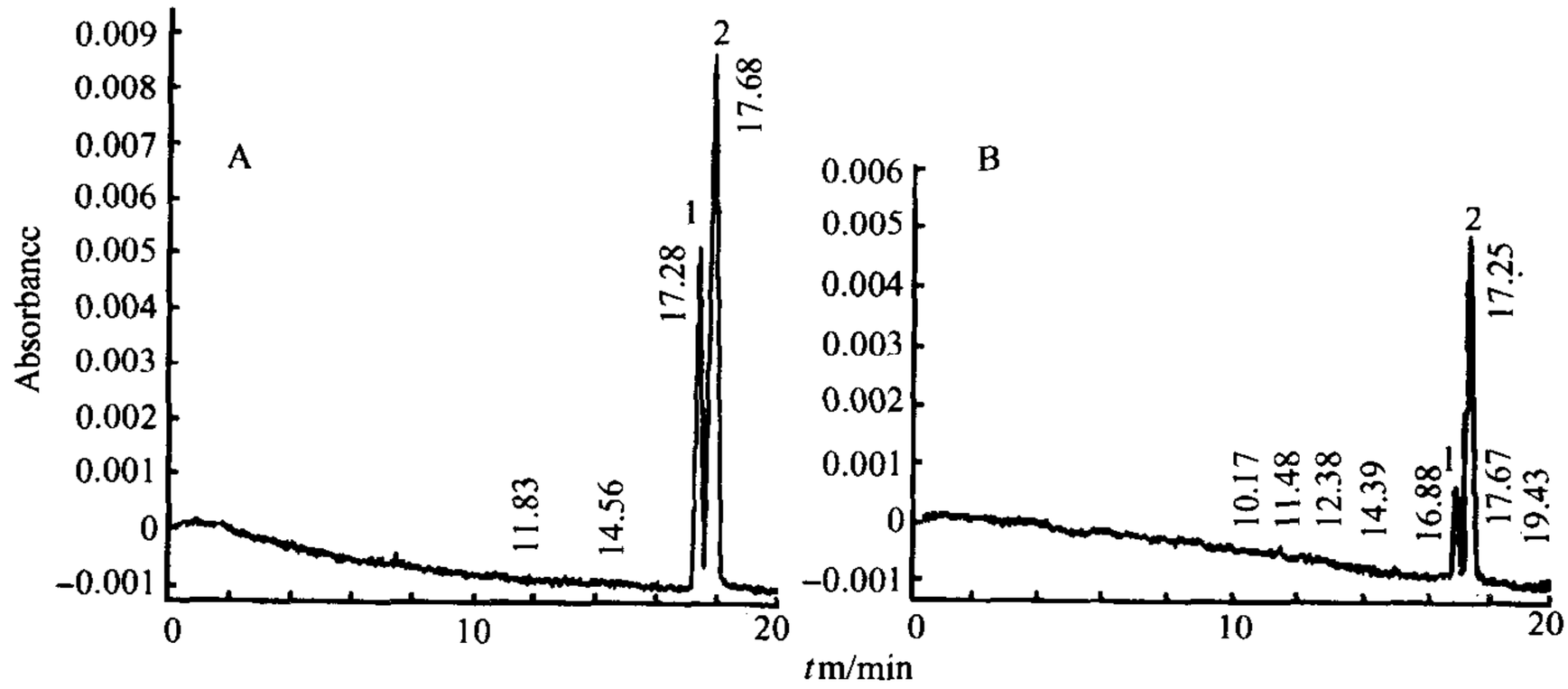


图 5－10 —叶萩碱的高效毛细管色谱图

A：尿液；B：胆汁；1：*l*－—叶萩碱；2：*d*－—叶萩碱

2. 气相色谱法[23]

分离—叶萩中—叶萩碱和别—叶萩碱（allosecurinine）。

—叶萩碱和别—叶萩碱经氢硼化钠还原成二氢衍生物后方能理想分离。

生药—叶萩粉末与二氯乙烷和 10%氨水以 1:5:01 比例混合，浸渍过夜，过滤。再用 3 倍量二氯乙烷提取残渣三次，合并二氯乙烷液，浓缩至原体积的 1/10，过滤。滤液用 1～2 倍量的 10%硫酸提取三次，用浓氨水中和 10%硫酸提取液后用氯仿提取，氯仿提取液用无水硫酸镁干燥、水浴上蒸去氯仿，残渣（总生物碱）在干燥器中减压干燥过夜。称取残渣 10.0mg 放入具塞试管中，用 0.9mL MeOH 溶解，加 5mg 氢硼化钠振摇，溶解后在室温放置 30min，加 0.02mL 冰醋酸酸化后再加 0.08mL 二乙胺，室温放置 2h。加入内标物菲，进行气相色谱分析。

色谱条件：不锈钢色谱柱（2.25m × 4mm I.D.）；填料为 1.5% SE－30 Chromosorb W；检测器为氢火焰离子化检测器；柱温为 175℃；检测器温度为 200℃；样品气化室温度为 300℃；氮气流速为 28mL·min^{-1}。

结果计算：峰面积由峰高乘半宽度计算，—叶萩碱或别—叶萩碱与菲的峰面积比，从工作曲线上得到相应的重量比，最后计算出生药—叶萩中—叶萩碱或别—叶萩碱的含量。

【化学结构谱学数据】

左旋—叶萩碱（*l*－securinine）：黄色针晶（石油醚），mp 142－143℃；$[\alpha]_D$－1042°（*c* 1.0，EtOH），p*Ka* 7.17；IR$\lambda_{max}^{CCl_4}$ cm^{-1}：1840，1760（内酯环），1640（C＝C）；UVλ_{max}^{EtOH} nm（log ε）：256（4.27）[4]。UVλ_{max}（二氧六环）nm（log ε）：255（4.20），333（3.35）；CD（二氧六环）nm（θ）：250（－80480），328（－52300）；ORD（二氧六环）：*c* 0.0017，$[\alpha]_{367}$－11840°，$[\alpha]_{298}$＋17280°，$[\alpha]_{262}$－0°，$[\alpha]_{240}$－13500°[24]；EI－MS：*m/z* 217 $[M]^+$。

^{1}H－NMR（60MHz，$CDCl_3$）δ：6.67（1H，q，H－14），6.42（1H，q，H－15），5.54（1H，s，H－12），3.86（1H，t，H－7）[25-27]；^{13}C－NMR（20MHz，$CDCl_3$）δ：62.7（C－2），27.4（C－3），24.6（C－4），26.0（C－5），48.8（C－6），58.9（C－7），42.4（C－8），89.5（C－9），173.4（C－11），105.0（C－12），170.2（C－13），140.3（C－14），121.4（C－15）[28]。

右旋一叶萩碱（*d*－securinine）：黄色棱柱状结晶（EtOH），mp 141～142℃；$[\alpha]_D$＋1035°（*c* 0.43，EtOH），$[\alpha]_D$＋1148°（*c* 0.40，$CHCl_3$）。

（±）－一叶萩碱［（±）－securinine］：黄色针晶（环己烷），mp 109～111℃。

【附记】

临床用于治疗周围性面神经麻痹；小儿麻痹症及其后遗症；肌萎缩性脊髓侧索硬化；神经衰弱；抑郁症和精神分裂等精神性疾病；慢性再生障碍性贫血，尤其与雄性激素康力龙联合应用效果更佳[29]。

成人一次口服最高剂量：5mg；皮下注射剂量：3mg；穴位注射总剂量：4～6mg。

小儿一次肌内注射剂量：2～4mg。

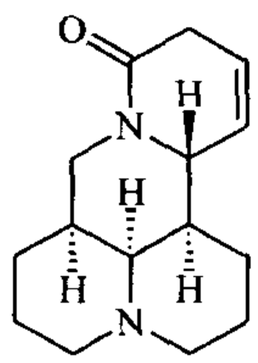
参　考　文　献

1. Quevauviller A，Foussard－Blanpin O，Bourrinet P. Pharmacodynamics of securinine，present in *Phyllanthus discoides*－Euphorbiaceae. *Therapie*，1967，22（2）：297～302
2. Mensah JL，Lagarde I，Ceschin C，*et al*. Antibacterial activity of the leaves of *Phyllanthus discoideus*. *J. Ethnopharmacol*.，1990，28（1）：129～133
3. Cordell GA，Saxton JE，Shamma M *et al*. Dictionary of Alkaloids. Chapman and Hall Ltd，1989：958
4. Horii Z，Tanaka T，Tamura Y，*et al*. Studies on securinine. I. Isolation and correlation of securinega alkaloids. *Yakugaku Zasshi*，1963，83：602～605
5. Saito S，Tanaka T，Iwamoto T，*et al*. Determination of securinine and its stereoisomers in plants of the Securinega species，and isolation of viroallosecurinine and virosine. *Yakugaku Zasshi*，1964，84（11）：1126～1133
6. Lajis NH，Noor HM，Khan MN. Kinetics and mechanism of the alkaline hydrolysis of securinine. *J. Pharm. Sci*.，1995，84（1）：126～130
7. 李晓海，张金兰，周同惠，等. 一叶萩碱的高效毛细管电泳手性分离及其大鼠体内立体选择性代谢研究. 药学学报，2002，37（1）：50～53
8. Friess SL，Durant RC，Whitcomb ER *et al*. Some toxicologic properties of the alkaloids galanthamine and securinine. *Toxicol. Appl. Pharmacol*.，1961，3：347
9. 陶上乘，彭建中，陆满文. 一叶萩碱的中枢惊厥作用. 中国药理学报，1986，7（1）：9～12
10. 许琳，张均田.（＋）和（－）－一叶萩碱对大鼠海马突触传递功能的影响及其作用机制. 药学学报，2001，36（8）：565～568
11. Xu L，Wang GL，Zhang JT. Intracellular calcium involved in the long－term potentiation induced by securinine in dentate gyrus of anesthetized rats. *Planta Med*.，2002，68（8）：752～753
12. Galvez－Ruano E，Aprison MH，Robertson DH，*et al*. Identifying agonistic and antagonistic mechanisms operative at the GABA receptor. *J. Neurosci. Res*.，1995，42（5）：666～673
13. Squires RF，Saederup E. Indomethacin/ibuprofen－like anti－inflammatory agents selectively potentiate the gamma－aminobutyric acid－antagonistic effects of several norfloxacin－like quinolone antibacterial agents on［35S］

t – butylbicyclophosphorothionate binding. *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43 (5): 795 ~ 800
14. Rognan D, Boulanger T, Hoffmann R, *et al*. Structure and molecular modeling of GABAA receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 1992, 35 (11): 1969 ~ 1977
15. Martin RJ, Pennington AJ, Duittoz AH, *et al*. The physiology and pharmacology of neuromuscular transmission in the nematode parasite, Ascaris suum. *Parasitology*. 1991, 102 (Suppl): S41 ~ 58
16. Gettins D, Goldsack N, Ibegbuna V, *et al*. Effects of GABAA receptor ligands on noradrenaline concentration and beta – adrenoceptor binding in mouse cerebral cortex. *Psychopharmacology*, 1990, 102 (3): 357 ~ 363
17. Squires RF, Saederup E. GABAA receptor blockers reverse the inhibitory effect of GABA on brain – specific [35S] TBPS binding. *Brain Res.*, 1987, 414 (2): 357 ~ 364
18. 屈志炜，张均田．一叶萩碱对5种神经递质受体和蛙脊髓膜电位的影响．药学学报，1987，22（4）：305 ~ 307
19. Beutler JA, Karbon EW, Brubaker AN, *et al*. Securinine alkaloids: a new class of GABA receptor antagonist. *Brain Res.*, 1985, 330 (1): 135 ~ 140
20. 赵晓燕，蒋正尧，彭建中．侧脑室注射一叶萩碱的心血管效应及作用机制．生理学报，2000，52（6）：473 ~ 478
21. Dong NZ, Gu ZL. Securinine induced apoptosis in human leukemia HL – 60 cells. *Acta Pharmacol. Sin.*, 1999, 20 (3): 267 ~ 270
22. 姚佩佩，宋振玉．一叶萩碱的代谢．中华医学杂志，1973，(4)：229 ~ 235
23. Horii Z, Ikeda M, Tamura Y, *et al*. Optical rotatory dispersion and circular dichroism of securinine and allosecurinine. *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, 12 (9): 1118 ~ 1121
24. Saito S, Kotera K, Shigematsu N, *et al*. Structure of securinine. *Tetrahedron*, 1963, 19: 2085 ~ 2099
25. Horii Z, Ikeda M, Yamawaki Y, *et al*. Absolute stereochemistry of securinine. *Tetrahedron*, 1963, 19: 2101 ~ 2110
26. Horii Z, Hanaoka M, Yamawaki Y, *et al*. The total synthesis of securinine and virosecurinine. *Tetrahedron*, 1967, 23: 1165 ~ 1174
27. Beutler JA, Livant P. CMR assignments of the securinine alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1984, 47 (4): 677 ~ 681
28. 一叶萩碱治疗慢性再生障碍性贫血协作组．一叶萩碱和康力龙联合治疗慢性再生障碍性贫血的疗效观察．中华内科杂志，1984，23（11）：662 ~ 665

拉 马 宁 碱

【化学名】12 – dehydro – matridin – 15 – one
【英文名】Lehmannine
【异名】莱曼碱，莱曼宁
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{22}N_2O$，246

【来源】

1．苦豆子 *Sophora alopecuroides* L．的全植物[1]

2．苦参 *S．flavescens* Ait．的根[1,2]

3．山豆根 *S．tonkinensis* Gapnep．的根[1]

【ADME/Tox.】

1．吸收

肌内注射的吸收和生物利用度皆优于灌胃给药，给兔灌胃的生物利用度为 43.12%，肌内注射的生物利用度为 104.43%[3]。

在大鼠在体小肠回流实验胆管结扎与不结扎的药动学参数中，拉马宁碱平均吸收半衰期分别为（3.52±0.46）h 和（5.64±1.6）h，最终吸收程度分别为 70.08%和 56.78%[4]。

2．药代动力学

按 40mg·kg^{-1}剂量给兔静脉注射拉马宁碱，血中药物浓度－时间曲线符合二室模型；但口服同样剂量的拉马宁碱，其动力学特征符合口服吸收一室模型。t_{max} = 39.67min、C_{max} = 4.14μg·mL^{-1}、吸收半衰期 K_a = 0.0436min^{-1}、$t_{1/2}K_a$ = 53.72min、$t_{1/2}$ = 53.72min、表观分布容积 V_d = 2511.67mL·kg^{-1}、清除率 CL = 32.65mL·kg^{-1}·min^{-1}、药物浓度－时间曲线下面积 AUC = 528.24μg·mL^{-1}·min^{-1}、生物利用度 F = 43.12%。按同样剂量肌内注射，其动力学特征亦符合吸收一室模型。吸收半衰期 $t_{1/2}K_a$ = 36.74min、表观分布容积 V_d = 1718.51mL·kg^{-1}、清除率 CL = 32.65mL·kg^{-1}·min^{-1}、药物浓度－时间曲线下面积 AUC = 1279.42μg·mL^{-1}·min^{-1}、生物利用度 F = 104.43%。静脉注射、肌内注射和灌胃给药后 4 h，血浆中拉马宁碱的浓度皆下降到 1μg·mL^{-1}以下[3]。

分别按 5、10、20mg·kg^{-1}剂量给兔静脉注射拉马宁碱，血中药物浓度－时间曲线符合二室模型，三种剂量下的药代动力学参数基本相同，体内过程符合一级动力学过程[5]。$t_{1/2\alpha}$ = 4.75min、$t_{1/2\beta}$ = 35.7min、MRT = 45.4min、V_{dss} = 1.25L·kg^{-1}。拉马宁碱在兔体内分布迅速，消除亦快，分布广泛。

【生物活性】

拉马宁碱能提高大鼠纹状体和前脑边缘区多巴胺代谢物二羟基苯乙酸和高香草酸的含量，降低纹状体中多巴胺和边缘区的去甲肾上腺素含量。

【分析方法】

分光光度法[3]和气相色谱法[4]测定生物体液中拉马宁碱浓度。

【化学结构谱学数据】

拉马宁碱：白色结晶（石油醚），mp 92～93.5℃，$[\alpha]_D$ = +27.6°；$C_{15}H_{22}N_2O$ 元素分析（%，计算值）：C 72.90（73.17），H 9.15（8.94），N 11.20（11.38）。IR$\nu_{max}^{CCl_4}$ cm^{-1}：2798，2735（反式喹啉里西啶），1641（内酰胺羰基），3049，700（顺式双键）；MS m/z（%）：246 $[M]^+$（100），245 $[M-H]^+$，（55），231（2），218（10），230（52），186（8），174（6），174（8），160（20），148（21），136（20），122（23），108（28），98（23），96（71），80（37），67（57），54（34），41（95）。^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：5.85－5.75

(2H, m, H-12, H-13), 4.45-4.43 (2H, m, H-17e, H-11e), 3.12-3.07 (1H, m, H_a-17), 2.94 (2H, m, H_a-14, H_e-14), 2.14-1.40 (15H, m, 2H-2, 2H-3, 2H-4, 2H-8, 2H-9, 2H-10, H-5, H-6, H-7); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ: 166.2 (C-15), 123.7 (C-12), 122.7 (C-13), 64.1 (C-6), 57.9 (C-11), 57.5 (C-10), 57.4 (C-2), 44.5 (C-17), 41.7 (C-7), 35.9 (C-5), 31.9 (C-14), 27.9 (C-4), 26.9 (C-8), 21.3 (C-3), 21.1 (C-9)[6]。

参 考 文 献

1. Song JZ, Xu HX, Tian SJ, *et al*. Determination of quinolizidine alkaloids in traditional Chinese herbal drugs by nonaqueous capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. A*, 1999, 857 (1-2): 303~311
2. Chen X, Yi C, Yang X, *et al*. Liquid chromatography of active principles in Sophora flavescens root. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2004, 812 (1-2): 149~163
3. 崔景斌, 等. 拉马宁碱兔体内药物动力学和生物利用度研究. 中国医药工业杂志, 1991, 22 (6): 257~259
4. 崔景斌, 吴文惠, 胡晋. 拉马宁碱大鼠小肠吸收的研究. 沈阳药科大学学报, 1994, 11 (2): 79~83
5. 谢永新, 等. 莱曼宁的气相色谱测定法及其兔体内的药代动力学. 中国药科大学学报, 1988, 19 (3): 182~186
6. 刘斌, 李金亮, 元英进. 苦豆子种子中生物碱的分离及 lehmannine 的结构确定. 中草药, 2001, 32 (4): 392~396

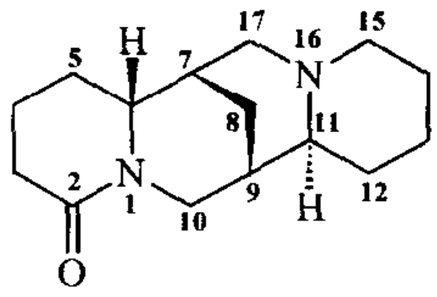
羽 扇 豆 碱

【化学名】Dodecahydro-7, 14-methano-4*H*, 6*H*-dipyrido [1, 2-a: 1′, 2′-e] [1, 5] diazocin-4-one

【英文名】Lupanine

【异名】羽扇豆烷宁，羽扇豆毒碱，白羽扇豆碱，白金雀花碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{24}N_2O$, 248

【来源】

1. 黄花棘豆 *Oxytropis ochrocephala* Bunge 的地上部分[1]
2. 苦参 *Sophora flavescens* Ait.[2]
3. 披针叶黄华 *Thermopsis lanceolata* 的全草[3]
4. 豆科龙骨豆属植物 *Clathrotropis glaucophylla* Cowan 的树皮[4]
5. 白刺花 *Sophora viciifolia* 的种子[5]

【ADME/Tox.】

1．排泄[6]

在基因型 CYP2D6 缺乏代谢群（PM）和广泛代谢群（EM）研究了羽扇豆碱志愿受试者的代谢处置。按 40.26μmol 口服羽扇豆碱，在广泛代谢群羽扇豆碱从尿液排泄的半衰期 $t_{1/2}$为（6.2±0.5）h，给药后 72h 累计尿中排泄率是给予剂量的 95.5%±6.0%。在缺乏代谢群群羽扇豆碱从尿液排泄的半衰期 $t_{1/2}$为（6.5±0.9）h，给药后 72h 累计尿中排泄率是给予剂量的 89.9%±4.5%。提示羽扇豆碱的排泄不受基因型 CYP2D6 缺乏代谢群和广泛代谢群的影响。从尿液中排泄的原形羽扇豆碱高于 76%，提示羽扇豆碱的主要排泄途径是从肾脏经尿液排泄。

2．毒性[7]

豚鼠腹腔注射最小致死量 200～225mg/kg。

【生物活性】

羽扇豆碱对兔的离体子宫有兴奋作用，对妊娠子宫作用最强，低浓度时增加活动和紧张度，高浓度并不产生抑制作用，作用是可逆的[7]。

【化学结构谱学数据】

羽扇豆碱：近无色玻璃状物，水合盐酸盐 mp 127～128℃；$[\alpha]_D^{25}$ -80（*c* 0.7，EtOH）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：2930，2855，2800，2760，1640；EI-MS *m/z*：248 $[M]^+$（56），219（10），150（42），149（54），136（100），110（34），98（34），97（30）[1]。

（-）-羽扇豆碱：^{13}C-NMR（75.5MHz，CD_3OD）δ：174.1（C-2），33.7（C-3），20.2（C-4），28.1（C-5），62.2（C-6），33.3（C-7），27.1（C-8），36.1（C-9），47.9（C-10），65.7（C-11），34.0（C-12），25.4（C-13），25.6（C-14），56.7（C-15），53.7（C-17）[4]。

参　考　文　献

1．孟协中，胡向群，张如明，等．黄花棘豆毒性生物碱的分离与鉴定．中草药，1994，25（2）：61～64

2．郑永权，姚建仁，邵向东．苦参化学成分及农业应用研究概况．农药科学与管理，2000，21（1）：24～30

3．赵宝玉，张靖飞，哈斯巴图，等．披针叶黄华生物碱成分研究．西北农林科技大学学报（自然科学版），2002，30（3）：9～12

4．Sagen AL，Gertsch J，Becker R，*et al*．Quinolizidine alkaloids from the curare adjuvant *Clathrotropis glaucophylla*．*Phytochemistry*，2002，61（8）：975～978

5．Xiao P，Kubo H，Komiya H，*et al*．Lupin alkaloids from seeds of *Sophora vicifolia*．*Phytochemistry*，1999，50（1）：189～193

6．Petterson DS，Greirson BN，Allen DG，*et al*．Disposition of lupanine and 13-hydroxylupanine in man．*Xenobiotica*，1994，24（9）：933～941

7．魏启华，赵博光．披针叶黄华生物碱及其生物活性．南京林业大学学报，2000，24（5）：73～76

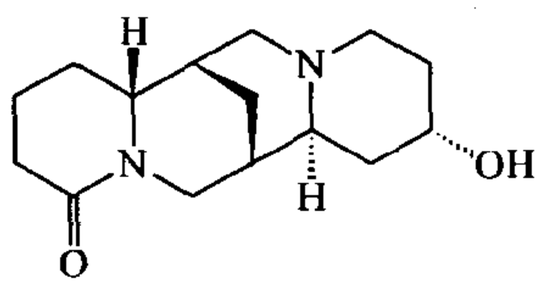
13α-羟基羽扇豆碱

【化学名】Dodecahydro-9-hydroxy-7，14-methano-4*H*，6*H*-dipyrido［1，2-a：

1′，2′－e］［1，5］diazocin－4－one

【英文名】13α－Hydroxylupanine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{24}N_2O_2$，264

【来源】

1．*Leontice leontopetalum*[1]

2．江南牡丹草 *L．kiangnanensis* 全草[2]

【ADME/Tox.】[3]

在基因型 CYP2D6 缺乏代谢群（PM）和广泛代谢群（EM）研究了 13－羟基羽扇豆碱（13－hydroxylupanine）志愿受试者的代谢处置。按 37.83μmol 口服 13－羟基羽扇豆碱，在广泛代谢群羽扇豆碱从尿液排泄的半衰期 $t_{1/2}$为（6.8±1.0）h，给药后 72h 累计尿中排泄率是给予剂量的 100.5%±5.3%。在缺乏代谢群群羽扇豆碱从尿液排泄的半衰期 $t_{1/2}$为（5.9±1.6）h，给药后 72h 累计尿中排泄率是给予剂量的 102.5%±4.8%。提示 13－羟基羽扇豆碱的排泄不受基因型 CYP2D6 缺乏代谢群和广泛代谢群的影响。从尿液中排泄的原形 13－羟基羽扇豆碱高于 85%。检出了 13－羟基羽扇豆碱去羟基化代谢产物，其在广泛代谢群志愿受试者是给予剂量的 14%，在缺乏代谢群群志愿受试者是给予剂量的 34%。提示 13－羟基羽扇豆碱羽扇豆碱的主要排泄途径是从肾脏经尿液排泄。

【化学结构谱学数据】

13α－羟基羽扇豆碱： 白色固体，mp 120～123℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400（OH），2820－2780，1621（C═O）；EI－MS *m/z*（%）：264［M］$^+$（23），246（55），152（100），84（65）。^{1}H－NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ：4.45（1H，dt，J = 13.0，2.0Hz，H－10β），4.05（1H，t，J = 2.0，8.0Hz，H－13β），3.24（1H，m，H－6），2.52（1H，dd，J = 13.0，2.4Hz，H－10α）；^{13}C－NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ：172.0（C－2），63.8（C－13），60.9（C－6），57.0（C－11），52.2（C－17），49.4（C－15），46.7（C－10），39.3（C－12），33.7（C－9），32.9（C－3），32.1（C－7），31.2（C－14），27.3（C－5），26.3（C－8），19.5（C－4）[1,2]。

参 考 文 献

1．Aitel TH，Sabri SS，Abuzarga MH，*et al*．A lupin alkaliod from *Leontice leontopetalum*．*Phytochemistry*，1991，30：2392～2395

2．廖矛川，王有为，肖培根．江南牡丹草的化学成分研究．武汉植物学研究，2001，19（6）：513～516

3．Petterson DS，Greirson BN，Allen DG，*et al*．Disposition of lupanine and 13－hydroxylupanine in man．*Xenobiotica*，1994，24（9）：933～941

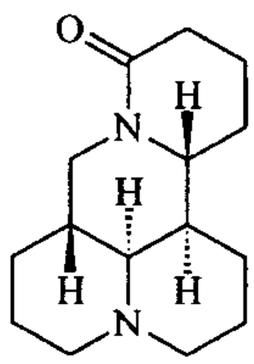
槐　果　碱

【化学名】13，14 – Didehydro – matridin – 15 – one

【英文名】Sophocarpine

【异名】槐根碱，苦参烯碱，西豆根甲碱，苦干草碱甲

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{22}N_2O$，246

【来源】

1．苦豆草 *Sophora alopecuroides* L．的地上部分[1]

2．苦参 *S．flavescens* Ait．的根[1]

3．甘肃槐树 *S．pachycarpa* C．A．Mey．的种子[2]

4．白刺花 *S．viciifolia* Hance 的叶和花[3]

【ADME/Tox.】

1．分布

按 2.54μCi/鼠剂量经尾静脉给小鼠注射^{3}H – 槐果碱，其在体内分布呈非均一性，分布速率亦有一定的差异。出现峰值时间：血液和肝脏为 0.5h，肾脏和膀胱为 1h，脾脏为 2h，其他组织皆为 3h。血液、膀胱和卵巢中的药物浓度明显高于其他组织。给药后 3h，药物浓度按大小顺序依次为：子宫 > 小肠 > 肌肉 > 肺 > 直肠 > 胃 > 肝脏 > 肾脏 > 脾脏。各脏器和组织中的药物皆随时间推移而逐渐下降。在正常小鼠和荷瘤小鼠脏器及组织中，肝癌组织中的放射强度很低，分布规律与正常小鼠的一致，也随时间推移而逐渐下降。S – 180 小鼠肿瘤组织中也比较低，给药后 3h（峰值）也只有给予剂量的 1.31%。肝腹水各时间均较肝癌和 S – 180 小鼠肿瘤组织中的高，3h 时的含量是给予剂量的 6.44%[4]。

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射槐果碱，给药后 15h 在大鼠大多数脏器仍能检测到原形药物，以肾脏分布量最高，依次为脑、脾、骨骼肌、心、胃肠道、性腺、肺、肝、体脂。给药后 30min 性腺达最高分布，其余脏器在给药后 10min 达最高分布。槐果碱在性腺和肝脏组织中下降缓慢，其余组织中下降较快。这些特征符合二室模型[5]。

2．药代动力学

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射槐果碱，药物浓度 – 时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数为：$\alpha = 0.02122\text{min}^{-1}$，$\beta = 0.00483\text{min}^{-1}$，$V_c = 2.34806\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$，$AUC = 570.826\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = 32.6583\text{min}$，$t_{1/2\beta} = 143.400\text{min}$，$K_{12} = 0.00442\text{min}^{-1}$，$K_{21} = 0.00702\text{min}^{-1}$，$K_{10} = 0.01462\text{min}^{-1}$，$CL_s = 0.03504\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$[5]。给大鼠静脉注射槐果

碱，血药浓度初期下降较快，然后逐渐减慢。组织分布广泛，大多组织中的含量高于血液，能穿过血脑屏障。槐果碱在大多数脏器滞留时间较长，给药后 15h 仍能检测到一定浓度，在肾脏组织中浓度较高。

按 10mg·kg^{-1}剂量经股静脉给家兔注射槐果碱，药物浓度 - 时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数为：$\alpha = 0.114\text{min}^{-1}$，$\beta = 0.00853\text{min}^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = 6.0\text{min}$，$t_{1/2\beta} = 82.6\text{min}$，$V_c = 1.40\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$，$V_{area} = 3.35\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$，$V_{dss} = 2.99\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$，$MRT = 106\text{min}$，$K_{12} = 0.0536\text{min}^{-1}$、$K_{21} = 0.0478\text{min}^{-1}$，$K_{10} = 0.0209\text{min}^{-1}$、$CL = 28.2\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$。槐果碱在家兔体内分布迅速，经约 30min 达到伪平衡。分布容积大大超过体重，提示槐果碱在家兔体内存在特异性分布。从中央室分布容积只有 1.40L·kg^{-1}，推测槐果碱在家兔体内以外周室分布为主。由于在伪平衡时中央室和外周室的槐果碱量分数值分别为 0.42 和 0.58，亦证明槐果碱在家兔体内以外周室分布为主[6]。

3．毒性和/或不良反应

槐果碱给小鼠灌胃和肌内注射的 LD_{50}分别为 241.5mg·kg^{-1}和 92.41mg·kg^{-1}；给大鼠腹腔、肌肉、皮下注射和灌胃的 LD_{50}分别为 120、130、185、198mg·kg^{-1}。亦有报道给小鼠灌胃、肌内和静脉注射的 LD_{50}分别为 297.5、101.4、73.64mg·kg^{-1}[7,8]。

【生物活性】

1．抗癌作用

体外可抑制艾氏腹水癌细胞的生长，对小鼠移植瘤 U_{14}、S_{180}、Liol 等的抑制率分别为 30%～60%[7]。对多种动物移植瘤的抑制率为 31%～56%，可以中等程度的抑制癌细胞核分裂相，并且对瘤细胞膜、细胞质有明显的改变[9]。

2．平喘作用

对氯化乙酰胆碱及组织胺并用引起的豚鼠喘息有保护作用。氢溴酸盐的平喘强度为氨茶碱的 5～10 倍，给小鼠灌胃 12.8mg·kg^{-1}，镇咳率为 88%[8]。

3．对心血管和中枢神经系统的作用

按 20mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射其氢溴酸盐，血压上升 16.7mmHg。对温血、冷血动物的离体心脏有兴奋作用，可引起末梢及内脏血管收缩。可加强家兔子宫收缩[8]。

有对抗室性心率失常的作用，可能是对心脏的直接作用[10]。

减少小鼠的自主活动数，加强戊巴比妥钠、氯丙嗪及水合氯醛对中枢的抑制作用，拮抗苯丙胺诱导的小鼠兴奋作用，减少小鼠的扭体反应次数，降低大鼠的正常体温[11]。但对士的宁和戊四唑诱发的小鼠惊厥无对抗作用，反而能增强士的宁的致惊厥作用和增加其动物死亡数。

4．对免疫功能的影响

对巴豆油、角叉菜胶等致炎剂诱发的动物急性渗出性炎症有明显的抗炎作用，作用机理与垂体 - 肾上腺系统无关[12]。能显著抑制抗体形成细胞的产生，从而抑制抗体的生成[13]。在一定的剂量范围内，能够剂量依赖性的抑制巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 TNFα。此可能是其抗炎、免疫调节作用的机制之一[14]。按 50mg·kg^{-1}·天$^{-1}$和 25mg·kg^{-1}·天$^{-1}$两个剂量灌胃槐果碱，能够明显升高正常小鼠 NK 细胞活性[15]、CVB3 感染小鼠血清和脾细

胞诱生的 IFN－α 的活性[16]。但对抗柯萨奇 B3（CVB3）心肌炎小鼠的 NK 细胞活性无明显影响。按 50mg·kg^{-1}·天$^{-1}$剂量灌胃槐果碱，能明显增加脾 IL－2 诱生量，25mg·kg^{-1}·天$^{-1}$剂量灌胃和 30mg·kg^{-1}·天$^{-1}$剂量皮下注射，能明显降低脾细胞中的 TNF 诱生量，可能是其抗 CVB3 的免疫机制之一。

5．其他作用

槐果碱能升高大鼠纹状体及前脑边缘区的多巴胺代谢物高香草酸和二羟苯乙酸的含量，增加 5－羟色胺代谢物 5－HIAA 的含量[17]。

【分析方法】

1．高效液相色谱法分析大鼠体内槐果碱的含量[5]

仪器：美国 Wtaers 高效液相色谱仪，486 可变波长紫外检测器。

色谱条件：Lichrosorb Si60 色谱柱（250mm×5mm I.D.，5μm），流动相为 H_2O（100mL 水中含 15μL 三乙胺）：MeOH＝15∶85，检测波长为 220nm，流速为 1.3mL·min^{-1}，柱温为 25℃。内标物质为苦参碱。

系统适用性分析：槐果碱相对回收率为 100.7%～108.7%，日内和日间精密度小于 5%。血药浓度在 0.625～20.0μL，组织浓度在 2.5～80μg·g^{-1}范围内线性关系良好，以血药浓度（x）样品峰面积和内标物质峰面积之比（y）进行回归，得回归方程 $y=0.1512x+0.0382$（$r=0.99998$）。当 $S/N=2$ 时，最低检测浓度为 50ng·mL^{-1}。

2．毛细管气相色谱法测定槐果碱的血药浓度[18]

仪器：SP3700 型气相色谱仪，氢火焰离子化检测器。

色谱条件：SE30 石英毛细管柱（20m×0.22mm，WCOT），在 230℃通氮气老化 16h。柱温 180℃，进样口温度 280℃，检测室温度 300℃，氮气流量 3.4mL·min^{-1}，柱前压 1.8kg/cm^2，氢气流量 32.4mL·min^{-1}，空气流量 316mL·min^{-1}，微电流放大器灵敏度 10^{-12}，衰减值 1/4～1/2。苦豆碱为内标。

对照品配制和样品处理：对照品和内标配成 10μg·mL^{-1}浓度的水溶液。取含有样品的血浆 0.5～1.0mL，加入苦豆碱 10μg，加 20%三氯醋酸溶液 1mL，旋涡混合、离心。取上清，沉淀再加水 1.5mL，依上法处理，得上清。合并上清液，加 20% NaOH 溶液 1mL，用氯仿 6mL 旋涡混合 2min 进行萃取，离心，取氯仿层置于水浴上蒸干，再加入氯仿 20mL，取 10μL 进样分析。

系统适用性分析：在上述条件下，内标苦豆碱和槐果碱的保留时间分别为(80±1)s 和(270±2)s，槐果碱的最小检测量为 10ng，最低检测浓度为 0.2μg·mL^{-1}血浆。在兔血浆中，槐果碱在 0.2～12μg 范围内线性关系良好，回归方程为 $y=0.1229x+0.0021$（$r=0.9978$）。槐果碱在血浆浓度 1μg·mL^{-1}和 10μg·mL^{-1}测定方法的回收率分别为 98%和 95%，CV 分别为 6.04%和 4.82%。

【化学结构谱学数据】

槐果碱：白色针状结晶（H_2O），为一水合物，mp 54－55℃；无水合物 mp 81－82℃；$[\alpha]_D^{18}$－29.44（EtOH）；氢溴酸盐结晶（EtOH）mp 277－279°[19]；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：2936，2855，2780，2800，1660，1560，820；EI－MS m/z：246［M］$^+$（82.25），245（100.0），217（7.84），203（15.85），177（26.81），160（6.76），150（46.03），138（25.88），136

(24.53), 122 (16.59), 98 (24.46), 96 (43.50)。^{1}H - NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 6.44 (1H, m, H-13), 5.89 (1H, dd, J=9.8Hz, 2.4Hz, H-14), 4.13 (1H, dd, J=12.8, 6.0Hz, H-17e), 3.98 (1H, dt, J=10.6, 6.9Hz, H-11), 3.17 (1H, t, J=12.8, 12.8Hz, H-17a), 2.83 (2H, m, H-10, 2e), 2.60 (1H, m, H-6), 2.50 ~ 1.25 (14H, m); ^{13}C - NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ: 167.8 (C-15), 137.4 (C-13), 124.6 (C-14), 63.5 (C-6), 57.3 (C-10), 57.0 (C-2), 51.5 (C-11), 42.0 (C-17), 41.5 (C-7), 34.6 (C-5), 28.9 (C-12), 27.4 (C-4), 26.6 (C-8), 23.0 (C-3), 21.1 (C-9)[20]。

【附记】

用于绒毛膜上皮癌、子宫颈癌、恶性葡萄胎和气管炎的治疗。治疗恶性葡萄胎 112 例，近期治愈 97 例，占 86.6%；随访 6 年，健存 88 例，占治疗总数的 78.5%[7,8]。用本品氢溴酸盐治疗喘息型慢性气管炎及支气管喘息，有较好的平喘疗效，有效率为 80% ~ 90%。本品的临床安全用量为 1.5 ~ 6mg·kg^{-1}·天[21]。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：1283，1293
2. Zainutdinov UN, Aslanov KA, Kushmuradov YK. Sophaora pachycarpa seed alkaloids (sophocarpidine). *Nauch. Tr., Tashkent. Gos. Univ.*, 1968, No. 341: 117 ~ 121
3. 李书，畅行若. 苦刺生物碱的研究. 药学通报，1981，16 (2)：52
4. 任清岚，李炳生，杨志忠，等. ^{3}H - 槐果碱在动物内分布的实验观察. 中国医院药学杂志，1985，5 (7)：289 ~ 291
5. 徐瑾，陈曙霞，周贤飙，等. 高效液相色谱法对大鼠体内槐果碱的药代分析. 上海第二医科大学学报，2004，24 (7)：549 ~ 552
6. 刘晓东，黄圣凯，袁惠南. 兔血浆中槐胺和槐果碱的毛细管气相色谱测定及其药物动力学. 中国药理学报，1987，8 (5)：471 ~ 474
7. 廖彩森. 西豆根甲碱（槐果碱）治疗恶性葡萄胎鉴定会在南昌召开. 药学通报，1980，15 (2)：10
8. 李英衢，姚丹帆，俞声亮. 苦甘草及苦甘草碱甲的药理作用. 中草药，1980，11 (12)：555 ~ 557
9. 李雪梅，李兰珍，陈绍励，等. 槐果碱对动物肿瘤的抑制作用. 中国药理学报，1984，5 (2)：125 ~ 129
10. 赵子彦，李英衢，林兆英. 槐果碱氢溴酸盐的抗心律失常作用. 中国药理学报，1983，4 (3)：173 ~ 176
11. 袁惠南，何汉增，赵雅灵，等. 槐果碱对中枢神经系统的抑制作用. 中药通报，1987，12 (4)：45 ~ 47
12. 李丹，王平全，张楠森. 苦参碱类生物碱的研究进展及临床应用. 中草药，1996，27 (5)：308 ~ 311
13. 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. 中草药，1987，18 (5)：22 ~ 23
14. 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. 中药药理与临床，2001，17 (3)：12 ~ 14
15. 杨志伟，周娅，曹秀琴. 槐果碱对感染 CVB3 小鼠 NK 细胞活性和 IL - 2 水平的影响. 宁夏医学院学报，2003，25 (2)：85 ~ 87

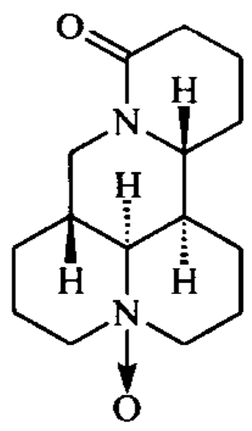
16. 杨志伟，周娅，曹秀琴. 槐果碱对感染 CVB3 小鼠干扰素和肿瘤坏死因子水平的影响. 山东中医药大学学报，2003，27（2）：146～149
17. 刘国卿，袁惠南，谢林，等. 槐果碱等苦豆子生物碱对大鼠单胺代谢及多巴胺和 5 羟色胺受体的作用. 药学学报，1987，22（9）：645～649
18. 黄圣凯，林宁，路洪. 槐果碱血药浓度的毛细管气相色谱法测定. 药物分析杂志，1986，6（5）：276～278
19. 柯铭清. 中草药有效成分理化与药理特性. 长沙：湖南科学技术出版社，1982：2430
20. 张兰珍，李家实，皮特·豪佛顿，等. 苦豆子种子生物碱成分研究. 中国中药杂志，1997，22（12）：740～743
21. 江西省第二人民医院药物组. 槐果碱的吸收分布和排泄的研究. 中草药通讯，1977，7：33～37

氧化槐果碱

【化学名】13，14 – Didehydro – matridin – 15 – one – *N* – oxide

【英文名】Oxysophocarpine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{22}N_2O_2$，262

【来源】

1. 苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 的种子和地上部分[1]
2. 苦参 *S. flavescens* Ait. 的根、种子和地上部分[2]
3. 白刺花 *S. viciifolia* Hance 的种子[3]和花[4]

【ADME/ Tox.】

药代动力学[5]

将苦参总碱（含氧化苦参碱和氧化槐果碱）注射液用 5% 的葡萄糖溶液稀释后按 100mg·kg^{-1}剂量由一耳静脉快速推注，血药浓度 – 时间曲线符合二房室模型，主要药代动力学参数为：$A = 58.76\mu g \cdot mL^{-1}$、$\alpha = 0.47min^{-1}$、$B = 12.87\mu g \cdot mL^{-1}$、$\beta = 0.0083min^{-1}$、$AUC = 2378.62\mu g \cdot mL^{-1} \cdot min^{-1}$、$t_{1/2\alpha} = 1.83min$、$t_{1/2\beta} = 75.62min$、$K_{12} = 0.2368min^{-1}$、$K_{21} = 0.1854min^{-1}$、$K_{10} = 0.0368min^{-1}$、$V_c = 0.57L \cdot kg^{-1}$、$V_d = 2.66L \cdot kg^{-1}$、$CL = 0.01629\mu L \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$。

同时测得的氧化苦参碱的主要药代动力学参数为：$A = 38.27\mu g \cdot mL^{-1}$、$\alpha = 0.102min^{-1}$、$B = 15.63\mu g \cdot mL^{-1}$、$\beta = 0.0237min^{-1}$、$AUC = 3368.72\mu g \cdot mL^{-1} \cdot min^{-1}$、$t_{1/2\alpha} = 5.7min$、$t_{1/2\beta} = 32.6min$、$K_{12} = 0.0534min^{-1}$、$K_{21} = 0.0433min^{-1}$、$K_{10} = 0.0588min^{-1}$、$V_c =$

$0.685L \cdot kg^{-1}$、$V_d = 1.83L \cdot kg^{-1}$、$CL = 0.0107\mu L \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$。

静脉注射苦参总碱注射液后，家兔体内氧化槐果碱血药浓度初期下降较快，其后衰减缓慢。氧化苦参碱在体内分布广，消除快。

【生物活性】

氧化槐果碱体外对乳腺癌、白血病 HL－60、鼻咽癌 KB、结肠癌 HCL、肝癌 BEL－7402、食道癌 Escl 等肿瘤细胞的生长具有抑制作用[6]；对中枢神经有抑制作用[7]。

【分析方法】

高效毛细管电泳法测定氧化槐果碱和氧化苦参碱在家兔的血药浓度[5]

仪器与对照品：TSP 1000 毛细管电泳仪，IBM－450D×2PC 色谱数据处理机，FOCUS 检测器。西咪替丁作为内标物。

色谱条件：熔融石英毛细管色谱柱（72cm×50μm，有效长度为 50cm）。

电泳条件：进样方式为真空进样 10s，分离电压为 27kV，电流为 80mA 左右，毛细管温度控制在 25℃，检测波长为 205nm。

运行缓冲液：0.2 $mol \cdot L^{-1}$ Tris－40 $mmol \cdot L^{-1}$磷酸二氢钠溶液－20%异丙醇，用磷酸调 pH 至 5.5。每天开机使用前均用 1$mol \cdot L^{-1}$ NaOH 溶液在 60℃下冲洗 10min，再用 0.1$mol \cdot L^{-1}$ NaOH 溶液在 60℃下冲洗 10min，然后用二次蒸馏水冲洗 10min。平行测定之间用 0.1 $mol \cdot L^{-1}$ NaOH、二次蒸馏水和缓冲液在 20℃条件下各冲洗 3min。

标准储备液的配制：分别称取氧化槐果碱和氧化苦参碱各 14.8mg 和 35.8mg 置于不同 10mL 的容量瓶中，用水溶解并稀释定容至刻度。取上述溶液各 1mL 和 1.5mL 置于同一 10mL 容量瓶中，用水定容至刻度，作为对照品储备液。精密称取西咪替丁 15.7mg 置 10mL 容量瓶中，用水溶解并定容至刻度，作为内标储备液。

血样处理：精密吸取血浆 0.2mL，加入内标储备液 20μL 和甲醇 0.1mL，旋涡振荡 3min，在 10000rpm 离心 5min，取上清液置于微量玻璃锥形瓶中，进样测定。

系统适用性分析：精密加入一定量（5、10、20、30、40、50、60、80、100μL）对照品储备液于空白血浆中，再加内标储备液 20μL，按血样处理项下操作，样品峰面积与内标峰面积之比（y）对血药浓度（x，$\mu g \cdot mL^{-1}$）进行回归，得回归方程及相关系数：氧化槐果碱 $y = 68.10x - 0.0549$，线性范围：0.41～72.5$\mu g \cdot mL^{-1}$（$r = 0.9992$），最低检测浓度为 0.2$\mu g \cdot mL^{-1}$；氧化苦参碱 $y = 16.92x - 0.1017$，线性范围：1.95～268.5$\mu g \cdot mL^{-1}$（$r = 0.9994$），最低检测浓度为 1$\mu g \cdot mL^{-1}$。

用本方法分别测定兔给药前和给药 10min 后的血样，血浆中氧化槐果碱和氧化苦参碱分离度良好。

【化学结构谱学数据】

氧化槐果碱： 白色片状结晶（丙酮），mp 208～209℃；$IR\nu_{max}^{KBr}\ cm^{-1}$：3080，2935，2870，2200，1658，1560，947，82；EI－MS m/z（%）：262 $[M]^+$（0.3），245 $[M-OH]^+$（100.0），225（10.6），219（25.1），204（13.1），150（24.7），136（16.0），112（10.2），96（8.0）。^1H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：6.89（1H，m，H－13），5.98（1H，dd，$J = 9.8$，2.4Hz，H－14），4.55（1H，m，H－11），3.92（1H，dd，$J = 12.9$，6.5Hz，H－17），3.80（1H，t，$J = 12.9$Hz，H_a－17），3.50（3H，m，H－6，H_a－10，H_e－2），

3.35 (2H, m, H_b - 10, H_a - 2), 2.85 (1H, H_e - 12), 2.46 (1H, m, H_a - 3), 2.35 (1H, m, H_a - 9), 2.20 (2H, m, H_a - 12, H - 5), 2.06 (2H, m, H - 7, He - 8), 1.70 - 1.99 (5H, m, H - 4, H - 3, H_e - 9, H - 8, H_a - 4); ^{13}C - NMR (25MHz, $CDCl_3$) δ: 169.0 (C - 15), 142.7 (C - 13), 122.7 (C - 14), 68.0 (C - 10), 67.8 (C - 2), 66.9 (C - 6), 52.5 (C - 11), 42.8 (C - 17), 39.4 (C - 7), 32.0 (C - 5), 29.7 (C - 12), 24.9 (C - 4), 23.7 (C - 8), 16.8 (C - 3), 16.8 (C - 9)[1]。

参 考 文 献

1. 张兰珍，李家实，皮特·豪佛顿，等. 苦豆子种子生物碱成分研究. 中国中药杂志，1997，22 (12)：740 ~ 743
2. Chen X, YiCQ, YangXQ, *et al*. Liquid chromatography of active principles in *Sophora flavescens* root. *J. Chromatogr. B*, 2004, 812: 149 ~ 163
3. 王秀坤，李家实，魏璐雪，等. 白刺花种子生物碱成分的研究. 中国中药杂志，1995，20 (3)：168 ~ 169
4. 阎玉凝，王秀坤，李家实，等. 白刺花的花中生物碱成分研究. 中国中药杂志，1996，21 (4)：232 ~ 233
5. 陈亚飞，田颂九，宋景政，等. 苦参总碱注射液的药动学的研究. 中国药学杂志，200，37 (7)：524 ~ 526
6. 王秀坤，李家实，魏璐雪，等. 白刺花生物碱的体外抑瘤作用研究. 北京中医药大学学报，1996，19 (2)：59 ~ 61
7. 王秀坤，李家实. 苦参碱等槐属六种生物碱对 GABA 受体的作用. 北京中医药大学学报，2000，23 (增刊)：42 ~ 43

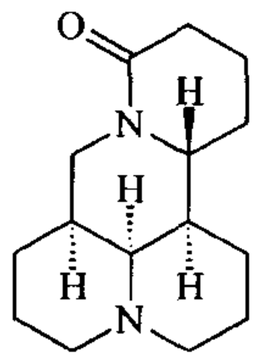
槐　定　碱

【化学名】(5β) - Matridin - 15 - one

【英文名】Sophoridine

【异名】槐定

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{24}N_2O$，248

【来源】

1. 日本山豆根 *Euchresta japonica* Benth. 的地上部分[1]
2. 苦豆草 *Sophora alopecuroides* L. 的地上部分[2,3]

3. 苦参 *S. flavescens* Ait. 的根[4]

【ADME/Tox.】

1. 分布

按 20mg·kg^{-1}剂量经股静脉给大鼠注射槐定碱，其在大鼠体内分布广泛，在肺、脑、心、肾、肌肉、子宫、脾、胃肠道、肝、动脉血和静脉血中皆有分布，稳态表观分布容积为 V_{dss} = 3.91 L·kg^{-1}，从低到高依次为：肾 > 脾 > 子宫 > 胃肠道 > 肝 > 肺 > 心 > 肌肉 > 脑 > 血。在子宫中的浓度仅次于肾和脾，此可能是槐定碱对子宫宫颈癌有特殊疗效的基础[5]。

2. 排泄

按 20mg·kg^{-1}剂量经股静脉给大鼠注射槐定碱，24h 内累积尿液中排泄量是给予剂量的 93.0% ± 8.7%（槐定碱肾清除分数为 0.93 ± 0.09）。大鼠机体总清除率为 24.2mL·kg^{-1}·min，肾清除率为 22.5mL·kg^{-1}·min^{-1}，肝清除率为 1.67mL·kg^{-1}·min^{-1}[5]。

3. 药代动力学

按 10mg·kg^{-1}剂量经耳缘静脉给兔注射槐定碱，血药浓度 - 时间曲线符合二房室模型，主要药代动力学参数为：α = （0.0777 ± 0.0103） min^{-1}、β = （0.00828 ± 0.00025） min^{-1}、K_{21} = （0.0424 ± 0.0102） min^{-1}、K_{10} = （0.0155 ± 0.0023） min^{-1}、K_{12} = (0.0280 ± 0.00516） min^{-1}、*MRT* = （113 ± 6.24） min、*CL* = （20.5 ± 3.06） mL·kg^{-1}·min^{-1}、V_c = (1.31 ± 0.20） L·kg^{-1}、V_{area} = （2.48 ± 0.447） L·kg^{-1}、V_{dss} = （2.32 ± 0.46） L·kg^{-1}[6]。

按 20mg·kg^{-1}剂量经耳缘静脉给兔注射槐定碱，血药浓度 - 时间曲线符合二房室模型，主要药代动力学参数为：α = （0.0688 ± 0.0201） min^{-1}、β = （0.00977 ± 0.00170） min^{-1}、K_{21} = （0.0430 ± 0.0183） min^{-1}、K_{10} = （0.0187 ± 0.0134） min^{-1}、K_{12} = (0.0169 ± 0.00976） min^{-1}、*MRT* = （97.9 ± 23.9） min、*CL* = （22.6 ± 10.4） mL·kg^{-1}·min^{-1}、V_c = (1.32 ± 0.38） L·kg^{-1}、V_{area} = （2.24 ± 0.75） L·kg^{-1}、V_{dss} = （2.02 ± 0.44） L·kg^{-1}[6]。

槐定碱在兔体内分布非常迅速，经 30min 左右基本达到分布平衡。槐定碱在兔体内消除亦很快，在体内驻留与分布关系较小，平均驻留时间大小可近似地反映槐定碱消除半衰期的长短。槐定碱的稳态表观分布容积在 20mg·kg^{-1}剂量为（2.02 ± 0.44） L·kg^{-1}，约为兔体重的 2 倍，说明槐定碱分布较广。中央室分布容积为（1.32 ± 0.38） L·kg^{-1}，提示槐定碱分布在中央室和外周室比较均衡，但中央室分布稍多些。槐定碱在兔体内的 $t_{1/2\alpha}$ = 8.02min，$t_{1/2\beta}$ = 74.4min。给予的槐定碱剂量增加一倍，动力学特性不变。

【生物活性】

1. 对心血管系统的影响

静脉注射能引起血压先上升，后下降。对温血、冷血动物的离体心脏有兴奋作用，可以引起末梢及内脏血管收缩[7]。

本品能显著延长正常心肌和缺血心肌动作电位的有效不应期（ERP），延长 PR 和校正 QT 间期[8,9]，使 ERP/APD（动作电位时间）的比值显著增加[10]。按 10mg·kg^{-1}静脉注射槐定碱，可明显提高豚鼠对哇巴因中毒的耐受量；降低氯化钙引起的大鼠心室纤颤发生率和死亡率；对抗氯仿 - 肾上腺素引起的家兔心律失常及乌头碱诱发的大鼠心律失常，还能

剂量依赖性地降低氯仿或四氯化碳诱发的小鼠室颤率[9,11]，预防心肌梗死后由急性心肌缺血所致的自发性室颤[12]。本品具有负性频率，负性自律性，负性传导和延长有效不应期作用，可能是其抗心律失常的药理作用基础[13~15]。

离体试验中，槐定碱在 5pmol·L^{-1}浓度可使心肌细胞搏动频率减慢 19.4% ± 11%；10μmol·L^{-1}浓度时，搏动频率加快 164% ± 112%，振幅加大 262% ± 112%；15μmol·L^{-1}浓度时，搏动频率与振幅均减弱而停搏[14]。豚鼠整体试验中，10mg·kg^{-1}剂量的槐定碱可使心率分别由（433 ± 20）次/min 减慢到（311 ± 15）次/min，并能对抗静脉注射异丙肾上腺素（10μg·kg^{-1}）引起心率加快。对豚鼠离体左心房，60μmol·L^{-1}浓度可使肾上腺素诱发自律性的阈浓度由（96 ± 37）μmol·L^{-1}降到（57 ± 23）μmol·L^{-1}，可减慢整体豚鼠的心率，对抗异丙肾上腺素引起心率加快；而在离体心肌，本品能使肾上腺素诱发离体心房自律性的浓度降低，表现为加快心率[16]。

本品可加强离体乳头肌收缩力，呈剂量效应关系。同时还能使豚鼠乳头肌的不应期延长和兴奋性降低[17]。

按 10mg·kg^{-1}剂量给大鼠腹腔注射给药，可明显提高血浆及心肌组织中 cAMP 含量，而 cGMP 含量无明显变化[18]。按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射，可显著增加大鼠左室内压力变化速率最大值（$\pm dp/dt_{max}$）、左室内压力峰值（LVSP）、动脉压均值及左室 0 负荷时收缩最大速度（V_{max}），减慢心率（HR）。与肾上腺素相比，槐定碱增强心肌收缩力作用较持久，且不加快心率；而升高动脉压和心肌耗氧指数（MVO_2）的作用明显低于肾上腺素[19]。能明显改善心衰豚鼠心脏功能，其作用机制可能与增加心肌组织 Ca^{2+} 含量有关[20]。

对猫急性缺血心肌有保护的作用，可使冠脉血管扩张，增加冠脉血流量及血氧量的供应，从而缩小心肌梗死面积[21]。

2. 抗菌、抗病毒作用

体外可抑制志贺、宋内、福氏、史密斯等 15 种痢疾菌株，抗柯萨奇 B 组 3 型（CVB3）病毒，抑制细胞病变。其机制可能是由于其直接灭活 CVB3 及进入细胞内干扰病毒复制[22]。

3. 抑精作用

立即制动精子的最低有效浓度为 11g·L^{-1}，且与抑精活性的强弱存在着明显的量效关系。5.5~55 g·L^{-1}浓度的药液不抑制阴道正常菌群乳酸杆菌的生长和繁衍[23]。

4. 对免疫系统的影响

抑制巨噬细胞的吞噬功能，使吞噬百分率和吞噬指数降低，抑制抗体形成细胞的产生，从而抑制抗体生成[24,25]。可明显增强正常小鼠腹腔巨噬细胞（M_Φ）的吞噬率及吞噬指数[26]，对小鼠红细胞免疫功能有明显增强的作用，能促进红细胞免疫黏附癌细胞（S_{180}）的活性，且对环磷酰胺的红细胞免疫抑制具有明显的拮抗作用[27]。在一定剂量范围内，能剂量依赖性地抑制巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 TNFα[28]。

5. 抗肿瘤作用

明显抑制小鼠移植性 Lewis 肺癌细胞的生长，对癌细胞有直接杀伤的作用。在电镜下可见瘤细胞表面微绒毛脱落、线粒体肿大变性、肿瘤组织内核酸含量轻度下降。但对荷瘤

小鼠的免疫功能无明显影响[29]。在 0.4～3.2mg·mL^{-1}浓度，对体外培养的人胃癌 MGC_{803} 细胞有明显的抑制作用，并可诱导其发生凋亡[30]。

6. 对平滑肌的作用

可对抗炎症介质诱导的离体豚鼠回肠收缩，抗组胺和抗 5－羟色胺（5－HT）[31]，能对抗去甲肾上腺素引起的家兔主动脉条收缩，但对高钾去极化引起的兔主动脉条收缩没有影响[32]。

7. 对中枢神经系统的作用

不同程度地升高大鼠纹状体及前脑边缘区的多巴胺代谢物高香草酸和二羟苯乙酸（DOPAc）的含量。受体结合实验表明其对多巴胺 2（D_2）受体、$5HT_1$ 和 $5HT_2$ 受体无亲和力[33]。

【分析方法】

气相色谱法测定槐定碱在兔体内的血药浓度[6]

仪器：SP3700 型气相色谱仪，氢火焰离子化检测器。

色谱条件：5% OV101 毛细管柱（50 m×3.2 mm,），柱温 190℃，进样口温度 280℃，检测室温度 300℃，氮气流量 60mL·min^{-1}，氢气流量 40mL·min^{-1}，空气流量 380mL·min^{-1}，微电流放大器灵敏度 10^{-10}A/mV，槐胺碱为内标。

分析样品的处理：取含有样品的血浆 0.5～1.0mL 置于 10mL 离心管中，加入内标 20μg，加 20%三氯醋酸溶液 1mL 沉淀蛋白，旋涡混合 1min、离心 5min。取上清，沉淀再加水 0.5mL 洗涤，依上法处理，得上清。合并上清液，加 20% NaOH 溶液 1mL，用氯仿 7mL 旋涡混合 1min 进行萃取，计两次，离心 5min，取氯仿层用无水硫酸钠脱水后置于水浴上蒸干，再加入氯仿 15μL 溶解，取 1～1.5μL 进样分析。

系统适用性分析：在上述条件下，内标槐胺碱和槐定碱的保留时间分别为（7.50±0.06）min 和（4.77±0.05）min，槐定碱的检测限浓度为 0.4μg·mL^{-1}血浆。在兔血浆 1mL 中加内标 20μg，槐果碱在 1～15μg·mL^{-1}范围内线性关系良好，回归方程为 $y=0.0297x+0.0137$（$r=0.998$）。槐定碱在血浆浓度 3μg·mL^{-1}和 10μg·mL^{-1}测定方法的回收率分别为 103.6%和 101.5%，CV 分别为 2.34%和 6.35%。日内和日间精密度符合要求。

【化学结构谱学数据】

槐定碱：白色粗针状结晶或大棱柱状结晶（石油醚），mp 108～109℃；$[\alpha]_D$ －63.45°（c 0.9879，H_2O）；无色针状结晶（正己烷），mp 109℃；$[\alpha]_D^{28}$ －61.6°（c 0.44，EtOH）。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：2800，2750（反式喹诺里西定），1620（内酰胺 C=O）；EI－MS：m/z 248 $[M]^+$（74），247（100），205（35），150（56），96（78）。^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：3.21－3.45（3H，m，H－11，H－17×2），2.82（2H，m，H－10，H－2e），2.37（3H，m，H－14×2，H－6），2.18（2H，m，H－10，H－2a），2.03（2H，m，H－3a，H－5），1.92（2H，m，H－12，H－4e），1.88－1.00（10H，m）[34]；^{13}C－NMR（25MHz，$CDCl_3$）δ：169.8 s，63.3 d，55.8 t，55.7 d，50.2 t，47.5 t，40.9 d，32.5 t，30.7 d，30.2 t，28.1 t，23.7 t，21.8 t，21.5 t，18.9 t[35,1]。

【附记】

临床试用槐定碱治疗恶性葡萄胎和绒癌获得显效。与环磷酰胺相比，毒性小，安全可靠。无诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率增加的作用，对小鼠骨髓细胞染色体可能无损伤作用[36]。

参　考　文　献

1. Ohmiya S, Otomasu H, Haginiwa J. The alkaloid constituents of *Euchresta japonica* and the stereochemical assignment of two isomeric sophoridine *N* – oxides. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 28 (2): 546 ~ 551
2. Monakhova TE, Tolkachev DN, Kabanov VS. Alkaloids of *Sophora alopecuroides*, neosophoramine, a new isomer of sophoramine. *Khim. Prir. Soedin.*, 1974, (4): 472 ~ 476
3. 赵博光. 苦豆草生物碱的研究. 药学学报, 1980, 15 (3): 182 ~ 184
4. 章玉中, 张淑蓉, 崔健芳. 苦参及其制剂中生物碱的薄层分离和含量测定. 药学学报, 1981, 16 (4): 283 ~ 293
5. 胡一中, 黄圣凯. 槐定碱的生理药动学模型. 中国药理学与毒理学杂志, 1995, 9 (2): 133 ~ 136
6. 黄圣凯, 陈静芬, 谢永新, 等. 槐定碱的气相色谱测定法及其在兔体内的药代动力学. 药学学报, 1988, 23 (8): 561 ~ 565
7. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1977: 1293
8. 崔利华, 张宝恒. 槐定碱抗心律失常作用及其机理. 中国药理学与毒理学杂志, 1986, 1 (1): 30
9. 李宏, 洪思微, 彭茜, 等. 槐定碱的抗心律失常作用初探. 药物分析杂志, 1986, 6 (2): 96 ~ 97
10. 尉中民, 刘国隆, 施雪筠. 槐定碱抗心律失常作用的电生理学研究. 北京中医学院学报, 1984, 6: 38 ~ 40
11. 李在, 赵德化, 盛宝恒. 槐定碱抗实验性心律失常作用. 第四军医大学学报, 1986, 7 (1): 35 ~ 37
12. 郭治彬, 曹宏宇, 徐智, 等. 槐定碱对犬缺血性快速室性心律失常及心梗后自发性室颤电生理变化的影响. 中国药理学与毒理学杂志, 1991, 5 (2): 104 ~ 107
13. 章杨龙, 龙怡道, 姚陆远, 等. 槐定碱对猫急性缺血心脏不应期离散和心室纤颤阈值的影响. 江西医药, 1990, 25 (5): 258 ~ 260
14. 李锐松, 欧振岸. 槐定碱对培养心肌细胞搏动的影响. 第一军医大学学报, 1986, 6 (4): 310 ~ 312
15. 谢世荣, 黄彩云, 黄胜英. 槐定碱抗心率失常作用的实验研究. 大连大学学报, 2002, 23 (6): 104 ~ 107
16. 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. 宁夏医学院学报, 1998, 20 (4): 4 ~ 5
17. 李锐松, 陈水英. 苦豆子七种生物碱对豚鼠乳头肌收缩性的影响. 中国药理学报, 1986, 7 (3): 219 ~ 221
18. 佟丽, 刘社晨, 胡石伟, 等. 苦参碱和槐定碱对大鼠血浆及心肌组织中环核苷酸含量的影响. 第一军医大学学报, 1989, 9 (1): 50 ~ 51
19. 杨素琴, 金行中, 李锐松, 等. 槐定碱对正常大鼠心脏功能的影响. 中国药理学通报, 1991, 7 (1): 43 ~ 45
20. 夏玉叶, 王大元. 槐定碱对实验性心衰豚鼠心功能的影响. 中国医药工业杂志, 1998, 29 (3): 114 ~ 116
21. 章杨龙, 姚陆远, 龙怡道, 等. 槐定碱对麻醉犬急性心肌梗死的保护作用. 中国药理学报, 1991, 12 (3): 263 ~ 266

22. 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. 四川中医，2003，21（3）：14～16
23. 王一飞，李运兴，崔蕴慧，等. 苦豆子生物碱槐定碱的体外抑精作用及对人阴道正常菌群乳酸杆菌的影响. 河南医科大学学报，1995，20（1）：29～31
24. 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. 中草药，1987，18（5）：22～23
25. 路岐祥，谭焕然，徐锡荣，等. 苦参碱等五种单体生物碱影响免疫功能的探讨. 上海免疫学杂志，1987，7（6）：335～337
26. 周娅，佟书娟，王宁萍. 槐定碱对小鼠的免疫药理作用. 辽宁中医杂志，1999，26（12）：565～567
27. 佟书娟，周娅，赵建宁，等. 槐定碱对小鼠红细胞免疫功能的影响. 陕西中医，1999，20（6）：283～284
28. 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. 中药药理与临床，2001，17（3）：12～14
29. 李雪梅，吴运，陈绍励，等. 槐定的抗癌作用. 中国药理学报，1987，8（2）：153～158
30. 周炳刚，苏刚，马德强，等. 槐定碱诱导人胃癌 MGC803 细胞凋亡的实验研究. 肿瘤，2003，23（3）：197～199
31. 李新芳，吴勇杰，刘莉，等. 苦豆草生物总碱及其 7 个单体对离体豚鼠回肠收缩性的影响. 中国药理学与毒理学杂志，1988，2（1）：72～74
32. 杨庆利，吴勇杰，李新芳. 苦豆碱类药物的钙拮抗作用及其对大鼠中性白细胞活化的抑制性影响. 兰州医学院学报，1992，18（4）：224～226
33. 刘国卿，袁惠南，谢林，等. 槐果碱等苦豆子生物碱对大鼠单胺代谢及多巴胺和 5 羟色胺受体的作用. 药学学报，1987，22（9）：645～649
34. 张兰珍，李家实，皮特·豪佛顿，等. 苦豆子种子生物碱成分研究. 中国中药杂志，1997，22（12）：740～743
35. Morinaga K，Ueno A，Fukushima S. Studies on *Lupin* alkaloids. Ⅷ. A new stereoisomer of sophocarpine. *Chem. Pharm. Bull.*，1978，26（8）：2483～2488
36. 秦秀生，刘桂亭，郑智敏，等. 槐定对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率的影响. 中国药理学与毒理学杂志，1990，4（4）：247

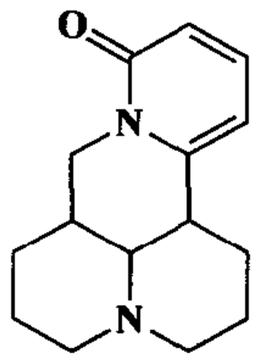
槐 胺

【化学名】1H，5H，10H－Dipyrido［2，1－f：3′，2′，1′－ij］［1，6］naphthyridin－10－one，2，3，6，7，7a，8，13b，13c－octahydro－，（7aS，13bS，13cS）－；11，12，13，14－Tetradehydromatridin－15－one

【英文名】Sophoramine

【异名】1H，5H，10H－Dipyrido［2，1－f：3′，2′，1′－ij］［1，6］naphthyridin－10－one，2，3，6，7，7a，8，13b，13c－octahydro－，［7aS－（7aα，13bα，13cα）］－；（－）－Sophoramine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{20}N_2O$，244

【来源】

1．苦豆草 *Sophora alopecuroides* L．的地上部分[1]

2．苦参 *S．flavescens* Ait．的根[2]

3．白刺花 *S．viciifolia* Hance 的种子[3]和花[4]

【ADME/Tox.】[5]

1．药代动力学

给家兔静脉注射槐胺，血药浓度－时间过程曲线符合二室模型特征，线性一级消除，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$ = 5.5min，$t_{1/2\beta}$ = 55.2min，*MRT* = 75.2min，V_{dss} = 1.18L·kg^{-1}，V_{area} = 1.25L·kg^{-1}，V_c = 0.72L·kg^{-1}，*CL* = 0.017L·kg^{-1}·h^{-1}。槐胺分布容积 V_{dss}与中央室 V_c 接近，表明槐胺以中央室为主。

对本节上述槐果碱、槐胺、槐定碱、拉马宁碱、苦豆碱及苦豆子总碱（$t_{1/2\alpha}$ = 28.2min，$t_{1/2\beta}$ = 187min）的药代动力学参数研究进行综合分析，表明其药代动力学过程皆符合二室模型特征，线性一级消除，无代谢饱和现象。槐胺、槐果碱和氧化槐果碱结构比较类似，$t_{1/2\alpha}$皆小于 610min。$t_{1/2\beta}$小于 82.6min，提示槐胺、槐果碱和氧化槐果碱分布、消除皆很迅速。它们的 *MRT* 分别为 75.2、106、29.6min。槐胺和氧化槐果碱皆比槐果碱消除快，这与槐果碱在体内的 *MRT* 与 *V* 有关。给家兔静脉注射槐果碱，V_c = 1.40L·kg^{-1}，可以认为槐果碱分布以外周为主，槐胺以中央室为主。氧化槐果碱 $t_{1/2\beta}$和 *MRT* 比槐果碱的小，似可能由于结构中增加了氧原子而使极性增加，其在体内的消除速度亦相应增大，分布范围变窄。槐定碱和拉马宁碱分布消除皆较迅速、分布较广，槐定碱在中央室和外周室分布较均衡，以中央室稍多。苦豆碱消除半衰期为 114min，相对较长，分布容积亦较大，说明苦豆碱分布较广，且分布以中央室为主。苦豆子总碱 $t_{1/2\beta}$为 187min，比单一生物碱作用时间长，可能是综合作用的结果。总之，苦豆子中生物碱在动物体内分布快、广，消除快，不易蓄积，无代谢饱和现象。

2．毒性[6]

在同一条件下选用序贯法对多种苦豆子生物碱的急性毒性进行研究，发现其对小鼠的毒性不存在性别差异，莱曼碱的毒性最大，氧化苦参碱的毒性最小，莱曼碱 > 槐果碱 = 槐定碱 > 苦参碱 > 苦豆碱 > 槐胺碱 > 氧化槐果碱 > 氧化苦参碱。去氢和氧化皆可使此类生物碱的毒性减弱。

【生物活性】

在清醒大鼠冠状动脉前降支阻塞造成急性心肌梗死及再灌注损伤模型中，槐胺对梗塞范围及再灌注心律失常的作用。13.3mg·kg^{-1}和 15mg·kg^{-1}剂量能显著缩小心肌梗塞范围，降低血清 LDH 含量，减轻清醒大鼠缺血早期心律失常。在上述两个剂量下，槐胺亦可显

著缩短再灌注心律失常持续时间，降低室颤的发生率[7]。槐胺能增强电驱动的大鼠左心室肌条的收缩反应。静脉输入槐胺后，可使麻醉犬的心肌组织收缩性增强，使左室压和左室压最大上升速率和心肌收缩成分缩短速度明显增加，血压和总外周血管阻力下降，心输出量增加[8]。槐胺能对抗由乌头碱、哇巴因、氯仿－肾上腺素、$BaCl_2$及冠脉结扎等诱发的实验性心律失常。离体实验研究发现氧化苦参碱、野靛碱、槐定碱、槐果碱、槐胺有正性肌力作用，且氧化苦参碱＞野靛碱＞槐定碱＞槐果碱＞槐胺＞苦参碱，可不同程度增加离体心脏、左右心房、乳头肌乃至心肌细胞的收缩力，且它们皆呈剂量依赖性的正性肌力作用。唯苦豆碱呈负性肌力作用，加大浓度时收缩力抑制更为明显。槐胺对麻醉猫、兔和大鼠有降压作用并有明显的剂量依赖关系[9]。槐胺明显降低整体动物心率，延长 P－R 和 Q－T 间期[10]。

用序贯性 R/T 刺激法测定心室纤颤阈值，发现按 $2mg\cdot kg^{-1}$剂量静脉注射槐胺可显著提高犬正常和急性缺血心脏的心室纤颤阈值，同时可使右心室有效不应期和 QTc 明显延长；槐胺能明显提高犬正常和急性缺血心肌心室纤颤阈值，提示槐胺具有抗心室纤颤的作用，槐胺可使原来的单向传导阻滞成为双向传导阻滞，从而消除折返这一特点可能是槐胺碱抗心室纤颤的主要原因之一。在用普萘洛尔加阿托品进行双向阻滞后，急性缺血心肌的心室纤颤阈值较对照组（双向阻滞前）明显升高，这可能与β－阻滞剂除阻断交感神经活性外，还可能对心肌组织有直接作用有关[11]。

按 15、20、$25mg\cdot kg^{-1}$剂量给正常小鼠腹腔注射槐胺连续 7 天，能减低胸腺重量，显著降低 E 玫瑰花结的形成率，并抑制 Con A 诱导的淋巴细胞转化和 IL－2 产生，但对脾脏重量无明显影响，也不影响脾脏溶血空斑形成。$25mg\cdot kg^{-1}$剂量则显著降低胸腺和脾脏重量，降低 E 花环形成率，抑制 T 淋巴细胞转化。而各剂量槐胺皆不影响腹腔巨噬细胞吞噬功能[12,13]。以同种皮肤移植大鼠作为动物模型，免疫荧光法测定 T 淋巴细胞及其亚群数量，MTT 比色法测定 T 淋巴细胞增殖反应。发现槐胺能减少 CD_3、CD_4 细胞数，降低 CD_4/CD_8，抑制 T 淋巴细胞的增殖，延长移植物存活时间。提示槐胺对移植排斥反应有抑制作用，此作用与其减少 T 淋巴细胞数量并抑制 T 淋巴细胞功能有关[14]。这些结果提示槐胺是一种免疫抑制剂。

【化学结构谱学数据】

槐胺：白色针晶（MeOH），mp 163～164℃；$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：2900，2760，1640，1560（与双键共轭 C═O），900，850，790（共轭双键）；EI－MS m/z（%）：244 $[M]^+$（100），243 $[M-H]^+$（60），215（12），136（60）。^1H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：7.40（1H，dd，J=9.0Hz，H－13），6.43（1H，d，J=9.0Hz，H－14），6.20（1H，d，J=7.5Hz，H－12），4.20（1H，q，H－17α），3.80（1H，q，H－17β）[3,4]。

参 考 文 献

1. 胡艺. 西北特药苦豆子的研究与开发. 中国中医药信息杂志，1996，3（12）：8～9
2. 郑永权，姚建仁，邵向东. 苦参化学成分及农业应用研究概况. 农药科学与管理，2000，21（1）：24～30
3. 王秀坤，李家实，魏璐雪，等. 白刺花种子生物碱成分的研究. 中国中药杂志，1995，20（3）：

168～169
4. 阎玉凝，王秀坤，李家实，等. 白刺花的花中生物碱成分研究. 中国中药杂志，1996，21（4）：232～233
5. 刘晓东. 苦参类似物的油/水分配系数与药代动力学关系. 中国药科大学学报，1987，18：216～218
6. 黄秀梅，李波. 苦豆子类生物碱的药理学研究进展. 中国药事，2002，16（3）：175～178
7. 金英，刘晓娟，刘毅，等. 槐胺碱对清醒大鼠心肌急性梗塞及再灌注损伤的保护作用. 中草药，1994，25（7）：364～365
8. 王化洲，金英，张云芳，等. 槐胺碱对心肌收缩性和麻醉犬血流动力学的影响. 中国药理学报，1995，11（3）：224～227
9. 王化洲，金英，张云芳，等. 槐胺碱对心肌收缩性和麻醉犬血流动力学的影响. 中国药理学通报，1995，11（3）：224～226
10. 崔小卫，冯高闳. 槐胺碱的心血管作用. 中国药理学报，1990，6（5）：321～324
11. 吴清华，龙怡道，姚陆远. 槐胺碱对犬心室纤颤阈值的影响. 中国药理学报，1988，9（2）：137～139
12. 张珮，金英，李淑华. 槐胺碱对细胞免疫的影响. 上海免疫学杂志，1995，15（3）：182
13. 张佩，李淑华，金英，等. 槐胺碱对小鼠免疫功能的影响. 中草药，1996，27（1）：25～27
14. 张佩，纪丽丽，王晨光，等. 槐胺碱对皮肤移植大鼠 T 淋巴细胞的影响. 中草药，2001，32（3）：230～232

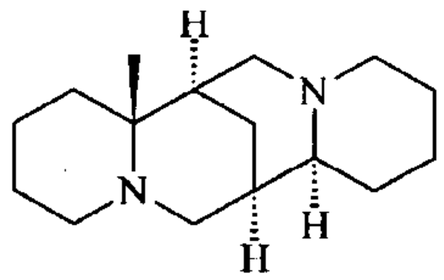
鹰爪豆碱

【化学名】7，14－Methano－2H，6H－dipyrido［1，2－a：1′，2′－e］［1，5］diazocine，dodecahydro－，［7*S*－（7*α*，7a*α*，14*α*，14*αβ*）］－

【英文名】Sparteine

【异名】金雀花碱，无叶豆碱，司巴丁，黄华碱 A，斯帕亭，斯巴丁，*L*－Sparteine，Lupindine，Tococamine，Synastnin

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{26}N_2$，234

【来源】

1. 白屈菜 *Chelidonium majus* L. 的乳液[1]
2. 金雀花 *Cytisus scoparius* Link（鹰爪豆 *Spartium scoparius*）[2]
3. 黄羽扇豆 *Lupinus luteus* L.[2]
4. 黑羽扇豆 *L. niger* Hort.[2]
5. 披针叶野决明（披针叶黄华）*Thermopsis lanceolata* R. Br. 的全草[3,4]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

人肝脏细胞色素 P_{450}可代谢鹰爪豆碱为去氢鹰爪豆碱（dehydrosparteine）[5]。雄性大鼠在体能代谢（－）－鹰爪豆碱为 2,3－二去氢鹰爪豆碱（2,3－didehydrosparteine），该代谢产物在中性 pH 水溶液中呈现甲醇胺结构(2*S*)－羟基鹰爪豆碱［(2S)－hydroxysparteine］。（＋）－鹰爪豆碱（pachycarpine）在大鼠整体和离体实验中皆存在立体选择性代谢，代谢为脂肪族醇（4*S*）－羟基－（＋）－鹰爪豆碱［(4S)－hydroxypachycarpine］，为主要代谢产物。直立键 2β－H 立体特异性消除，形成 2,3－二去氢鹰爪豆碱。（＋）－鹰爪豆碱和（－）－鹰爪豆碱在大鼠体内被同一种细胞色素 P_{450}异构酶代谢[6]。哺乳动物代谢鹰爪豆碱为 2－去氢鹰爪豆碱（dehydrosparteine）和 5－去氢鹰爪豆碱经历了鹰爪豆碱 *N*－氧化物过程（鹰爪豆碱 N_1－氧化物失去 H_2O 重排产生 2－去氢鹰爪豆碱和 5－去氢鹰爪豆碱），大鼠代谢鹰爪豆碱为羽扇豆碱（lupanine）可能经历了醛中间体过程，为肝脏微粒体酶所催化[7]。

鹰爪豆碱在人体内代谢存在基因多态性，2－去氢鹰爪豆碱和 5－去氢鹰爪豆碱的产生也存在代谢基因多态性。存在两种显性人群，即广泛代谢群（EM）和缺乏代谢群(PM)。PM 在高加索白种人和日本人间为 2.3%～9%。在单基因位点，鹰爪豆碱的代谢基因为两个等位基因，引起鹰爪豆碱氧化代谢。PM 人群是纯合子常染色体隐性基因。EM 和 PM 人群肝脏微粒体在代谢鹰爪豆碱产生 2－去氢鹰爪豆碱的 K_m 值上有 40 倍的差别，但在 V_{max}值上两种人群几乎相同。此可能是两种人群具有氧化代谢功能的异构酶在量上不同[8]。有研究表明：EM 人肝脏细胞色素 P_{450}代谢鹰爪豆碱为 2－去氢鹰爪豆碱和 5－去氢鹰爪豆碱，前者为主要代谢产物。人肝鹰爪豆碱氧化酶转化鹰爪豆碱为 2－去氢鹰爪豆碱的 V_{max} = （136 ± 53）$pmol \cdot min^{-1} \cdot mg^{-1}$，$K_m$ = （44 ± 12）μM；转化鹰爪豆碱为 5－去氢鹰爪豆碱的 V_{max} = （57 ± 18）$pmol \cdot min^{-1} \cdot mg^{-1}$，$K_m$ = （42 ± 26）μM。PM 人肝脏细胞色素 P_{450}代谢鹰爪豆碱为 2－去氢鹰爪豆碱的 V_{max} = 147$pmol \cdot min^{-1} \cdot mg^{-1}$，$K_m$ = 3033μM，而没有检出 5－去氢鹰爪豆碱代谢产物[9]。

2. 排泄

志愿受试者服用 100mg 的鹰爪豆碱，给药后 90min 在血浆中检出其代谢产物去氢鹰爪豆碱，血浆和尿液中去氢鹰爪豆碱的存量分别为 9.9%[10]。在 PM 人群，原形药物几乎 100%从尿液中排泄[11]。

3. 药代动力学

给大鼠动脉和静脉注射硫酸鹰爪豆碱，在累积 24h 尿液中，鹰爪豆碱浓度在 $NaBH_4$ 还原前和还原后有一定区别。按 50$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠动脉内注射硫酸鹰爪豆碱，表观 CL_{0-120}为（34.8 ± 5.9）$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，而按 50$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉内注射硫酸鹰爪豆碱，表观 CL_{0-120}为（80.4 ± 7.5）$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，肝脏的鹰爪豆碱提取分数为 0.64 ± 0.12。在胆汁中没有检测到原形鹰爪豆碱，在血液中的浓度很低，而在尿液中的浓度非常高。鹰爪豆碱在大鼠体内可能不存在肝肠循环。给药后 180min，给予剂量的 25%以 $NaBH_4$ 还原性代谢产物的形式从胆汁中回收，但 $NaBH_4$ 还原性代谢产物在尿液中排泄没有改变。

血液中的鹰爪豆碱随时间的推移逐渐降低，其间可能有中间代谢产物产生。灌胃给予戊巴比妥（25mg·kg^{-1}）再动脉内注射 50mg·kg^{-1}剂量的硫酸鹰爪豆碱，鹰爪豆碱从（343 ± 18）mL·min^{-1}·kg 降到（220 ± 36）mL·min^{-1}·kg[12]。

鹰爪豆碱在某些人群可发生 N_1 氧化代谢。不能发生这种代谢的人群，鹰爪豆碱有不同的动力学特性。鹰爪豆碱非代谢性清除，原形药物肾排泄达到给予剂量的 99.9%。在有代谢功能的生命体，鹰爪豆碱的清除主要是代谢降解。两者在 β－相半衰期和总血浆清除方面有明显的区别，代谢者的分别为 156min 和 535mL·min^{-1}，非代谢者的分别为 409min 和 180mL·min^{-1}[13]。

【生物活性】

鹰爪豆碱在体内、体外实验中皆有兴奋子宫的作用；有催产素贺麦角生物碱的全部催产性能[14,15]；有抗心率失常作用，能降低心肌应激性和传导性，减慢心率，抑制心脏收缩力[16,17]，对骨骼肌有明显的兴奋作用[3,4]。

【分析方法】

1．毛细管 GC 色谱法分析人肝脏组织鹰爪豆碱代谢产物 2－去氢鹰爪豆碱和 5－去氢鹰爪豆碱[9]

仪器：GC 色谱仪，N_2－FID 检测器。

系统适用性分析：检测限量为 10pmol（2.3ng）/样品。

2．硼氢化物/GC 色谱法分析人尿液中鹰爪豆碱[18]

仪器：GC 色谱仪。

分析方法：将人尿液中鹰爪豆碱代谢产物 2－去氢鹰爪豆碱和 5－去氢鹰爪豆碱用 $NaBH_4$ 定量还原为鹰爪豆碱进行 GC 色谱法分析。根据 $NaBH_4$ 处理和未处理尿液样品鹰爪豆碱的浓度不同计算代谢产物的量。方法的日内和日间变异系数分别为 3%和 8%。

【化学结构谱学数据】

鹰爪豆碱： 粘性油状液体，bp 173℃/8mm；$[\alpha]_D^{21}$ －16.4（*c* 10，无水 EtOH）。$UV\lambda_{max}^{CH_3OH}$nm（ε）：199（3600）；$UV\lambda_{max}^{己烷}$nm（ε）：205（7300）[19]；EI－MS：*m/z* 240（58），157（14），143（77），130（100），121（66），115（36），104（34），91（58）[20]。^{1}H－NMR（250MHz，C_6D_6）δ：2.62（1H，H－2α），1.88（1H，H－2β），1.62（1H，H－6β），2.47（1H，H－10α），1.96（1H，H－10β），2.11（1H，H－11α），2.04（1H，H－15α），2.76（1H，H－15β），2.47（1H，H－17α），2.67（1H，H－17β）[21]；^{13}C－NMR（$CDCl_3$）δ：29.4（C－1），24.9（C－2），25.9（C－3），56.2（C－4），62.0（C－6），33.0（C－7），27.6（C－8），36.2（C－9），66.5（C－10），64.4（C－11），34.7（C－12），24.7（C－13），25.9（C－14），55.4（C－15），53.6（C－17）[22]。

【附记】

自 1939 年进入临床作催产药已有数千病例，1966 年已有催产临床总结[14]。用作抗心率失常药，治疗室性心动过速和功能性心悸[16,17]。

参　考　文　献

1．Jusiak L．Separation of *chelidomium majus* alkaloids by countercurrent cascade extraction．II．*Acta Pol．Pharm．*，

1967，24（1）：65～70
2. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1250
3. 畅行若，李书，王宏新. 国产披针叶黄华化学成分的研究. 陕西新医药，1978，(4)：55～56
4. 谢人明，苗爱蓉，朱自平. 鹰爪豆碱的骨骼肌兴奋作用. 药学学报，1982，17（6）：462～465
5. Schellens JH, Ghabrial H, van der Wart HH, *et al*. Differential effects of quinidine on the disposition of nifedipine, sparteine, and mephenytoin in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991, 50 (5 Pt 1): 520～528
6. Ebner T, Meese CO, Eichelbaum M. Regioselectivity and stereoselectivity of the metabolism of the chiral quinolizidine alkaloids sparteine and pachycarpine in the rat. *Xenobiotica*, 1991, 21 (7): 847～857
7. Chaudhuri A, Keller WJ. New mammalian metabolites of sparteine. *Life Sci.*, 1990, 47 (4): 319～325
8. Eichelbaum M, Reetz KP, Schmidt EK, *et al*. The genetic polymorphism of sparteine metabolism. *Xenobiotica*, 1986, 16 (5): 465～481
9. Osikowska－Evers BA, Eichelbaum M. A sensitive capillary GC assay for the determination of sparteine oxidation products in microsomal fractions of human liver. *Life Sci.*, 1986, 38 (19): 1775～1782
10. Paar WD, Schuhler H, Fimmers R, *et al*. Sparteine oxidation polymorphism: phenotyping by measurement of sparteine and its dehydrometabolites in plasma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, 36 (6): 555～560
11. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, *et al*. Defective *N*－oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 16 (3): 183～187
12. Van der Graaff M, Vermeulen NP, Koperdraat MC, *et al*. Non－linear pharmacokinetics of sparteine in the rat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1986, 282 (2): 181～195
13. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Dengler HJ. Influence of the defective metabolism of sparteine on its pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 16 (3): 189～194
14. 李锐松，许青媛. 斯巴丁的药理与临床. 陕西新医药，1979，8（7）：53～55
15. Edwards WR, Edwards FRCS, Edwards MRCOG, *et al*. Trial of labour in nigerian wowen. *J. Obstet. Gynaecol.*, 1966, 73: 232～236
16. 柯铭清. 中草药有效成分理化与药理特性. 长沙：湖南科学技术出版社，1982：122
17. Strubett O, Back G, Uhl E. Cardiac output, heart rate, and blood pressure as influenced by equiantiarrhythmic doses of eight antifibrillatory agents. *Naunyn－Schmiedebergs Arch. Pharmakol.*, 1971, 27 (4): 346～360
18. Inaba T, Vinks A, Otton SV. A simple borohydride/GC method for measuring sparteine metabolites in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1986, 21 (5): 473～480
19. Broxton TJ, Cameron DG., Topsom RD. Infrared intensities as a quentitative measure of intramolecular interactions. Part XXVI. Variable resonence behavior by alkylord substituted alkylgroups. *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974: 2565～2572
20. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. Cleveland: CRC Press, 2ed., 1975: s287
21. Golebiewski WM, Spenser ID. Deuteron NMR spectroscopy as a probe of the stereochemistry of biosynthetic reactions: the biosynthesis of lupanine and sparteine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106 (25): 7925～7927
22. Bohlmann F, Zeisberg R. ^{13}C－NMR－Spektren von Lupinen－alkaloiden. *Chem. Ber.*, 1975, 108: 1043～1051

第四节　喹啉和喹诺酮类

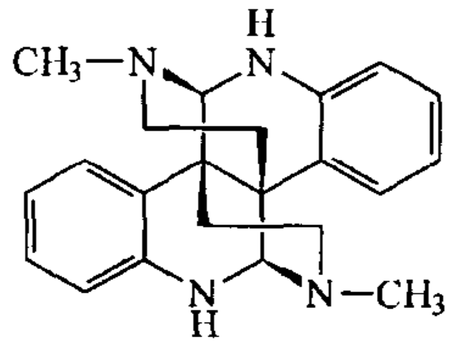
夏腊梅碱

【化学名】［4bS－（4bα，5α，10bα，11α）］－5，6，11，12－tetrahydro－13，18－dimethyl－5，10b：11，4b－bis－（iminoethano）dibenzo［c，h］［2，6］naphthyridine

【英文名】Calycanthine

【异名】腊梅碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{22}H_{26}N_4$，346

【来源】

1．夏腊梅 *Calycanthus floridus* L[1]

2．粉绿腊梅 *C．glances* Willd．[1]

3．腊梅 *Chimonanthus praecox*（L．）Link[2]

4．茜草科植物 *Palicourea fendleri* Standley 的果实[3]

5．有色九节木 *Psychotria colorata* 的花[4]

6．*P．forsteriana*[5]

7．小团扇花序九节木 *P．glomerulata* Don．Smith．的地上部分[6]

【ADME/Tox．】

静脉注射本品的 LD_{50}，小鼠为（43.79 ± 1.89）mg·kg^{-1}，大鼠为（17.16 ± 0.82）mg·kg^{-1}，兔为 10～40mg·kg^{-1}之间。静脉注射可致死，最大耐受量为 7.5mg·kg^{-1}。中等剂量可引起上述 3 种动物兴奋，但对蛙则产生抑制作用。给兔静脉注射本品可引起血糖降低，但对血细胞数目无影响。本品亦可抑制麻醉猫和狗的心脏[7]。

【生物活性】

夏腊梅碱能兴奋离体兔肠及子宫，但对豚鼠子宫作用微弱[7]。可引起哺乳动物的强烈惊厥，作用类似于士的宁[8]。致惊厥作用机制，可能首先是抑制的神经递质 GABA 的抑制性释放，导致干扰 L 型 Ca^{2+} 通道，以及在 GABAA 受体通过抑制 GABA 介导 Cl^- 流[9]。

【化学结构谱学数据】

夏腊梅碱：mp 245℃（真空），$[\alpha]_D^{18}$ + 684°（*c* 1.2，无水 EtOH）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3570，3400，3350，2900，2800，2780，1600，1570；UV$\lambda_{max}^{CH_3CN}$ nm（log ε）：252（4.26），310（3.80）；EI－MS：*m/z* 347（100）[10]；$[\alpha]_D^{20}$：－489（*c* 9.0，EtOH）；EI－MS：*m/z* 346

[M]$^+$ (100), 302 (30), 288 (29), 245 (33), 231 (77), 173 (19), 172 (29), 130 (35); HR-ER-MS: m/z 346.2156 (计算值 $C_{22}H_{26}N_4$, 346.2157)。^{1}H-NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29 (2H, ddd, J = 1.0, 1.4, 13.2Hz, H-3), 2.26 (2H, ddd, J = 4.0, 11.6, 13.2Hz, H-2), 2.41 (6H, s), 2.62 (2H, ddd, J = 1.4, 4.0, 11.6Hz, H-2), 3.13 (2H, td, J = 5.6, 13.2Hz, H-3), 4.31 (2H, s), 4.81 (2H, br s, NH), 6.25-7.03 (8H, dd, td, td, dd, J = 1.0, 7.5Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 32.5 (C-3), 36.8 (C-3a), 43.4 (N-Me), 47.3 (C-2), 71.8 (C-8a), 112.8 (C-7), 117.1 (C-4), 125.2 (C-5), 125.9 (C-3b), 127.3 (C-6), 146.2 (C-7a)[5]; ^{1}H-NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (1H, ddd, J = 13.2, 4.1, 1.4Hz, H-3α), 1.63 (1H, br s, N-H), 2.26 (1H, ddd, J = 12.0, 4.1, 1.4Hz, H-2α), 2.42 (3H, s, N-CH_3), 2.63 (1H, ddd, J = 12.0, 5.6, 1.4Hz, H-2β), 3.15 (1H, dt, J = 13.2, 5.5Hz, H-3β), 4.33 (1H, s, H-8a), 6.28 (1H, dd, J = 8.0, 1.0Hz, H-4), 6.55 (1H, td, J = 7.5, 1.0Hz, H-5), 6.83 (1H, dt, J = 7.5, 1.0Hz, H-6), 7.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.0Hz, H-7)[4]。

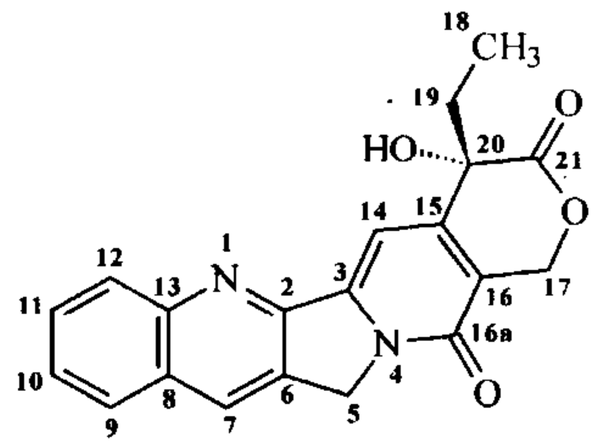
参 考 文 献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 164~165
2. 第二军医大学药学系生药学教研室. 中国药用植物图鉴. 上海: 上海教育出版社, 1960: 726
3. Woo-Ming RB, Stuart KL. Calycanthine from *Palicourea alpina*. *Phytochemistry*, 1975, 14 (11): 2529
4. Verotta L, Pilati T, Tato M, *et al*. Pyrrolidinoindoline alkaloids from *Psychotria colorata*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61 (3): 392~396
5. Adjibade Y, Weniger B, Pharmacie F, *et al*. Dimeric alkaloids from *Psychotria forsteriana*. *Phytochemistry*, 1992, 31: 317~319
6. Solis PN, Ravelo AG, Palenzuela JA, *et al*. Quinoline alkaloids from Psychotria glomerulata. *Phytochemistry*, 1997, 44 (5): 963~969
7. Chen AL, Clarence E, Powell KK. The action of calycanthine. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1942, 31: 513~516
8. Raymond-Hamet, Compt. rend. Is the hypotension produced by calycanthine due to a Cardiodepressive action of the alkaloid. *Soc. boil.*, 1941, 135: 111~113
9. Chebib M, Duke RK, Duke CC, *et al*. Convulsant actions of calycanthine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003, 190 (1): 58~64
10. Fales HM, Lloyd HA, Milne GWA. Chemical ionization mass spectrometry of complex molecules. II. Alkaloids. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 3: 1590~1597

喜 树 碱

【化学名】4-ethyl-4-hydroxy-(*S*)-1H-Pyrano[3′, 4′: 6, 7]indolizino[1,2-6]quinoline-3, 14(4H, 12H)-dione

【英文名】Camptothecine
【异名】Camptothecin
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{16}N_2O_4$，348
【来源】
1．喜树 *Camptotheca acuminata* Decne．的木材、全株[1]和叶[2]
2．蛇根草 *Ophiorrhiza mungos* Linn．的叶[3]
3．*Pyrenacantha klaineana* 的茎[4]
【ADME/Tox.】
1．分布

喜树碱含有 α－羟基－δ－内酯环，采用一次性静脉给药方法，在不同时间取血，测定这些药物的血液浓度及脑组织中药物浓度随时间的变化。喜树碱内酯在血浆中呈双指数消除，在血浆中喜树碱内酯迅速转化为喜树碱羧酸酯，其消除半衰期为（102 ± 25.2）min。在清除相喜树碱羧酸酯的血浆浓度约为其内酯的 10 倍。然而脑细胞外液中喜树碱内酯浓度明显高于喜树碱羧酸酯，可能与内酯较高的亲脂性及羧酸酯是由内酯转化而来有关。喜树碱内酯在脑细胞外液与血浆的分布比为 0.51 ± 0.08，喜树碱羧酸酯为 0.26 ± 0.21。喜树碱通过主动脉扩散经血脑屏障进入脑内。喜树碱在中枢神经系统中的分布明显高于其他化疗药物，喜树碱内酯在脑细胞外液中的分布比例高为它们成为中枢神经系统肿瘤治疗的候选药物提供了有力的依据[5]。

2．代谢

喜树碱含有 α－羟基－δ－内酯环，可发生与 pH 相关的可逆性水解，形成相应的羧酸酯。在生理条件下（pH 7.4）其羧酸酯型占优势，而内酯型在酸性条件下占优势。内酯环结构是其作用于靶酶的必要结构，具有生物活性的内酯药物在靶部位的浓度决定了药物的疗效[5]。

将 20μM 浓度的喜树碱灌流液灌注给离体大鼠肝脏系统，采集 90min 内胆汁和灌注样品部位，鉴定出原形喜树碱（内酯和羧酸酯）和三个代谢产物（M－M3）：代谢产物 M1 和 M2 是喜树碱二羟基衍生物，M3 是喜树碱单羟基衍生物。灌注 20min，原形喜树碱及其三个代谢产物胆汁分泌达到峰值，分别为（37.6 ± 16.3）、（0.94 ± 0.29）、（0.19 ± 0.023）、（0.302 ± 0.076）$nmol \cdot g_{肝脏}^{-1} \cdot min^{-1}$，灌注 90min 内分泌到胆汁的总量分别为给予剂量的 63.5% ± 15.4%、1.8% ± 0.37%、0.43% ± 0.06%和 0.72% ± 0.15%。在灌注液中，仅 M3 释放进入灌注部位，累积量为（0.37 ± 0.026）μM/肝脏。喜树碱及其代谢产物主要从胆汁

分泌[6]。

3．药代动力学

按 4mg·kg^{-1}剂量给家兔股动脉注射喜树碱，平均药物浓度－时间曲线符合二房室开放模型，主要药动力学参数为：A =（577.14 ± 179.29）μg·L^{-1}、B =（90.94 ± 27.90）μg·L^{-1}、$t_{1/2\alpha}$ =（5.27 ± 1.43）min、$t_{1/2\beta}$ =（38.37 ± 13.61）min、K_{21} =（0.04 ± 0.01）min^{-1}、K_{10} =（0.07 ± 0.01）min^{-1}、K_{12} =（0.05 ± 0.04）min^{-1}、AUC =（9313.76 ± 2403.92）μg·L^{-1}、CL_s =（0.001 ± 0.0003）μg·L^{-1}、V_s =（0.016 ± 0.003）μg·L^{-1}。家兔动脉注射喜树碱，血药浓度在 2h 内很快下降，4h 后未检测到。提示喜树碱经动脉给药后产生循环血中短期高药物浓度，然后很快代谢或排泄。不同时间的组织浓度测定结果表明喜树碱在组织中浓度高，且维持时间长，动物反应小，有利于膀胱肿瘤的治疗[7~9]。

【生物活性】

1．抗肿瘤作用

对小鼠 L615 白血病、吉田肉瘤、肉瘤 S－180、肉瘤 37 及艾氏腹水癌等肿瘤均有一定的抑制作用。其中对小鼠白血病及大鼠吉田肉瘤的疗效较为显著。喜树碱抗肿瘤作用的靶点主要为 DNA 拓扑异构酶 I[10~13]。以喜树碱为先导合成的 7－取代喜树碱[14]和 20－*O*－糖基共价结合喜树碱[15]有更优越的抗肿瘤活性。

喜树碱还能通过降低线粒体膜电位诱导鼻咽癌细胞凋亡[16]。

2．抗病毒作用

作为 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂，发现低剂量的喜树碱能阻断被感染细胞（急性和慢性）HIV－1 的复制[17]，对其他与艾滋病有关的病毒也有效[18]。喜树碱也有抗疱疹病毒作用[3]。

【分析方法】

HPLC 法分析家兔血浆中喜树碱浓度[19]

仪器：Waters HPLC 系统，510 型泵，420 型荧光检测器。

色谱条件：Spherical C_{18}色谱柱（150mm × 3.9mm I.D.，5μm），流动相为 5mM KH_2PO_4 缓冲液；甲醇：离子对试剂。荧光检测条件为激发波长 λ = 380nm，发射波长 λ = 425nm。进样量为 5μL。按外标法进行测定。

样品采集及药物浓度测定：取健康家兔于股动脉注射喜树碱注射液（4mg·kg^{-1}），于给药后 5、10、15、20、25、30、45min，1、2、4、8、24h 取家兔耳静脉血 10mL 左右分别置肝素管中抗凝，待分析。分别取此血浆 0.2mL，加甲醇（－30℃）0.2mL，混匀，沉淀蛋白并振荡提取，在 15000rpm 离心 15min。取上清甲醇液置于另一离心管中，同样条件下再次离心。取上清液进行液相色谱分析。

系统适用性分析：以对照品峰面积对浓度进行线性回归，喜树碱在 20 ~ 1280μg·L^{-1}浓度范围内线性关系良好，回归方程 $y = 0.236x + 4.44$（$r = 0.9995$）。

【化学结构谱学数据】

喜树碱：浅黄色针状结晶（MeOH－MeCN），mp 264 ~ 267℃（dec.）；$[\alpha]_D^{25}$ + 31.3°（$CHCl_3$ － MeOH）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3440（OH），1760－1745（内酯），1660（内酰胺），1610，1585（arom.C ═ C）；UVλ_{max} nm（ε）：200（37320），254（29230），290（4980），370

(19900)；HR－EI－MS m/z：348.1117 $[M]^+$（计算值 $C_{20}H_{16}N_2O_4$，348.1111）；^1H－NMR (60MHz，DMSO－d_6) δ：0.91（3H，t，H－18×3），1.90（2H，m，H－19×2），5.45（2H，s，H－17×2），5.28（2H，s，H－5×2）[1]；^1H－NMR（100MHz，DMSO－d_6）δ：0.89（3H，t，H－18），1.89（2H，m，H－19），5.28（2H，s，H－5），5.43（2H，s，H－17），6.49（1H，s，C_2O－OH），7.35（1H，s，H－14），7.6－8.25（4H，m，H－9，H－10，H－11，H－12），8.68（1H，s，H－7）[20]。

喜树碱：无定型粉末，$[\alpha]_D^{25}$－70.8°（c 0.1，吡啶）；HR－EI－MS m/z：348.1112 $[M]^+$（计算值 $C_{20}H_{16}N_2O_4$，348.1110）；UVλ_{max}^{MeOH} nm（log ε）：219.5（4.43），263.5（4.26），306（3.74），319.5（3.89），358（4.13），370（sh，4.11）。^1H－NMR (399.951MHz，DMSO－d_6) δ：5.29（2H，s，H－5），8.69（1H，s，H－7），8.12（1H，dd，H－9），7.71（1H，ddd，H－10），7.86（1H，ddd，H－11），8.17（1H，dd，H－12），7.35（1H，s，H－14），5.42（2H，s，H－17），0.87（3H，t，H－18），1.86（1H，q，H－19），6.53（1H，s，－OH）；^{13}C－NMR（100.578MHz，DMSO－d_6）δ：152.7（C－2），145.5（C－3），50.3（C－5），129.9（C－6），131.6（C－7），128.0（C－8），128.5（C－9），127.7（C－10），130.4（C－11），129.0（C－12），147.9（C－13），96.7（C－14），150.0（C－15），119.1（C－16），156.8（C－16a），65.6（C－17），7.8（C－18），30.3（C－19），72.4（C－20），172.5（C－21）[4,21]。该文献旋光度与20S－喜树碱相反。

【附记】

1．喜树碱的临床与实用价值

临床试用于胃癌、直肠癌、结肠癌及肺腺癌取得较佳疗效；单用喜树碱对恶性葡萄胎及绒毛膜上皮癌也有效，尽管为晚期病例也有效。对膀胱癌也有一定疗效。对各型白血病不及其他抗癌药物，对肝癌疗效不佳。但由于肝癌对多种化疗药物皆不敏感，因此，喜树碱仍为可选用药物之一。喜树碱在临床上也用于鼻咽癌的治疗[16]。

喜树碱的二甲基亚砜溶液治疗银屑病疗效快、使用方便，且无不良反应[22,23]。针剂治疗的有效率达75.7%，但对某些患者有头晕、发生膀胱炎等不良反应。

喜树碱在临床上也用于抑制青光眼滤过性手术后瘢痕的形成[24]。

喜树碱用于癌症治疗的不良反应和毒性表现为骨髓抑制，主要是白细胞减少、尿急、尿频和血尿；偶见恶心、呕吐和脱发。腹泻虽不普遍，但一旦发生就较严重，需及时停药。

2．依莲洛特肯（Irinotecan，CPT－11）

依莲洛特肯是喜树碱11位联哌啶甲酸酯，化学名为7－乙基－10－［4－（1－哌啶基）－1－哌啶基］碳酰氧基喜树碱［7－ethyl－10－［4－(1－piperidino)－1－piperidino］carbonyloxycamptothecin］，由日本第一制药株式会社开发，剂量限制的主要不良反应是胃肠道毒性。

静脉给予小鼠CPT－11，排泄入胆汁的CPT－11羧酸酯比CPT－11内酯高，然而跨肠系膜的是CPT－11内酯比CPT－11羧酸酯高。CPT－11羧酸酯对小鼠Meth A肿瘤的抑制活性比CPT－11内酯高[25]。

肝转移癌患者静脉灌注CPT－11，在胆汁中发现至少16个代谢产物，其中的8个也在尿液中检测到。其中的2个代谢产物被鉴定为SN－38和SN－38－Glu[26]。

人肝脏微粒体 CYP 3A 能转化 CPT－11 为 7－乙基－10－［4－*N*－（5－氨基戊酸）－1－哌啶基］碳酰氧基喜树碱［7－ethyl－10－［4－N－(5－aminopentanoic acid)－1－piperidino］carbonyloxycamptothecin］[27]，CYP3A4 和 CYP3A5 对 CPT－11 呈现不同的代谢特性[28,29]。

CPT－11 主要以原形药物及其代谢产物 7－乙基－10－羟基－喜树碱（7－ethyl－10－hydroxy－camptothecin，SN－38）和 7－乙基－10－羟基－喜树碱葡萄糖醛酸苷（SN－38－Glu）形式消除[30]。结直肠癌患者服用 CPT－11 在血液中检出原形药物、SN－38 和 SN－38－Glu，它们主要经胆汁和尿液排泄[31]。

按 1～40mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射 CPT－11，血浆中 CPT－11 浓度呈双指数下降。随着剂量增加，*AUC* 呈非线性增加。在血浆、胆汁和粪便中皆检出 SN－38。SN－38 剂量依赖性在 0.06～0.08μg·mL^{-1}浓度维持 0.5～5.5h，然后呈指数衰减。CPT－11 的 33%～58%在给药 24h 分泌进入胆汁和尿液，且此期间内没有检出代谢产物。SN－38 主要分泌进入胆汁。由于存在 CPT－11 向 SN－38 的转化，CPT－11 的清除呈非线性药代动力学性质[32]。按 3、7、15、25mg·kg^{-1}剂量给恒河猴静脉注射 CPT－11，25mg·kg^{-1}剂量的 C_{max}为 10μg·mL^{-1}，8h 降到 0.5μg·mL^{-1}。血浆 SN－38 维持在 2～10ng·mL^{-1}。CPT－11 的平均循环系清除、平均滞留时间和稳态分布体积分别为 13.3mL·min^{-1}·kg^{-1})、192min 和 2553mL·kg^{-1}。内酯与总 CPT－11 的初始血浆浓度比率为 76%，75min 内降低到约 20%，8h 降低到最终的 40%；此段时间点，内酯与 SN－38 的比率则分别为 72%、34%和 55%。CPT－11 循环系清除和 SN－38 最大 *AUC*，人和恒河猴之间没有区别，人和小鼠之间亦没有区别。但在 CPT－11 转化为 SN－38 上，恒河猴明显比人低[33]。

在人体临床药代动力学研究中，按 100～350mg·m^{-2}剂量静脉给予志愿受试者 CPT－11，平均最大血药浓度为 1～10mg·L^{-1}，可用 2－或 3－室模型描述。平均终末半衰期 5～27，稳态分布体积（V_{ss}）为 136～255L·m^{-2}，总体清除率为 8～21L·h^{-1}·m^{-2}，血浆蛋白结合率为 65%。血浆 CPT－11 和 SN－38 的 *AUC* 随给予剂量增加而成比例增加，但可变性大。血浆中 SN－38 水平比相应的 CPT－11 高约 100 倍，但细胞毒性比 CPT－11 高 100～1000 倍。SN－38 的蛋白结合率为 95%。静脉给予 1h，SN－38 达最大血药浓度，其衰减与母体化合物 CPT－11 的表观终末半衰期（6～30h）密切相关。在人血浆中达到平衡时，CPT－11 内酯占总量的 25%～30%，CPT－11 羧酸酯占总量的 50%～64%。CPT－11 在肝脏中广泛代谢，二哌啶基碳酰氧基经羧酯酶作用首先水解，产生相应的羧酸和 SN－38，后者在肝脏 UDP－葡萄糖醛酸基转移酶作用下生成 SN－38 葡萄糖醛酸苷。其他的代谢产物还有 7－乙基－10－［4－*N*－（5－氨基戊酸）－1－哌啶基］碳酰氧基喜树碱（APC）。APC 对 KB 细胞生长抑制作用弱，且是拓扑异构酶 I DNA－断裂复合物的弱诱导剂（比 SN－38 弱 100 倍）。在胆汁和尿液中还有许多未鉴定的代谢产物。平均 24h CPT－11 的尿液排泄率为给予剂量的 17%～25%，SN－38 和 SN－38 葡萄糖醛酸苷的尿液排泄率为给予剂量的 1%～3%。CPT－11、SN－38 葡萄糖醛酸苷和 SN－38 的累积胆汁排泄率分别为 25%、2%和约 1%[34]。

已开发了人血浆中 SN－38 浓度的测定方法[35]。

3．9－硝基喜树碱

9－硝基喜树碱以被动扩散为主要方式被人肠 Caco－2 细胞摄取和转运，从基底端到肠腔侧的渗透系数 P_{app}大于从肠腔侧到基底端的渗透系数（2.6～6.9 倍）。9－硝基喜树碱的外排符合二级外排动力学过程，肠腔侧 m_0 [(148.0±2.2)pmol·cm^{-2}]和外排速率(41.1pmol·cm^{-2}·min^{-1}) 高于基底端的 m_0 [(121±7)pmol·cm^{-2}]和外排速率（29.2pmol/cm^2·min)。9－硝基喜树碱受到 P－糖蛋白强烈的外派作用[36]。

给予大鼠 9－硝基喜树碱，在胆汁中除检出原形化合物外，鉴定出的代谢产物有：9－氨基－20（*S*）－喜树碱（M3)、9－乙酰氨基－20（*S*）－喜树碱（M4)、9－羟基－20（*S*）－喜树碱葡萄糖醛酸苷（M1）和 10－羟基－20（*S*）－喜树碱（M5)。在尿液中检出 9－羟基－20（*S*）－喜树碱葡萄糖醛酸苷、9－氨基－20（*S*）－喜树碱和 10－羟基－20（*S*）－喜树碱硫醚氨酸共价结合物。在粪便中检出 9－乙酰氨基－20（*S*）－喜树碱和9－羟基－20（*S*）－喜树碱，也检出 10－羟基－20（*S*）－喜树碱硫醚氨酸共价结合物[37]。

给志愿受试者按 2.43 和 1.70mg·m^{-2}剂量（最大耐受剂量）口服 9－硝基喜树碱，9－硝基喜树碱内酯第 1 天 AUC_{0-24h}分别为（78.9±54.4）ng·mL^{-1}·h^{-1}和（155.7±112.8）ng·mL^{-1}·h^{-1}；1.5mg·m^{-2}剂量的 AUC_{0-24h}为（48.3±17.5）ng·mL^{-1}·h^{-1}。在同样剂量下，9－氨基喜树碱内酯 AUC_{0-24h}分别为（17.3±17.9)、(41.3±16.6)、(31.3±12.8）ng·mL^{-1}·h^{-1}。9－硝基喜树碱内酯第 10 或第 11 天 AUC_{0-24h}与第 1 天 AUC_{0-24h}的比率分别为(1.27±0.68）和（1.73±1.56)，9－氨基喜树碱内酯的比率分别为 2.23±1.02 和 1.65±0.97。9－硝基喜树碱和 9－氨基喜树碱在尿中的回收率小于 15%。9－硝基喜树碱和 9－氨基喜树碱在志愿受试者内和志愿受试者间有明显的不同，它们为非肾脏途径清除[38]。

已开发了生物体液中 9－硝基喜树碱和 9－氨基喜树碱浓度的测定方法[39,40]。

参　考　文　献

1. Wall ME, Wani MC, Cook CE, *et al*. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, 88: 3888～3890
2. Vincent RM, Lopez－Meyer M, Mcknight TD, *et al*. Sustained harvest of camptothecin from the leaves of *Camptotheca acuminata*. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60: 618～619
3. Tafur S, Nelon JD, Delong DC, *et al*. Antiviral components of *Ophiorrhiza mungos* isolation of camptothecin and 10－methoxycamptothecin. *Lloydia*, 1976, 39 (4): 261～262
4. Zhou BN, Hoch JM, Johnson RK, *et al*. Use of compare analysis to discover new natural product drugs: isolation of camptothecin and 9－methoxycamptothecin from a new source. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63: 1273～1276
5. El－Gizawy SA, Hedaya MA. Comparative brain tissue distribution of camptothecin and topotecan in the rat. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1999, 43 (5): 364～370
6. Platzer P, Thalhammer T, Hamilton G, *et al*. Metabolism of camptothecin, a potent topoisomerase I inhibitor, in the isolated perfused rat liver. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2000, 45 (1): 50～54
7. 赵玉兰，李楠，陆庆国. 抗癌药喜树碱注射液的药代动力学研究. 安徽医科大学学报，1997，32 (4)：370～372
8. Loh JP, Ahmed AE. Determination of camptothecin in biological fluids using reversed phase high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr.*, 1990, 530: 367～376

9. Beijnen JH, Rosing H, Pinedo HM, *et al*. High performance liquid chromatographic analysis of the antitumor drug camptothecin and its lactone ring – opened form in rat plasma. *J. Chromatogr.*, 1993, 617: 111 ~ 117
10. Lackey K, Sternbach DD, Croom DK, *et al*. Water soluble inhibitors of topoisomerase I: quaternary salt derivatives of camptothecin . *J. Med. Chem.*, 1996, 39: 713 ~ 719
11. Fan Y, Weinstein JN, Kohn KW, *et al*. Molecular modeling studies of the DNA – topoisomerase I ternary cleavable complex with camptothecin. *J. Med. Chem.*, 1998, 41: 2216 ~ 2226
12. Bendixen C, Thomsen B, Alsner J, *et al*. Camptothecin – stabilized topoisomerase I – DNA adducts cause premature termination of transcriptiont. *Biochemistry*, 1990, 29: 5613 ~ 5619
13. Leteurtre F, Fesen M, Kohlhagen G, *et al*. Specific interaction of camptothecin, a topoisomerase I inhibitor, with guanine residues of DNA detected by photoactivation at 365 nm. *Biochemistry*, 1993, 32: 8955 ~ 8962
14. Dallavalle S, Delsoldato T, Ferrari A, *et al*. Novel 7 – substituted camptothecins with potent antitumor activity. *J. Med. Chem.*, 2000, 43: 3963 ~ 3969
15. Lerchen HG, Baumgarten J, von dem Bruch K, *et al*. Design and optimization of 20 – O – linked camptothecin glycoconjugates as anticancer agents. *J. Med. Chem.*, 2001, 44: 4186 ~ 4195
16. 张月飞，陈扬超，周克元，等. 喜树碱诱导鼻咽癌细胞凋亡的线粒体机制探讨. 临床耳鼻咽喉科杂志，2001，15（7）：309 ~ 310
17. Priel ES, Showalter D. Inhibition of human immunodeficiency virus（HIV – 1）replication *in vitro* by noncytotoxic doses of camptothecin, at opoisomerase I inhibitor. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1991, 7（1）: 65 ~ 72
18. James JS. Topotecan, CPT 11（irinotecan）, camptothecin, and other topoisomerase I inhibitors. *AIDS Treatment News*, 1977. In: www. immunet. org/atn/ZQX19701. html.
19. 赵玉兰，李楠，陆庆国. 抗癌药喜树碱注射液的药代动力学研究. 安徽医科大学学报，1997，32（4）：370 ~ 372
20. Tafur S, Nelson JD, Delong DC, *et al*. Antiviral components of ophiorrhiza mungos isolation of camptothecin and 10 – methoxycamptothecin. *J. Nat. Prod.*, 1976, 39（4）: 261 ~ 262
21. Ezell EL, Smith LL. ^{1}H – NMR and ^{13}C – NMR spectra of camptothecin and derivaries. *J. Nat. Prod.*, 1991, 54: 1645 ~ 1650
22. 四川省皮肤病防治研究所牛皮癣防治研究小组. 喜树碱治疗银屑病 33 例的疗效观察报告. 四川中草药通讯，1973，（2）：7 ~ 8
23. 焦敬荣，李习舜. 喜树碱二甲基砜溶液治疗银屑病的疗效观察. 中华医学杂志，1974，54（4）：208 ~ 210
24. 郭茜茹，李舒茵. 喜树碱抑制滤过光泡瘢痕化的临床研究. 眼科研究，1995，13（4）：262 ~ 264
25. Arimori K, Kuroki N, Kumamoto A, *et al*. Excretion into gastrointestinal tract of irinotecan lactone and carboxylate forms and their pharmacodynamics in rodents. *Pharm. Res.*, 2001, 18（6）: 814 ~ 822
26. Lokiec F, du Sorbier BM, Sanderink GJ. Irinotecan（CPT – 11）metabolites in human bile and urine. *Clin. Cancer Res.*, 1996, 2（12）: 1943 ~ 1949
27. Haaz MC, Rivory L, Riche C, *et al*. Metabolism of irinotecan（CPT – 11）by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P – 450 3A and drug interactions. *Cancer Res.*, 1998, 58（3）: 468 ~ 472
28. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, *et al*. Metabolism of irinotecan（CPT – 11）by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin. Cancer Res.*, 2000, 6（5）: 2012 ~ 2020
29. Sai K, Kaniwa N, Ozawa S, *et al*. A new metabolite of irinotecan in which formation is mediated by human hepatic cytochrome P – 450 3A4. *Drug Metab. Dispos.*, 2001, 29（11）: 1505 ~ 1513
30. Chu XY, Kato Y, Ueda K, *et al*. Biliary excretion mechanism of CPT – 11 and its metabolites in humans:

involvement of primary active transporters. *Cancer Res.*, 1998, 58 (22): 5137 ~ 5143

31. Lokiec F, Canal P, Gay C, *et al*. Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in human blood, bile, and urine. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1995, 36 (1): 79 ~ 82
32. Kaneda N, Yokokura T. Nonlinear pharmacokinetics of CPT - 11 in rats. *Cancer Res.*, 1990, 50 (6): 1721 ~ 1725
33. Inaba M, Ohnishi Y, Ishii H, *et al*. Pharmacokinetics of CPT - 11 in rhesus monkeys. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1998, 41 (2): 103 ~ 108
34. Chabot GG. Clinical pharmacokinetics of irinotecan. *Clin. Pharmacokinet.*, 1997, 33 (4): 245 ~ 259
35. Khan S, Ahmad A, Ahmad I. A sensitive and rapid liquid chromatography tandem mass spectrometry method for quantitative determination of 7 - ethyl - 10 - hydroxycamptothecin (SN - 38) in human plasma containing liposome - based SN - 38 (LE - SN38). *Biomed. Chromatogr.*, 2003, 17 (8): 493 ~ 499
36. 沙先谊，方晓玲，吴云娟. 9 - 硝基喜树碱在 Caco - 2 细胞模型中的体外摄取、转运及外排动力学. 药学学报，2004，39 (10)：839 ~ 843
37. Li K, Chen X, Zhong D, *et al*. Identification of the metabolites of 9 - nitro - 20 (S) - camptothecin in rats. *Drug Metab. Dispos.*, 2003, 31 (6): 792 ~ 797
38. Jung LL, Ramanathan RK, Egorin MJ, *et al*. Pharmacokinetic studies of 9 - nitrocamptothecin on intermittent and continuous schedules of administration in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2004, 54 (6): 487 ~ 496
39. Zhang J, Burke TG, Latus LJ. Determination of 9 - nitrocamptothecin by precolumn derivatiza - tion and its metabolite 9 - aminocamptothecin in a biological fluid using reversed - phase high - performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2003, 795 (2): 309 ~ 318
40. 李柯，徐静华，薛开会，等. 高效液相色谱梯度洗脱法测定大鼠胆汁中 9 - 硝基喜树碱含量. 沈阳药科大学学报，2002，19 (2)：101 ~ 104

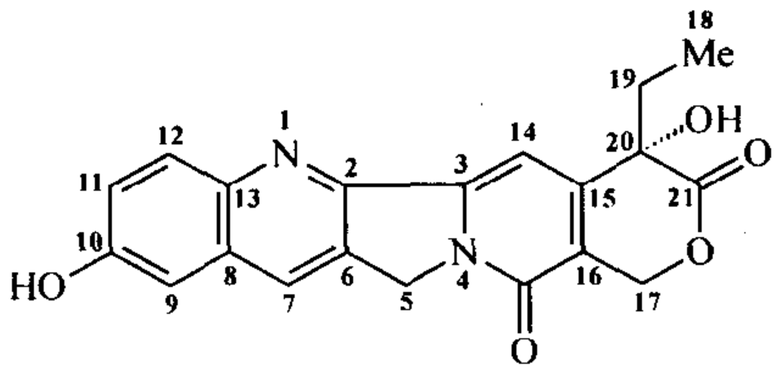
羟基喜树碱

【化学名】4 - Ethyl - 4, 9 - dihydroxy - 1*H* - pyrano [3′, 4′: 67] indolizino [1, 2 - b] quinoline - 3, 14 (4*H*, 12*H*) - dione

【英文名】Hydroxycamptothecin

【异名】10 - 羟基喜树碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{16}N_2O_5$，364

【来源】

1. 喜树 *Camptotheca acuminata* Decne.[1]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

按 20mg·kg^{-1}剂量给小鼠灌胃 10－羟基喜树碱（HCPT）胶囊剂，吸收较好，生物利用度较高，$t_{1/2\alpha}$为 0.29h，$t_{1/2\beta}$为 1.64h，F 为 37%；按 10mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射 HCPT，$t_{1/2\alpha}$和 $t_{1/2\beta}$分别为 4.5min 和 29min。可见灌胃给药 $t_{1/2}$略呈后移现象，这可能与肠、肝循环重吸收的存在、小鼠的消化吸收及胃排空速率的个体差异等因素有关[2~4]。采用雾化吸入途径给予同剂量 HCPT 后 0.5、1、2h，肺中的 HCPT 浓度分别提高了 13.52%、27.81%、20.82%，而 HCPT 在其他组织中的分布几乎都显著降低。雾化吸入给药的绝对生物利用度为 7.38%[5]。

2. 分布[2,4]

按 20mg·kg^{-1}剂量给小鼠灌胃 10－羟基喜树碱（HCPT）在各组织分布的高低顺序，3h：胃 > 肠 > 血 > 肺 > 肝；4h：肠 > 胃 > 肺 > 血 > 肝；6h：胃 > 血 > 肠 > 肺 > 肝；8h：肠 > 胃 > 血 > 肺 > 肝。按 10mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射 1h，血 > 胃 > 肝 > 肺 > 肠；3h：肠 > 血 > 胃 > 肺 > 肝；4h：血 > 肠 > 胃 > 肝 > 肺；6h：血 > 肠 > 胃 > 肝 > 肺。

由上可见，灌胃给药可提高 HCPT 在胃肠组织的分布，增加 HCPT 对胃肠局部的接触，有利于治疗胃肠道肿瘤，可大大提高药物在肿瘤区域、周围组织的浓度与时间的乘积（胃肠组织中 $AUC_{po} > AUC_{iv}$，从而可以提高化疗指数，减少药物对全身的毒性及不良反应。胃肠肿瘤发生远处转移的主要途径之一为血道转移，而血道转移最多见的脏器为肝脏；门静脉高药物浓度、肠肝循环的存在皆对肝转移的防治有一定作用。

有报道静脉注射 HCPT 时，全身血药浓度较高，而胃肠等肿瘤局部靶组织的浓度却较低，因而所达到的疗效不理想[4]。

给大鼠按 3.2mg·kg^{-1}剂量经尾静脉注射 HCPT 水针剂，给药后 20min，HCPT 能分布至体内大部分组织，主要分布在肝和小肠，肾、脾、脂肪等中也有比较高的浓度。给药 4h 后，各组织中 HCPT 浓度大幅下降，但肝和小肠中仍维持较高浓度。HCPT 除在心、肺、脑、睾丸中浓度较低外，在大部分组织中皆有一定的分布，其中在肝脏分布量最大，其次为小肠、肾脏、脾脏、脂肪[6]。

按 1、3、10mg·kg^{-1}剂量经大鼠尾静脉注射 HCPT（内酯），广泛分布于各种组织中，包括肠肝系统、肾脏和骨髓。给药后 72h 可在各种组织中检测出 HCPT 内酯，在血浆、粪便及各种组织中均存在 HCPT 葡糖苷酸[7]。

将 HCPT 注射液按 10mg·kg^{-1}剂量用生理盐水稀释至 20mL 作为雾化液，雾化吸入给予兔后，在肺中可见极高浓度的 HCPT，其次为肾、肝，而在小肠、大肠、血中的含量较低。因此，雾化吸入化疗时 HCPT 可基本集中在肺内，而其他组织中含量较低，故可产生高效低毒性及不良反应的效应[8]。

3. 代谢

经大鼠尾静脉注射 HCPT（内酯），在血浆、粪便及各种组织中可检测到 HCPT 葡糖苷

酸[7]。雾化吸入 HCPT 后，HCPT 代谢途径与静脉给药后的药物代谢途径有所不同[8]。

对雄性 Wistar 大鼠的离体肝脏灌注 5μmol·L^{-1}的 HCPT，收集 60min 的胆汁和灌注液，用 HPLC 法进行定量分析。除了 HCPT 外，通过 β－葡糖醛酸糖苷酶水解和质谱鉴别出了 3 个代谢产物：HCPT 葡萄糖醛酸苷（M1），HCPT 葡萄糖醛酸苷（M2）和羟基 HCPT（M3）[9]。

4．排泄

离体大鼠肝脏灌注给药 25min 后，HCPT，M1，M2 和 M3 在胆汁中分泌的高峰分别为（1532 ± 124）、（75 ± 16）、（5.8 ± 1.6）、（2.1 ± 0.5）pmol·g^{-1}肝·min。灌注期间（60min）分泌到胆汁的 HCPT、M1、M2、M3 的总量较低，平均值分别为 HCPT 初始剂量的 9.9% ± 3.2%、0.44% ± 0.17%、0.041% ± 0.010%、0.022% ± 0.004%。在灌注液中，除了可以检测到 HCPT、M1 和 M2 外（给药 20min 后最大浓度分别为（3248 ± 210）、（16.8 ± 2.8）、（1.0 ± 0.4）pmol·g^{-1}肝·min），无法检测出 M3。灌注液中累积流出的 HCPT，M1 和 M2 分别为最初剂量的 21.1% ± 3.9%，0.145% ± 0.036%和 0.018% ± 0.004%，显示 HCPT 更易于经非胆汁途径排泄，而结合型的 HCPT 生物转化产物主要经胆汁消除[9]。

给小鼠静脉注射^{3}H－HCPT，放射性主要从粪便排出，24h 中排出 30%，48h 中排出 48%；放射性从尿中排出较少，48h 内仅排出 48%[10]。

经大鼠尾静脉注射 HCPT（内酯），HCPT 的主要消除途经为尿中排泄和粪便排泄，在给药后 12h，HCPT 消除的主要途径为粪便排泄[7]。

静脉给予兔 HCPT 后，HCPT 排泄主要经肾及小肠排泄，有明显的肠－肝循环；雾化吸入给药后，HCPT 主要在肾代谢，肠－肝循环不明显[8]。

5．药代动力学

按 20mg·kg^{-1}剂量给小鼠灌胃 HCPT 胶囊后，血药浓度－时间过程曲线符合二房室药代动力学模型，与静注给药情况相吻合，主要药动学参数为：$A = 2.25\mu g \cdot mL^{-1}$，$B = 1.03\mu g \cdot mL^{-1}$，$\alpha = 2.41\ h^{-1}$，$\beta = 0.42\ h^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = 0.29$ h，$t_{1/2\beta} = 1.64$ h，$F = 37\%$，$V_c = 56.28$mL，$CL = 12.53mL \cdot h^{-1}$，$K_{21} = 1.05\ h^{-1}$，$K_{10} = 0.97\ h^{-1}$，$K_{12} = 0.81\ h^{-1}$，$AUC_{po} = 14.74\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1}$，$AUC_{iv} = 19.95\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1}$[2]。

按 1、3、10mg·kg^{-1}剂量经大鼠尾静脉注射 HCPT（内酯），用反相 HPLC 法定量测定 HCPT（内酯式和羧酸盐）及其代谢产物。静脉给予 3 或 10mg·kg^{-1}剂量 HCPT 内酯后，血浆浓度－时间曲线符合三室模型，其终末消除半衰期 $t_{1/2\beta}$分别为 140.4min 和 428.6min。在 1mg·kg^{-1}剂量时，血浆浓度－时间曲线符合二室模型，$t_{1/2\beta}$为 30.5min。HCPT 羧酸盐较 HCPT 内酯具有较长的半衰期，在 3 种剂量水平时的血浆消除曲线符合一级吸收二室模型。在给药后最初的 6h 内，由于明显的肝、胃肠内蓄积和粪便排泄，提示 HCPT 可产生肠肝循环[7]。

兔雾化吸入 HCPT 完毕后，肺部的药物浓度即从极高浓度迅速下降，药物动力学曲线类似二室模型，前段消除相的半衰期为 0.063h，后段消除相的半衰期为 0.67h。药物被快速吸收进入血液循环，血浆中药物浓度先快速上升，达到峰浓度后快速下降，在血中的消除半衰期为 1.26h，较在肺部的长[8]。

在人体药代动力学研究中，共有 24 例患者入选。剂量限制性毒性为骨髓抑制和腹泻。

随剂量增加，骨髓抑制和腹泻两种不良反应的发生率和强度呈线性增加。其他不良反应主要包括恶心、呕吐程度较轻（Ⅰ－Ⅱ度）、持续时间短（2～3天）、肝功能异常、血尿和皮疹。HCPT在体内呈二室模型，$t_{1/2\alpha}=0.0523\sim0.613$h，$t_{1/2\beta}=1.03\sim2.42$ h，$V_d=5.54\sim11.4L\cdot m^{-3}$。［HCPT］内酯占［HCPT］总的10%～20%，血浆蛋白结合率65%～99%，24h尿排泄率24%。HCPT在体内主要以酸式结构存在[11]。

按1mg·kg^{-1}单剂量分别给家兔静脉注射羟基喜树碱脂质体注射液和羟基喜树碱注射液，血药浓度－时间曲线行为分别符合二室模型。羟基喜树碱脂质体注射液和羟基喜树碱注射液后 C_{max} 分别为 3.1768μg·mL^{-1} 和 1.5219μg·mL^{-1}，$t_{1/2\beta}$ 分别为 33.9907min 和 29.3929min，*AUC* 分别为 28.8515μg·min^{-1}·mL^{-1}和 11.6551μg·min －1·mL^{-1}，*CL* 分别为 0.0350L·min^{-1}·kg^{-1}和 0.0860L·min^{-1}·kg^{-1}，V_c 分别为 0.2700L·kg^{-1}和 0.6400L·kg^{-1}。因此，羟基喜树碱脂质体注射液比羟基喜树碱注射液注射后具有更高的血药浓度水平、较长的消除半衰期、更大的血药浓度－时间曲线下面积、较低的总体清除率和较小的表观分布容积。羟基喜树碱脂质体注射液和羟基喜树碱注射液在家兔体内的一些重要的药代动力学特性发生了明显改变，这有利于HCPT疗效的增加[12]。

HCPT在37℃磷酸缓冲液中的半衰期为（22.1±2.0）min，平衡时内酯形占16.1%±1%；在人血清白蛋白存在时的半衰期为（21.1±2.0）min，平衡时内酯形占4%±1%；在人血浆白蛋白存在时的半衰期为（18.6±1.0）min，平衡时内酯形占6%±1%[13]。

6．毒性和/或不良反应

按1、3、10mg·kg^{-1}剂量经大鼠尾静脉注射HCPT（内酯），可见剂量依赖性毒性，在1mg·kg^{-1}或3mg·kg^{-1}剂量时未见明显毒性，仅给予10mg·kg^{-1}剂量后最初3h见多尿和血尿，3种剂量皆未出现胃肠道毒性[7]。人体药代动力学研究中，主要不良反应为骨髓抑制和消化道反应（呕吐和腹泻），随剂量增加，不良反应发生率、严重程度增加，停药或对症治疗能缓解。最大耐受剂量16mg/m^3·天，临床推荐剂量12mg/m^3·天[10]。

【生物活性】

HCPT为DNA拓扑异构酶Ⅰ（Topo Ⅰ）抑制剂，在体内、外表现出广泛的抗肿瘤活性，对鼠白血病L1218细胞、膀胱癌MBT－2细胞和实验性动物肿瘤模型皆具有明显的抗癌活性，其抗癌作用强于喜树碱，且毒性较小。HCPT的 IC_{50} 值为 0.106μmol·L^{-1}，明显小于喜树碱（0.667μmol·L^{-1}）。HCPT对胃癌7901细胞系细胞生长抑制作用的 IC_{50} 为 1.38mg·L^{-1}[14]，可能通过调控胃癌细胞的p53和bcl－2的表达而诱导胃癌细胞凋亡[15]。用于治疗进展期大肠癌获得较好效果[16]。

【分析方法】

1．荧光分光光度法测定小鼠血浆及组织中HCPT含量[2,17]

仪器：CRT－960型荧光分光光度计（上海仪器制造厂）。

标准曲线的制作：取HCPT对照品，制成0.01～0.5μg·mL^{-1}的系列标准溶液，然后加入预先制备好的血浆或各组织匀浆1mL，按组织样品处理项下的方法处理后，取续滤液于荧光分光光度计在激发光波长为365nm、发射光波长为430nm、狭缝为10nm的条件下测定荧光强度。将荧光强度对浓度做线性回归，得标准曲线方程，HCPT在0.01～0.5μg·mL^{-1}浓度范围呈良好的线性关系，平均回收率为血浆78%、肝80.1%、肺89.6%、胃72.6%、

肠 72.8%，CV 均低于 10%。

组织样品处理：取禁食小鼠断头取血，立即剖取胃、肠、肝、肺，以生理盐水将各组织制成 0.05g·mL^{-1}的匀浆，分别取血浆和各组织匀浆 1mL 置于 10mL 刻度试管中，加入 0.06mol·L^{-1}的 Ba（OH）$_2$ 溶液 4.0mL 混匀，静置 5min，再加入 2% $ZnSO_4$ 溶液 4.0mL，加蒸馏水至 10mL，混匀，在 2000rpm 离心 5min，过滤，弃去初滤液，取续滤液于荧光分光光度计上测定。

本方法简便、经济、灵敏、准确，适用于血浆及组织中 HCPT 浓度的测定。

2．高效液相色谱法测定兔血浆中羟基喜树碱的含量[18]

仪器：日本岛津 LC－10AA 高效液相色谱仪，SPD－10A 紫外可见光检测器，C－R7A 数据处理机。

色谱条件：预处理柱为 YWG－C_{18} H37（10mm×4.6mm I.D.，10μm），分析柱为 Shim-pack CLC－ODS（150mm×4.6mm I.D.，5μm），流动相为甲醇－10mmol·L^{-1}磷酸盐缓冲液（60∶40，pH 4.0），检测波长 382nm，流速为 1.0mL·min^{-1}，柱温为 35℃。

系统适用性分析：血药浓度在 52～10400ng·mL^{-1}范围内呈线性关系，$y = 50.60x - 2294$（$r = 0.9994$），最低检出浓度为 20ng·mL^{-1}，方法回收率为 103.0%，RSD 为 2.96%，萃取回收率为 63.2%，RSD 为 2.83%。

样品处理：精密吸取血浆样品 0.5mL 置于离心管中，加 85% H_3PO_4 溶液 1 滴，混匀，加入乙腈 0.5mL，超声混合 5min，在 15000rpm 离心 10min，移取上清液，加入 0.5mol·L^{-1} HCl 饱和的醋酸乙酯 0.5mL，混匀，在 15000rpm 离心 5min，取上清液 0.5mL 置于离心管中，下层水相继续用醋酸乙酯 0.5mL 提取两次。合并醋酸乙酯提取液，在 55℃水浴上氮气流下挥干，残渣用 150μL 甲醇溶解，在 15000rpm 离心 10min，取上清液 50μL 满环进样，分析测定。

3．高效液相－荧光检测法测定人血浆羟基喜树碱的血浓度[19]

仪器：高效液相色谱仪，荧光检测器。

色谱条件：分析柱为 Discovery C_{18}（150mm×4.6mm I.D.，5μm），流动相为枸橼酸缓冲液－乙腈－75nmol·mL^{-1}磷酸二氢钾（70∶23∶7，含 0.1%三乙胺），流速为 1.0mL·min^{-1}，柱温为 50℃。检测波长 382nm，荧光检测波长为 $\lambda_{ex} = 363nm$ 和 $\lambda_{em} = 530nm$。

系统适用性分析：血药浓度在 19.3～1957.4ng·mL^{-1}范围内呈线性关系（$r = 0.9995$），最低检出浓度为 5.2ng·mL^{-1}，方法回收率为 91.8%。

该方法专属性强，重现性好，操作简便，适用于羟基喜树碱的药代动力学研究和血药浓度监测。

还发展了不同的方法同时测定生物组织和体液中 HCPT 内酯和羧酸酯的方法[20,21]。

【化学结构谱学数据】

羟基喜树碱： ^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ：5.23（2H，s，H_{ab}－5），8.45（1H，s，H－7），7.28（1H，d，$J = 2.4Hz$，H－9），7.44（1H，dd，$J = 9.2$，2.4Hz，H－11），8.04（1H，d，$J = 9.3Hz$，H－12），7.28（1H，s，H－14），5.43（1H，s，H－17），0.91（3H，t，$J = 7.2Hz$，H_3－18），1.88（2H，q，$J = 7.2Hz$，H－19×2）；^{13}C－NMR

(75MHz, DMSO - d_6) δ: 150.3 (C-2), 146.7 (C-3), 51.0 (C-5), 130.5 (C-6), 130.2 (C-7), 130.6 (C-8), 109.7 (C-9), 157.5 (C-10), 123.9, (C-11) 131.5 (C-12), 144.1 (C-13), 96.8 (C-14), 151.0 (C-15), 119.0 (C-16), 157.7 (C-16a), 66.2 (C-17), 8.8 (C-18), 31.2 (C-19), 73.4 (C-20), 173.5 (C-21)[22]。

参 考 文 献

1. Mall Me, Wani MC, Cook CE, *et al*. Plant antitumor agents. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*., 1966, 88 (16): 3888~3890
2. 吴映蓉，张灿珍. 羟基喜树碱胶囊剂在小鼠体内的药代动力学及组织分布. 中国药房，2001，12 (10): 589~590
3. 上海药物研究所. ^{3}H-羟基喜树碱在小鼠体内的分布排泄. 中国肿瘤临床，1997，10: 171
4. 张志荣，路伟. 肝靶向羟基喜树碱缓释毫微粒的研究. 药学学报，1997，32 (3): 222
5. 陈军，方芸，张海霞，等. 雾化吸入羟基喜树碱在兔体内组织分布. 药学学报，2004，39 (9): 747~751
6. 孙静霞，王雷娜，尹莉，等. HPLC-FD 法测定羟基喜树碱在大鼠体内组织分布. 中国药科大学学报，2004，35 (6): 540~544
7. Zhang R, Li Y, Cai Q, *et al*. Preclinical pharmacology of the natural product anticancer agent 10-hydroxycamptothecin, an inhibitor of topoisomerase I. *Cancer Chemother*. *Pharmacol*., 1998, 41 (4): 257~267
8. 张海霞，方芸，陈军，等. 雾化吸入羟基喜树碱在兔体内分布及肺器官中药代动力学研究. 中国药理学通报，2004，20 (9): 1042~1044
9. Platzer P, Thalhammer T, Reznicek G, *et al*. Metabolism and biliary excretion of the novel anticancer agent 10-hydroxycamptothecin in the isolated perfused rat liver. *Int*. *J*. *Oncol*., 2001, 19 (6): 1287~1293
10. 杨金龙，韩家娴，胥彬. 10-羟基喜树碱在小鼠体内的分布、排泄和对免疫的影响. 中国药理学报，1980，1 (1): 44~48
11. 张力，李苏，廖海，等. 羟基喜树碱Ⅰ期药代动力学及人体耐受性临床研究. 癌症，2001，20 (12): 1391~1395
12. 黄毅，刘松青，林彩，等. 羟基喜树碱脂质体注射液与市售注射液家兔体内药代动力学行为的比较. 第三军医大学学报，2004，26 (6): 517~519
13. Burke TG, Mi ZH. Ethyl substitution at the 7 position extends the half-life of 10-hydroxycamptothecin in the presence of human serum albumin. *J*. *Med*. *Chem*. 1993, 36: 2580~2582
14. 李庆勇，祖元刚，付玉杰，等. 10-羟基喜树碱衍生物的合成及体外抑制肿瘤活性. 药学学报，2004，39 (7): 521~524
15. 涂水平，江石湖，谭继宏，等. 羟基喜树碱诱导胃癌细胞凋亡的作用机制初步研究. 中华消化杂志，2001，21 (5): 274~277
16. 王颖，胡伟国. 羟基喜树碱治疗进展期大肠癌. 中国癌症杂志，1998，8 (1): 63~64
17. 吴映蓉，张灿珍. 测定小鼠血浆及组织中羟基喜树碱浓度的研究. 中国药业，2002，11 (9): 30~32
18. 路伟，张志荣，刘滨. 高效液相色谱法测定兔血浆中羟基喜树碱的含量. 广东药学，1999，9 (4): 55~57
19. 周永刚，孟广森，胡淑雅. 高效液相-荧光检测法测定羟基喜树碱血浓度. 中国药师，2004，7 (9): 702~703

20. Li YF, Zhang RW. Reversed – phase high – performance liquid chromatography method for the simultaneous quantitation of the lactone and carboxylate forms of the novel product anticancer agent 10 – hydroxycamptothecin in biological fluids and tissues. *J. Chromatogr. B*, 1996, 686: 257 ~ 265
21. Ma J, Liu CLi, Zhu PL, *et al*. Simultaneous determination of the carboxylate and lactone forms of 10 – hydroxycamptothecin in human serum by restricted – access media high – performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B*, 2002, 772: 197 ~ 204
22. Lin LZ, Cordell GA. ^{13}C – NMR assignments of camptothecine and 10 – hydroxy camptothecine. *J. Nat. Prod.*, 1990, 53 (1): 186 ~ 189

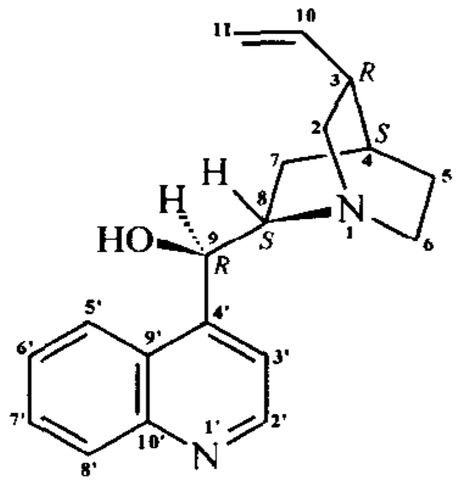
金 鸡 尼 丁

【化学名】(8α, 9*R*) – Cinchonan – 9 – ol

【英文名】Cinchonidine

【异名】辛可尼丁, Cinchovatine, α – Quinidine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{22}N_2O$, 294

【来源】

1. 金鸡纳树 *Cinchona ledgeriana* Moens 的树皮[1]
2. 皮塔金鸡纳树 *C. pitayensis* Wedd. 的树皮[2]
3. 红色金鸡纳树 *C. succirubra* Pav. 的树皮[3]
4. *C. tucujensis*[4]
5. 欧洲女贞 *Ligustrum vulgare* L.[4]
6. 齐墩果树 *Olea europaea* L. 的叶[4]

【ADME/Tox.】

比较了四种金鸡纳生物碱的代谢特性，将奎宁（quinine）、奎尼丁（quinidine）、金鸡宁（cinchonine）和金鸡尼丁与部分纯化的兔或豚鼠肝脏制备的醛氧化酶一起温育，它们在喹啉环 C_2 发生氧化，生成相应的内酰胺，其与基质反应的亲和性较低，$K_m = 10^{-5}M$，氧化率也较低[5]。

按 9.2mmol·kg^{-1}剂量给杂种犬静脉注射，奎尼丁血浆浓度最高，金鸡宁血浆浓度最低。奎宁和金鸡尼丁基本相同，介于上述两种生物碱之间。金鸡宁和金鸡尼丁的血浆浓度和血液浓度 – 时间曲线基本相同，奎尼丁和奎宁的血浆浓度接近相应血液中浓度的 2 倍。奎尼丁的总体清除率比奎宁和金鸡宁的都低。金鸡宁和金鸡尼丁的总体清除率基本相同。

奎尼丁的β值比其他生物碱的低，$t_{1/2\beta}$比其他生物碱的大。四种生物碱的α值或 V_c 和 V_d 没有明显的不同[6]。

【生物活性】

对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）有较强的抑制作用[1,7,8]，还有抗心率失常作用，但不及奎尼丁[9]。

【化学结构谱学数据】

金鸡尼丁：斜方棱柱结晶（EtOH），mp 210℃，$[\alpha]_D^{20}$ -109.2°（EtOH）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3410，3070，2950，2870，1640，1590，1510，1450，1330，1200，1100，970，900，880，720，700，760，640；UVλ_{max}^{MeOH} nm（ε）：314（499），301（633），278（997），226（5480）[10]。^{13}C - NMR（24.92MHz，$CDCl_3$）δ：56.81（C-2），39.77（C-3），27.76（C-4），27.46（C-5），43.04（C-6），21.19（C-7），60.24（C-8），71.46（C-9），141.61（C-10），114.13（C-11），149.75（C-2′），122.85（C-3′），149.75（C-4′），118.10（C-5′），126.38（C-6′），128.78（C-7′），129.46（C-8′），125.49（C-9′），147.84（C-10′）[11]。

【附记】

本品为抗疟剂。

参 考 文 献

1. Windholz M，ed. *The Merck Index*. 10ed. New York：Merck & CO. Inc.，1983：324
2. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1983：216
3. Gudat - i - Khuda M，. Khaleque KA，Aminuddin M. *et al*. New alkaloids from *Cinchona Succirubra*. *Sci. Res.*，1965，2（1/2）：1～7
4. Southon IW，Buckkingam J. *Dictionary of Alkaloids*. London and New York：Chapman and Hall Ltd.，1989：222
5. Beedham C，al - Tayib Y，Smith JA. Role of guinea pig and rabbit hepatic aldehyde oxidase in oxidative in vitro metabolism of cinchona antimalarials. *Drug Metab. Dispos.*，1992，20（6）：889～895
6. Abraham I，Ueda CT. Comparative disposition kinetics of two diastereomeric pairs of cinchona alkalo ids in the dog. *J. Pharm. Sci.*，1984，73（4）：452～456
7. 林启寿. 中草药成分化学. 北京：科学出版社，1977：717
8. Karle JM，Karle IL，Gerena L，*et al*. Stereochemical evaluation of the relative activities of the cinchona alkaloids against *plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemo.*，1992，36：1538～1544
9. Small LVD，Rosenberg H，Nwangwu PU. *et al*. Partial synthesis of 6′ - hydroxycinchonine and its antiarrhythmic activity in mice. *J. Med. Chem.*，1979，22（8）：1014～1016
10. Graselli JG，Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed. Cleveland：CRC Press，1975：58
11. Moreland CG，Philip A，Carroll FI. Carbon - 13 nuclear magnetic resonance spectra of cinchona alkaloids. *J. Org. Chem.*，1974，39（16）：2413～2416

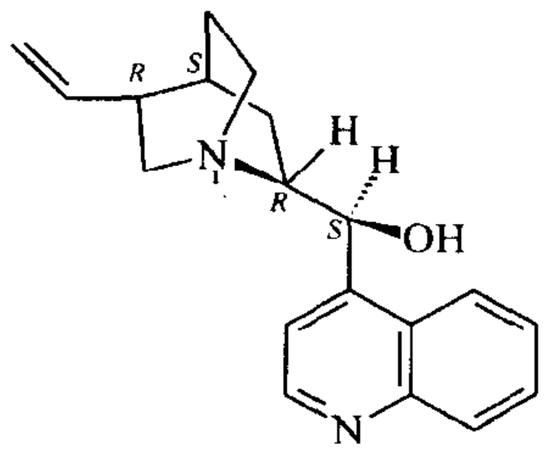
金 鸡 宁

【化学名】（9*S*）-Cinchonan-9-ol

【英文名】Cinchonine

【异名】辛可宁

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{22}N_2O$，294

【来源】

1．金鸡纳树 *Cinchona ledgeriana* Moens 树皮[1]

2．小花金鸡纳树 *C．micrantha* R．& P．树皮[2]

3．正鸡纳树 *C．officinalis* L.[3]

4．红色金鸡纳树 *C．succirubra* Pav．树皮[4]

5．欧洲女贞 *Ligustrum vulgare* L.[3]

6．齐墩果树 *Olea europaea* L．的叶[3]

7．铜色树 *Remijia pedunculata* Flueck[3]

8．*R．purdieana*[3]

【ADME/Tox.】

参见金鸡尼丁。

【生物活性】

本品对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）有较强的抑制作用[5~8]，还有抗心率失常作用，但不及奎尼丁[8]。

【化学结构谱学数据】

金鸡宁：棱柱形针状结晶（乙醇或乙醚），mp 265℃（220℃开始升华）；$[\alpha]_D$ + 229°（EtOH）。盐酸金鸡宁 mp 217~218℃，硫酸金鸡宁 mp 206℃[3]。经晶体 X－射线衍射法确定了结构[9]。

【附记】

本品为抗疟剂[10]。

参　考　文　献

1．Crooks PD，Brian R．Isolation and identification of quininone from *Cinchona ledgeriana*．*J．Pharm．Pharmacol*．，1970，22（6）：469~470

2．国家医药管理局中草药情报中心站．植物药有效成分手册．北京：人民卫生出版社，1983：216

3．Southon IW，Buckkingam J．*Dictionary of Alkaloids*．London and New York，Chapman and Hall Ltd．，1989：222

4．Gudat－i－Khuda M，Khaleque KA，Aminuddin M，*et al*．New alkaloids from *Cinchona Succirubra*．*Sci*．

Res., 1965, 2 (1/2): 1~7

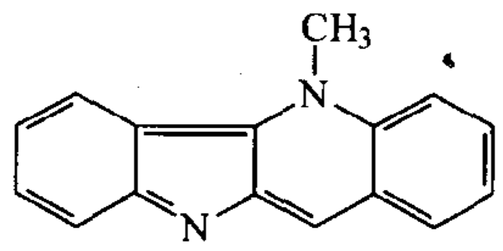
5. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index* [M]. 10ed. New York: Merck & CO. Inc., 1983: 325
6. 林启寿. 中草药成分化学. 北京: 科学出版社, 1977: 17
7. Kowalik JT, Lipinska T, Oleksyn BJ, Sliwinski J. Conformation of epicinchonine and cinchonine in view of their antimalarial activity: X-ray and theoretical studies. *Enantiomer*, 1999, 4: 389~410
8. Karle JM, Karle IL, Gerena L, *et al*. Stereochemical evaluation of the relative activities of the cinchona alkaloids against *plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemo*., 1992, 36: 1538~1544
9. Oleksyn BJ, Lebioda L, Ciechanowicz-Rutkowska M. Molecular and crystal structure of the alkaloid cinchonine. *Acta Cryst*., 1979, B35: 440~444
10. Small LVD, Rosenberg H, Nwangwu PU. *et al*. Partial synthesis of 6′-hydroxycinchonine and its antiarrhythmic activity in mice. *J. Med. Chem*., 1979, 22 (8): 1014~1016

白叶藤碱

【化学名】5-Methyl-5H-quindoline,

【英文名】Cryptolepine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{12}N_2$，232

【来源】

1. 血红白叶藤 *Cryptolepis sanguinolenta* 的根[1,2]
2. *Microphilis guyanensis*[3]
3. *Genipa americana*[3]

【ADME/Tox.】

1. 分布

单次给有色小鼠和小白鼠静脉注射^{3}H-白叶藤碱，放射性药物迅速自血液中衰减，定位在除中枢系统外的大部分组织，给药后1~4h间显著下降。细胞增生迅速的器官和肝脏组织中相对放射活性较高，且持久。放射活性最高、且最持久的是肾上腺髓质和含有黑色素的眼组织。在受孕小鼠，胎儿组织中的放射活性比母性组织低。白叶藤碱有降血压作用，可能与其在肾上腺髓质有较高分布和长时间滞留有关。同时应注意其对含有黑色素的组织的不良反应[4]。

2. 排泄

^{131}I-白叶藤碱示踪实验表明，白叶藤碱在大鼠血液中清除迅速，主要排泄途径是肝胆管。静脉给药1h后，胃中的分布量是给予剂量的8%，因此，白叶藤碱在大鼠体内代谢存在肠肝循环过程，有利于其发挥抗菌作用[5]。

【生物活性】

1．抗疟作用

白叶藤碱对恶性疟原虫（*P. falciparum*）多药耐药株 K1 的 IC_{50}为（0.054 ± 0.001）μg·mL^{-1}或（0.23 ± 0.004）μM；对氯喹敏感性株 T996 的 IC_{50}为（0.014 ± 0.001）μg·mL^{-1}或（0.059 ± 0.006）μM[6]。

2．降压、降温作用

给动物静脉注射本品可扩张血管，引起血压降低。同时，体温下降[7,8]。

3．抗炎作用

本品给予大鼠，对角叉菜胶所致后脚爪水肿有抑制作用[9]。

【化学结构谱学数据】

白叶藤碱：微黄色物质，mp 264～265℃（96% MeOH)[1]；暗紫色结晶，LDI－MS *m/z*：233 $[M+H]^+$（100)[2]；EI－MS *m/z*：233 $[M-Cl]^+$（22），232 $[M-HCl]^+$（53）；HR－FAB－MS *m/z*：233.1075 $[M-Cl]^+$。^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：8.16（1H，d，*J* = 8.2Hz，H－1），7.59（1H，dd，*J* = 8.2，7.3Hz，H－2），7.79（1H，dd，*J* = 8.8，7.3Hz，H－3），8.06（1H，d，*J* = 8.9Hz，H－4），4.72（3H，s，CH_3－N5），8.13（1H，d，*J* = 8.5Hz，H－6），6.99（1H，dd，*J* = 8.5，6.6Hz，H－7），7.53（1H，dd，*J* = 8.6，6.6Hz，H－8），7.81（1H，d，*J* = 8.6Hz，H－9），8.73（1H，s，H－11)[2]；^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：9.14（1H，s，H－11），8.76（1H，d，*J* = 8.4Hz，H－6），8.67（1H，d，*J* = 9.6Hz，H－4），8.49（1H，d，*J* = 8.3Hz，H－1），8.18（1H，t，*J* = 7.9Hz，H－3），7.93－7.95（2H，m，H－2，H－8），7.83（1H，d，*J* = 8.6Hz，H－9），7.56（1H，td，*J* = 8.0，0.8Hz，H－7）；^{13}C－NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：130.01（C－1），123.60（C－2），128.76（C－3），114.87（C－4），132.82（C－4a），38.10（NCH_3－5），139.40（C－5a），113.60（C－5b），123.67（C－6），117.27（C－7），130.87（C－8），120.30（C－9），161.46（C－9a），145.52（C－10a），126.87（C－11），124.61（C－11a)[2]；^{13}C－NMR（CD_3OD）δ：147.5 s（C－9a），139.7 s（C－5a），137.2 s（C－4a），135.4 d（C－8），134.0 d（C－3），131.2 d（C－1），128.5 d（C－2），128.5 s（C－11a），128.1 s（C－10a），126.9 d（C－6），126.3 d（C－11），123.0 d（C－7），118.4 d（C－4），115.4 s（C－5b），114.4 d（C－9），40.4 q（*N*－CH_3)[3]。

参　考　文　献

1. Gellert E, Hamet R, Schlittler E. Die konstitution des alkaloids cryptolepin. *Helv. Chim. Acta*, 1951, 34 (2): 642～651
2. Paulo A, Comes ET, Houghton PJ, *et al*. New alkaloids from *cryptolepis sanguinolenta*. *J. Nat. Prod.*, 1995, 58: 1485～1491
3. Yang SW, Abdel－Kader M, Malone S, *et al*. Synthesis and biological evaluation of analogues of cryptolepine, an alkaloid isolated from the Suriname Rainforest. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62 (7): 976～983
4. Noamesi BK, Larsson BS, Laryea DL, *et al*. Whole－body autoradiographic study on the distribution of 3H－cryptolepine in mice. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1991, 313: 5～14
5. Salako Q, Ablordeppey SY, Dwuma－Badu D, *et al*. Radioiodination and preliminary in vivo investigation of the alkaloid cryptolepine. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1985, 36 (12): 1003～1004

6. Alexandra P, Elsa TG, Jonathan S, *et al*. Antiplasmodial activity of *Cryptolepis sanguinolenta* alkaloids from leaves and roots. *Planta Med*., 2000, 66: 30 ~ 33
7. Raymond – Hamet. Some physiological properties of the alkaloid of *Cryptolepis sanguinolenta* Schechter. *Compt. rend. Soc. Biol*., 1937, 126: 768 ~ 770
8. Raymond – Hamet. Hypotensive and rasodilayor effects of cryptolepine. *Compt. rend*., 1938, 207: 1016 ~ 1018
9. Bamgbose SOA, Noamesi BK. Studies on cryptolepine Ⅱ Inhibition of carrageenan induced edema by cryptilepine. *Planta. Med*., 1981, 41 (4): 392 ~ 396

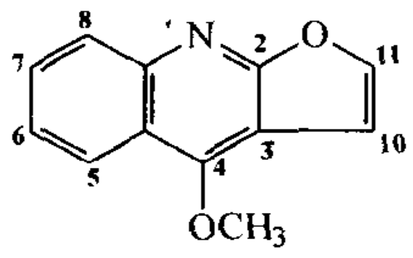
白 鲜 碱

【化学名】4 – Methoxyfuro［2, 3 – b］quinoline

【英文名】Dictamnine

【异名】白酰胺

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{12}H_9NO_2$，199

【来源】

1. 白鲜 *Dictamnus dasycarpus* Turcz. 的根皮[1]
2. 欧白鲜 *D. albus* L.[2]
3. 竹叶椒 *Zanthoxylum planispinum* Sieb. et Zucc. 的根[3]
4. 樗叶花椒 *Z. ailanthoides* Sieb. et Zucc. 的根[4]
5. 阿诺梯花椒 *Z. arnottianum* Maxim. 的茎[5]
6. 得卡瑞花椒 *Z. decaryi* H. Perr. 的茎皮[6]
7. 刺异叶花椒 *Z. dimorphophyllum* Hemsl. var. *spinifolium* Rehd. Etwils. 的根[7]
8. 蚬壳花椒 *Z. dissitum* Hemsl. 的茎[8]
9. 乔木状花椒 *Z. arborescens* Rose 的叶[9]
10. 崖椒 *Z. schinifolium* Sieb. & Zucc. 的茎皮[10]
11. 两面针 *Z. nitidum* (Roxb.) DC.[11]
12. 松风草 *Boenninghausenia albiflora* (Hook.) Meissn. 的地上部分[12]
13. 梅宇崖椒 *Fagara mayu* Engler 的树皮[13]
14. *Flinderia pimonteliana* F. Muell. 的树皮[14]
15. *Helietta longifoliata* Britton 的树皮[15]
16. 木橘 *Aegle marmelos* Corr. 的根[16]
17. 似番樱桃叶芸香草 *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. 的地上部分[17]
18. 火山生芸香草 *H. vulcanicum* Boiss. et Heldr. 的全草[18]

19. *Ticorea longiflora* 的茎[19]

20. *Boronia inornata* subsp. *leptophylla* 的根和茎[20]

21. 芸香 *Ruta graveolens* L.[21]

22. 阿勒颇 *Ruta chalepensis* L. 的根[22]

23. 山刈叶 *Melicope semecarpifolia*（Merr.）T. Hartley［异名 *Evodia merrillii* Kanehira & Sasaki ex Kanehira，或 *Melicope confusa*（Merr.）Liu］的根皮[23]

24. *Teclea trichocarpa* Enge. 的叶[24]

25. *Comptonella microcarpa*（Perkins）Hartley 的叶[25]

26. *Sarcomelicope megistophylla* Hartley 的树皮[26]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

在苯巴比妥诱导的大鼠肝微粒体体系，白鲜碱的主要代谢产物为去甲白鲜碱（demethyl - dictamnine）和白鲜酸（Dictamnic acid）。其代谢途径和 8 - 甲氧补骨脂素类似，可能经过了不稳定的环氧化物、呋喃环的氧化、开环等过程。所有代谢产物均对鼠伤寒沙门菌 TA98（*Salmonella typhimurium* TA98）无致突变作用[27]。肝脏药物代谢酶细胞色素 P_{450} 和 P_{448}皆代谢转化白鲜碱。预先给予大鼠苯巴比妥或 3 - 甲基胆蒽可增强大鼠代谢白鲜碱的能力。但预先用 NO、甲吡酮（metyrapone）、SKF - 525A、7，8 - 苯并黄酮（7，8 - benzoflavone）和甲巯咪唑（methimazole）处理，可降低肝脏药物代谢酶代谢白鲜碱的能力。

2. 毒性和/或不良反应

白鲜碱对鼠伤寒沙门菌 TA98 和 TA100 有致突变作用[28]，对鼠伤寒沙门菌 TA98 的致突变性强于对鼠伤寒沙门菌 TA100[29]；对无 *R* - 因子的鼠伤寒沙门菌 TA1538 和 TA1535 无或有很弱的致突变活性。白鲜碱可与 DNA 形成单附加物而呈现基因毒性[30]。呋喃香豆素可与白鲜碱竞争 DNA 分子同一位点，有抗白鲜碱致鼠伤寒沙门菌 TA98 突变的作用[31,32]。

【生物活性】

1. 强心和对平滑肌的作用

本品在小剂量对离体蛙心有兴奋作用，心肌张力增加，输出量增多；对离体兔耳血管有明显收缩作用，对家兔和豚鼠子宫平滑肌有较强收缩作用[33]。

2. 松弛血管作用

本品对血管有松弛作用，通过抑制 Ca^{2+} 经电位依赖性通道和受体控制通道的流入而松弛大鼠主动脉[34]。

3. 抗真菌和 DNA 光毒性作用

白鲜碱对威克海姆原藻（*Prototheca wickerhamii*）的 MIC_{80} 为 50μg·mL^{-1}，MIC_{100} 为 100μg·mL^{-1}；对 *S. cerevisiae* GL 7 的 MIC_{80} 为 125μg·mL^{-1}，MIC_{100} 为 250μg·mL^{-1}，IC_{50} 为 62.5μg·mL^{-1}[35]。激光扫描共聚焦显微镜（Confocal Laser Scanning Microscope）观察表明，用药组细胞体积增大、近球形，而且不同真菌其 DNA、RNA 含量发生不同变化。白鲜碱可能干扰细胞壁的合成，直接或间接影响真菌细胞遗传物质的正常合成以至不能完成正常细胞周期，从而抑制真菌生长甚至导致死亡[36]。

本品对 DNA 有光毒性作用，DNA 是生物碱的体内光毒性的主要作用靶点[37]。

4．皮肤光损害作用

本品能引起重症大泡性光损害接触性皮炎[21]。

5．抗血小板聚集作用

白鲜碱在 100μg·mL^{-1}浓度下对花生四烯酸（100 U）和胶原蛋白（100μg·mL^{-1}）诱导的血小板聚集有抑制作用[23]。

6．昆虫拒食作用

本品对昆虫有拒食活性，对赤拟谷盗（*Tribolium castaneum*）成虫和幼虫以及玉米象（*Sitophilus zeamais*）成虫的 EC_{50}值分别为 57.6、47.9、91.7ppm[38]。

【化学结构谱学数据】

白鲜碱： 棱柱结晶（EtOH、EtOAc 或 C_6H_6 - EtOAc），mp 133℃；UV$\lambda_{max}^{二氧六环}$nm（ε）：333（6310），310（7493）；UVλ_{max}^{EtOH}nm（ε）：328（6607），312（7244），308（7586）[39]。

白鲜碱： 浅黄色棱柱结晶（CH_2Cl_2 - EtOH），mp 125 - 126℃。^{1}H - NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ：4.45（3H，s，C_4 - OCH_3），7.08（1H，d，J = 2.7Hz，呋喃环 H - β），7.43（1H，t，J = 7.6Hz，H - 6），7.62（1H，d，J = 2.7Hz，呋喃环 H - α），7.67（1H，t，J = 7.6Hz，H - 7），7.98（1H，d，J = 8.5Hz，H - 8），8.26（1H，d，J = 8.4Hz，H - 5）[20]。

白鲜碱： 白色针晶（$CHCl_3$），mp 137℃；UVλ_{max}^{EtOH}nm：236，293，310，330；EI - MS m/z：199 [M]$^+$（100），184（85），156（74），128（30），130（17），101（39），76（30）。^{1}H - NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ：4.35（s，3H，C_4 - OCH_3），8.01（d，1H，J = 8.5Hz，H - 8），8.23（d，1H，J = 8.5Hz，H - 5），7.02（d，1H，J = 2.8Hz，呋喃环 H - β），7.59（d，1H，J = 2.8Hz，呋喃环 H - α），7.43（1H，t，H - 6），7.67（1H，t，H - 7）[7]；^{13}C - NMR（22.63MHz，$CDCl_3$）δ：122.4（C - 5），123.7（C - 6），129.6（C - 7），127.9（C - 8），104.7（C - 10），143.6（C - 11），59.0（C_4 - OMe）[40]。

参 考 文 献

1．广川药用植物大事典．日本，1963：279

2．Schempp CM，Sonntag M，Schopf E，*et al*．Dermatitis bullosa striata pratensis caused by *Dictamnus albus* L.（burning bush）．*Hautarzt*，1996，47（9）：708～710

3．Ishii H，Harada K．Studies on the alkaloids of Rutaceous plants．Ⅻ．Alkaloids of *Xanthoxylum planispinum* Sieb. et Zucc．．*Yakugaku Zasshi*，1961，81（2）：238～242

4．Ishii H，Komaki T．Studies on the alkaloids of Rutaceous plants．ⅩⅧ．Alkaloids of *Xanthoxylum ailanthoides* Sieb．et Zucc．［*Fagara ailanthoides*（Sieb．et Zucc．）Engl．］．*Yakugaku Zasshi*，1966，86（7）：631～633

5．Ishii H，Hosoya K，Ishikawa T，*et al*．Chemical constituents of rutaceous plants．XXI．Chemical constituents of *Xanthoxylum*［*Zanthoxylum*］*arnottianum*．2．Isolation of the chemical constituents of the xylem of stems．*Yakugaku Zasshi*，1974，94（3）：322～331

6．Vaquette J，Pousset JL，Paris RR，*et al*．Alkaloids of *Zanthoxylum decaryi*．Ⅱ．Decarine，a new alkaloid derived from benzophenanthridine．*Phytochemistry*，1974，13（7）：1257～1259

7．向瑛，郑庆安，张灿奎，等．刺异叶花椒中的生物碱和香豆素类成分．武汉植物学研究，2000，18（2）：143～145

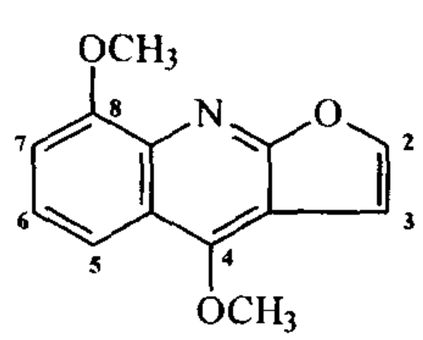
8．汤俊，朱卫，屠治本．蜈壳花椒化学成分的研究．中草药，1995，26（11）：563～565

9. Grina JA, Ratcliff MR, Stermitz FR. Old and new alkaloids from *Zanthoxylum arborescens*. *J. Org. Chem.*, 1982, 47 (13): 2648 ~ 2651
10. Chen IS, Lin YC, Tsai IL, *et al*. Coumarins and anti – platelet aggregation constituents from *Zanthoxylum schinifolium*. *Phytochemistry*, 1995, 39 (5): 1091 ~ 1097
11. 陈世文，赖茂详. 14 种花椒属药用植物的生药鉴定. 药学学报，1985，20 (8)：598 ~ 605
12. 松野隆男，天野庆美. マツカゼソゥの Flavonoid 配糖体. 医学中央杂志，1963，189：427
13. Albonico SM, Urzua A, Cassels BK. Alkaloids from *Fagara mayu* bark. *Phytochemistry*, 1974, 13 (12): 2891 ~ 2892
14. Bowden BF, Cleaver L, Ndalut PK, *et al*. Chemical constituents of Australian *Flinderia* species. XX. Examination of *F. pimonteliana*. *Aust. J. Chem.*, 1975, 28 (6): 1393 ~ 1395
15. Mammarella CA, Comin J. Argentine plants. XXXII. Alkaloids from *Helietta longifoliata* and from *Lupinus paniculatus* [lupine]. *An. Asoc. Quim. Argent.*, 1971, 59 (3 – 4): 239 ~ 243
16. Yang XW, Hattori M, Namba T. Two new coumarins from the roots of *Aegle marmelos*. *J. Chin. Pharm. Sci*. 1996, 5 (2): 68 ~ 73
17. Sağlam H, Gözler T, Gözler B. A new prenylated arylnaphthalene lignan from *Haplophyllum myrtifolium*. *Fitoterapia*, 2003, 74 (6): 564 ~ 569
18. Gözler B, Gözler T, Ünver N, *et al*. Lignans, alkaloids and coumarins from *Haplophyllum vulcanicum*. *Phytochemistry*, 1996, 42 (3): 695 ~ 699
19. Toro MJU, Müller AH, Arruda MSP, *et al*. Alkaloids and coumarins from *Ticorea longiflora*. *Phytochemistry*, 1997, 45 (4): 851 ~ 853
20. Ahsan M, Gray AI, Waterman PG, *et al*. Terpenoids, alkaloids and coumarins from *Boronia inornata* and *Boronia gracilipes*. *Phytochemistry*, 1995, 38 (5): 1275 ~ 1278
21. Schempp CM, Schopf E, Simon JC. Bullous phototoxic contact dermatitis caused by *Ruta graveolens* L. (garden rue), Rutaceae. Case report and review of literature. *Hautarzt*, 1999, 50 (6): 432 ~ 434
22. Sayed KE, Al – Said MS, El – Feraly FS, *et al*. New quinoline alkaloids from *Ruta chalepensis*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63 (7): 995 ~ 997
23. Chen IS, Chen HF, Cheng MJ, *et al*. Quinoline alkaloids and other constituents of *Melicope semecarpifolia* with antiplatelet aggregation activity. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64 (9): 1143 ~ 1147
24. Muriithi MW, Abraham WR, Addae – Kyereme J, *et al*. Isolation and in vitro antiplasmodial activities of alkaloids from *Teclea trichocarpa*: in vivo antimalarial activity and X – ray crystal structure of normelicopicine. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65 (7): 956 ~ 959
25. Girard C, Muyard F, Bevalot F, *et al*. Polyoxygenated flavones from the leaves of *Comptonella microcarpa*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62 (8): 1188 ~ 1189
26. Papageorgiou M, Fokialakis N, Mitaku S, *et al*. Two new alkaloids from the bark of *Sarcomelicope megistophylla*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63 (3): 385 ~ 386
27. Klier B, Schimmer O. Microsomal metabolism of dictamnine: identification of metabolites and evaluation of their mutagenicity in Salmonella typhimurium. *Mutaenesis*, 1999, 14 (2): 181 ~ 185
28. Hafele F, Schimmer O. Mutagenicity of furoquinoline alkaloids in the *Salmonella/* microsome assay. Mutagenicity of dictamnine is modified by various enzyme inducers and inhibitors. *Mutagenesis*, 1988, 3 (4): 349 ~ 353
29. Paulini H, Eilert U, Schimmer O. Mutagenic compounds in an extract from rutae herba (*Ruta graveolens* L.). I. Mutagenicity is partially caused by furoquinoline alkaloids. *Mutagenesis*, 1987, 2 (4): 271 ~ 273

30. Fujita H, Kakishima H. Further evidence for photoinduced genotoxicity of dictamnine as shown by prophage induction. *Chem. Biol. Interact.*, 1989, 72 (1-2): 105~111
31. Schimmer O, Kiefer J, Paulini H. Inhibitory effects of furocoumarins in *Salmonella typhimurium* TA98 on the mutagenicity of dictamnine and rutacridone, promutagens from *Ruta graveolens* L. *Mutagenesis*, 1991, 6 (6): 501~506
32. Schimmer O, Kuhne I. Furoquinoline alkaloids as photosensitizers in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Mutat. Res.*, 1991, 249 (1): 105~110
33. Kovalenko VN. Pharmacochemical and pharmacological properties of the alkaloid dictamnine from *Dictamnus albus* Turkestanicus. *Farmatsiya*, 1946, 9 (5): 20
34. Yu SM, Ko FN, Su MJ, *et al*. Vasorelaxing effect in rat thoracic aorta caused by fraxinellone and dictamine isolated from the Chinese herb *Dictamnus dasycarpus* Turcz: comparison with cromakalim and Ca^{2+} channel blockers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1992, 345 (3): 349~355
35. 王理达，胡迎庆，屠鹏飞，等. 13种生药提取物及化学成分的抗真菌活性筛选. 中草药，2001，32 (3): 241~244
36. 王理达，果德安，袁兰，等. 3种抗真菌生药活性成分对两种真菌细胞遗传物质的影响. 药学学报，2000，35 (11): 860~863
37. Pfyffer GE, Towers GH. Photochemical interaction of dictamnine, a furoquinoline alkaloid, with fungal DNA. *Can. J. Microbiol.*, 1982, 28 (5): 468~473
38. Zhi Long Liu, Yuan Jian Xu, Jien Wu, *et al*. Feeding deterrents from *Dictamnus dasycarpus* Turcz against two stored-product insects. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50 (6): 1447~1450
39. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed Vol. Ⅲ. Cleveland: CRC Press, 1975: 190
40. Brown NMD, Grundon MF, Harrison DM, *et al*. Quinoline alkaloids. XXI. The ^{13}C NMR spectra of hemiterpenoid quinoline alkaloids and related prenylquinolines. *Tetrahedron*, 1980, 36 (24): 3579~3584

花 椒 碱

【化学名】4,8-Dimethoxy-furo [2, 3-b] quinoline
【英文名】Fagarine
【异名】崖椒碱，γ-Fagarine，8-Methoxydictamnine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{13}H_{11}NO_3$，229
【来源】
1. 印度枸桔 *Aegle marmelos* Corr. 的根皮[1]
2. 高加索白鲜 *Dictamnus caucasicus* 的根[2]

3. 梅宇崖椒 *Fagara mayu*（Bert. Ex Hook. et Arn.）Engler 的树皮[3]
4. 科克崖椒 *F. coco*（Gill.）Engl.[4]
5. 乔木山小桔 *Glycosmis arborea*（Roxb.）DC.[5]
6. 皮达维草 *Pitavia punctata* Molina 的茎、叶[6]
7. 芸香 *Ruta graveolens* L. 的全草[7]
8. 山椒 *Zanthoxylum piperitum* DC. 的树皮[8]、根[9]
9. 竹叶椒 *Z. planispinum* Sieb. et Zucc. 的根[10]
10. 齐汉宁花椒 *Z. tsihanimposa* H. Perr. 的树皮[11]

【ADME/Tox.】

本品可能具有诱突变的毒性作用[12-16]。对无 *R* - 因子的鼠伤寒沙门菌 TA1538 和 TA1535 无或有很弱的致突变活性，但对鼠伤寒沙门菌 TA98 和 TA100 有致突变作用[14]。

【生物活性】

对氯化钡所致家兔离体回肠痉挛和大鼠奥狄氏括约肌痉挛皆有一定的解痉作用[7,17]；能减弱催产素所致大鼠子宫收缩，但对自发性子宫收缩无影响[18]。本品与茵芋碱、白鲜碱并用，可降低肾上腺素对豚鼠精囊的作用[18]。还有抗细菌和真菌的作用[19]。

【化学结构谱学数据】

花椒碱：棱柱结晶（EtOH），mp 142℃；盐酸盐（$C_{13}H_{11}NO_3 \cdot HCl$）为针状结晶(氯仿 - 乙醚)，mp 158 ~ 159℃；IR$\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1619，1581，1517，1261，1097；UVλ_{max}^{MeOH}nm（log ε）：334（6166），323（7079），308（7413）；EI - MS *m/z*：229 $[M]^+$（100），214 $[M-CH_3]^+$（28），200 $[M-CHO]^+$（55.5），199（44），184（26），156（22），128（12），101（11），76（9）[20]。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：4.06（3H，s，C_8-OCH_3），4.43（3H，s，C_4-OCH_3），7.03（1H，d，J = 7.7Hz，H - 7），7.06（1H，d，J = 2.8Hz，呋喃环 β - H），7.43（1H，t，J = 8.1Hz，H - 6），7.62（1H，d，J = 2.8Hz，呋喃环 α - H），7.82（1H，d，J = 8.0Hz，H - 5）[21]。^{13}C - NMR（22.5MHz，$CDCl_3$）δ：143.5（C - 2），104.3（C - 3），119.4（C - 3a），156.6（C - 4），103.5（C - 4a），107.5（C - 5），123.1（C - 6），113.9（C - 7），137.2（C - 8），154.4（C - 8a），162.9（C - 10），58.7（C_4 - OMe），55.7（C_8 - OMe）。

【附记】

临床用作抗心率失常药[20]。

参　考　文　献

1. Basu D, Sen R. Alkaloids and coumarins from root bark of *Aegle marmelos*. *Phytochemistry*, 1974, 13 (10): 2329 ~ 2330
2. Asatiani VS, Kikvidze IM, Yunusov SY. Alkaloids of fraxinella. *Dictamnus caucasicus*. R - Phagarine, 6, 8 - dimethoxyisodictamnine, 6 - methoxyisodictamnine, robustine, and isodictamnine. Soobch. *Akad. Nauk Gruz. SSR.*, 1971, 64 (1): 85 ~ 88
3. Benages IA, Cassels BK, Albonico SM, *et al*. Alkaloids from *Fagara mayu* bark. *Phytochemistry*, 1974, 13 (12): 2891 ~ 2892
4. Deulofeu V, Labriola R, De Langhe J. Studies on Argentine plants. Ⅵ. Identification and characterization of

some alkaloids in *Fagara Coco* (Gill) Engl. *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64 (10): 2326 ~ 2328

5. Pakrashi SC, Bhattacharyya J. Indian medicinal plants. V. Insolation of alkaloids from *Glycosmis arborea*. *Ann. Biochem. Exptl. Med.*, 1963, 23 (4): 123 ~ 138
6. Silvea M, Cruz MA, Sammes PG. Constituents of *Pitavia punctata*. *Phytochemistry*, 1971, 10 (12): 3255 ~ 3258
7. Novak I, Buzas G, Minker E, *et al*. Active components of *Ruta graveolens*. IV. *Planta Med.*, 1967, 15 (2): 132 ~ 139
8. Yahara S, kubo K, okabe H, *et al*. *Xanthoxylum* species. Ⅱ. Constituents of the bark of *xanthoxylum piperitum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, 22 (11): 2650 ~ 2655
9. Okabe H, Abe F, Furukawa M, *et al*. *Xanthoxylum* species. Ⅱ. Constituents of the root of *xanthoxylum piperitum*. *Yakugaku Zasshi*, 1973, 93 (5): 624 ~ 628
10. Hisashi I, Kinji H. Studies on the aokaloids of Rutaceous Plants. Ⅻ. Alkaloids of *Zanthoxylum planispinum* Sieb. et Zucc. (2). The isolation of bases. *Yakugaku Zasshi*, 1961, 81 (2): 238 ~ 242
11. Decaudain N, kunesch N, Poisson J. Alkaloids of *Zanthoxylum tsihanimposa*. *Phytochemistry*, 1974, 13 (2): 505 ~ 507
12. Mizuta M, Kanamori H. Mutagenic activities of dictamnine and gamma – fagarine from dictamni radicis cortex (Rutaceae). *Mutat Res.*, 1985, 144 (4): 221 ~ 225
13. Paulini H, Eilert U, Schimmer O. Mutagenic compounds in an extract from rutae herba (*Ruta graveolens* L.). I. Mutagenicity is partially caused by furoquinoline alkaloids. *Mutagenesis*, 1987, 2 (4): 271 ~ 273
14. Hafele F, Schimmer O. Mutagenicity of furoquinoline alkaloids in the Salmonella/microsome assay. Mutagenicity of dictamnine is modified by various enzyme inducers and inhibitors. *Mutagenesis*, 1988, 3 (4): 349 ~ 353
15. Schimmer O, Leimeister U. The SCE – inducing potency of the furoquinoline alkaloid, gamma – fagarine, and a gamma – fagarine – containing tincture from *Rutae herba*, in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*, 1989, 4 (6): 467 ~ 470
16. Schimmer O, Kuhne I. Mutagenic compounds in an extract from rutae herba (*Ruta graveolens* L.). Ⅱ. UV – A mediated mutagenicity in the green alga chlamydomonas reinhardtii by furoquinoline alkaloids and furocoumarins present in a commercial tincture from rutae herba. *Mutat Res.*, 1990, 243 (1): 57 ~ 62
17. Otto N, Geroge S. Pharmacological tindings of the alkaloids of *Ruta graveolens*. *Naturwissenschaften*, 1965, 52 (13): 394 ~ 395
18. Nieschulz O. Pharmacology of alkaloids from Ruta graveolens and related compounds. *Sci. Pharm. Proc.* 25th, 1965 (Pub. 1966), 2: 559 ~ 564
19. Wolters B, Eilert U. Antimicrobial substances in callus cultures of Ruta graveolens. *Planta Med.*, 1981, 43 (2): 166 ~ 174
20. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed. New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 567
21. 汤俊，朱卫，屠治本. 蚬壳花椒化学成分的研究. 中草药，1995，26（11）：563 ~ 565

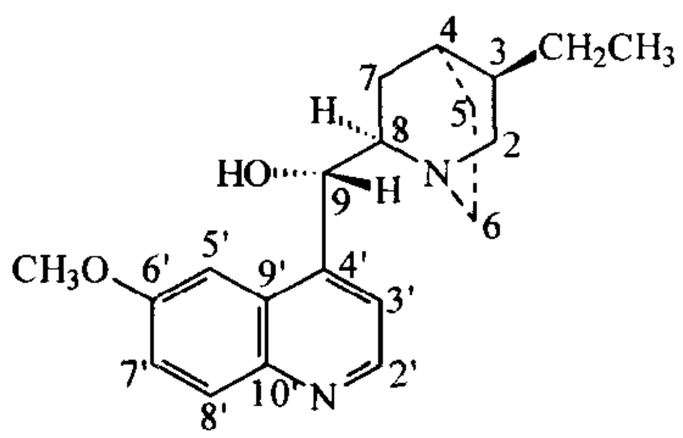
二氢奎尼丁

【化学名】Cinchonan – 9 – ol，10，11 – dihydro – 6′ – methoxy – ，（9*S*） –

【英文名】Dihydroquinidine

【异名】氢化奎尼定，Hydroquinidine，Hydroconchinine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{26}N_2O_2$，326

【来源】

金鸡纳树 *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen 的树皮[1]

【ADME/Tox.】

1．吸收

按 300 mg 剂量给心脏病患者单次口服盐酸二氢奎尼丁片剂，平均达峰血药浓度为（0.74 ± 0.43）$mg \cdot L^{-1}$，t_{max}接近 5h；按 500mg 剂量给予持续不变释放度的盐酸二氢奎尼丁胶囊，平均达峰血药浓度为（0.55 ± 0.25）$mg \cdot L^{-1}$，t_{max}为 7h。片剂的平均绝对生物利用度为 89% ± 9%，胶囊剂的平均绝对生物利用度为 52% ± 15%[2]。

2．药代动力学

按（2.63 ± 0.29）$mg \cdot kg^{-1}$剂量静脉注射二氢奎尼丁，血药浓度 - 时间曲线符合二室开放模型，分布体积 $V_d = 4.67 L \cdot kg^{-1}$，分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ =（18.63 ± 15.2）h，表观清除半衰期 $t_{1/2\beta}$ =（10.8 ± 4.7）h，平均总体清除 CL_s =（0.28 ± 0.057）$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$。给药后 48h 尿液中累积排泄的原形药物是给予剂量的 21%，肾清除 CL_r =（0.062 ± 0.018）$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$[2]。Ueda 等报道[3]，给禁食过夜的患者静脉注射奎尼丁葡萄糖酸酯（含二氢奎尼丁 5.4% ~ 6.2%），相当于按 0.16 ~ 0.31$mg \cdot kg^{-1}$剂量输射二氢奎尼丁，22min 内注射完。给药后，二氢奎尼丁血药浓度呈双指数衰减，中央室体积 V_c 为（0.67 ± 0.15）$L \cdot kg^{-1}$，稳态分布体积 V_{dss}为（2.76 ± 0.63）$L \cdot kg^{-1}$，快半衰期 $t_{1/2\alpha}$ =（4.71 ± 0.26）h，慢半衰期 $t_{1/2\beta}$ =（5.71 ± 1.00）h。总血浆清除为（4.17 ± 0.68）$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$；肾分泌量约占给予剂量的 16%，相当于肾清除 CL_r =（0.61 ± 0.08）$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$。

给充血性心衰患者静脉输注奎尼丁（含二氢奎尼丁 5.9%）22min，二氢奎尼丁血药浓度呈双指数衰减，快半衰期 $t_{1/2\alpha}$ =（4.42 ± 1.81）min，慢半衰期 $t_{1/2\beta}$ =（6.52 ± 2.40）h，中央室体积 V_c 为（0.44 ± 0.11）$L \cdot kg^{-1}$，表观分布体积为（1.14 ± 0.38）$L \cdot kg^{-1}$。总血浆平均清除为（1.94 ± 0.60）$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，给药后 48h 累积尿液中分泌量约为给予剂量的 16%，相当于肾清除 CL_r =（0.314 ± 0.129）$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$。与心脏病患者比较，充血性心衰患者的表观分布体积小，肾清除率较慢，致使二氢奎尼丁有较高的血药浓度[4]。

3．毒性和/或不良反应

口服毒性稍低于奎尼丁[5]。其藻朊酸（alginic acid）盐的毒性更低，LD_{50}为 950$mg \cdot kg^{-1}$[6]。

【生物活性】

本品对恶性虐原虫有抑制活性，可抑制酵母微粒体及人体肝脏微粒体 CYP2D6 代谢活性，平均 $K_i = 0.013\mu M$[7]。

【分析方法】

高效液相色谱法检测血清中的二氢奎宁丁[8]

仪器：Waters ALC202 型高效液相色谱仪，600 型恒流泵，Rheodyne 7120 型进样注射器，175μL 进样阀，检测器为滤片荧光计（Aminco Fluoro - Monitor），连接 70μL 流量池、350nm 激发滤片、450nm 发射滤片。

色谱条件：Bondapak C_{18} 色谱柱（300mm × 3.9mm I.D.），Corasil C_{18} 预柱（50mm × 3.9mm I.D.，37 ~ 50μm）。流动相含 4%（v/v）的 1%（w/v）$(NH_4)_2CO_3$ 水溶液、31%（v/v）甲醇和 65%（v/v）乙腈。混匀后脱气，用 0.45μm 过滤膜滤过。流速为 3.5mL·min^{-1}（1000psi）。

对照品溶液的配制：将 24.2mg 的奎尼丁以蒸馏水溶解并稀释至 10mL 配成奎尼丁的 2mg·mL^{-1}的储备液，将二氢奎尼丁以近似方法配成 1mg·mL^{-1}的甲醇溶液。将奎尼丁储备液（2mg·mL^{-1}）50μL 加入到 10mL 的无药血清中配成奎尼丁的血清储备液（10μg·mL^{-1}）。将 10μg·mL^{-1}的奎尼丁储备液以无药血清连续稀释配成 5 ~ 0.05μg·mL^{-1}的奎尼丁标准溶液。

测定样品的预处理：吸取 0.5mL 血清加入 5mL 具塞试管中，加入 0.5mL 5 mol·L^{-1}的 NaOH 溶液碱化，再加入 2mL 苯 - 异戊基乙醇（1:1）混合溶液，在旋涡器上振荡约 10min 缓和混匀，2000rpm 离心 10min。取 175μL 有机层进样。

外标法计算血清样品中二氢奎宁丁的浓度。

【化学结构谱学数据】

二氢奎宁丁：片状结晶（乙醚），针状结晶（EtOH），mp 169℃，$[\alpha]_D^{20}$ + 231°（*c* 2.02，EtOH），$[\alpha]_D^{20}$ + 299°（*c* 0.82，0.1*N* 硫酸）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3060，2900，2860，1620，1590，1510，1460，1380，1260，1170，1040，990，880，860，820，710；UVλ_{max}^{MeOH} nm（ε）：332（4490），279（3340），231（28600），208（23800）[9]。^{13}C - NMR（24.92MHz，$CDCl_3$）δ：50.88 t（C - 2），37.22 d（C - 3），26.97 d（C - 4），26.14 t（C - 5），49.95 t（C - 6），20.37 t（C - 7），59.60 d（C - 8），71.46 d（C - 9），24.92 t（C - 10），11.79 q（C - 11），55.30 q（CH_3O），147.06 d（C - 2′），121.09 d（C - 3′），148.73 s（C - 4′），101.15d（C - 5′），157.34 s（C - 6′），118.25 d（C - 7′），130.89 d（C - 8′），126.43 s（C - 9′），143.63 s（C - 10′）；^{13}C - NMR（24.92MHz，DMSO - d_6）δ：50.23 t（C - 2），37.20 d（C - 3），27.25 d（C - 4），26.13 t（C - 5），49.35 t（C - 6），23.09 t（C - 7），60.76 d（C - 8），70.76 d（C - 9），25.05 t（C - 10），11.97 q（C - 11），55.38 q（CH_3O），147.43 d（C - 2′），120.93 d（C - 3′），149.58 s（C - 4′），102.46 d（C - 5′），156.79 s（C - 6′），118.92 d（C - 7′），131.11 d（C - 8′），127.10 s（C - 9′），143.90 s（C - 10′）[10]。

【附记】

抗心率失常药，作用与奎尼丁相近[11]。

参 考 文 献

1. Park BS, Kim DY, Rosenthal PJ, *et al*. Synthesis and evaluation of new antimalarial analogues of quinoline alkaloids derived from *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12: 1351 ~ 1355
2. Regazzi Bonora M, Salerno JA, Rondanelli R, *et al*. The bioavailability and kinetics of dihydroquinidine in patients with heart disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1982, 20 (5): 212 ~ 218
3. Ueda CT, Williamson BJ, Dzindzio BS. Disposition kinetics of dihydroquinidine following quinidine administration. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1976 14 (2): 215 ~ 225
4. Ueda CT, Dzindzio BS. Pharmacokinetics of dihydroquinidine in congestive heart failure patients after intravenous quinidine administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 16 (2): 101 ~ 105
5. Von K. Dietmann, Bartsch W, Gutekunst M. Untersuchungen zur antiarrhythmischen Wirkung und Toxizität von Chindin und Dihydrochinidin sowie definierter Mischungen beider Substanzen an Ratten. *Arzneim – Forsch.*, 1977, 27 (3): 589 ~ 593
6. Laboratorios Berenguer – Beneyto S. A. Dihydroquinidine – or quinidinepolymannuronic acid salt, remedy for cardiac diseases. Japan 18486 (Cl. C07D4453/02), 10 Jun 1976, Appl. 71/69656, 07 Sep 1971; 9pp
7. Ching MS, Blake CL, Ghabrial H, *et al*. Potent inhibition of yeast – expressed CYP2D6 by dihydroquinidine, quinidine, and its metabolites. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 50 (6): 833 ~ 837
8. Kline BJ, Turner VA, Barr WH. Determination of quinidine and dihydroquinidine in plasma by High Perfromance Liquid Chromatography. *Anal. Chem.*, 1979, 51 (3): 449 ~ 451
9. Jeanette MS, Grasselli G, *et al*. *Atlas of spectral data and physical constants of organic compounds*. Ⅱ. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: 878
10. Moreland CG, Philip A, Carroll Fl. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectra of Cinchona alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1974, 39 (16): 2413 ~ 2416
11. Cosnier D, Grimal J, Duchene – Marullaz P. Comparison of the effects of disopyramide, dihydroquinidine and procainamide on 2 types of ventricular arrhythmias. *Therapie*, 1971, 26 (1): 97 ~ 107

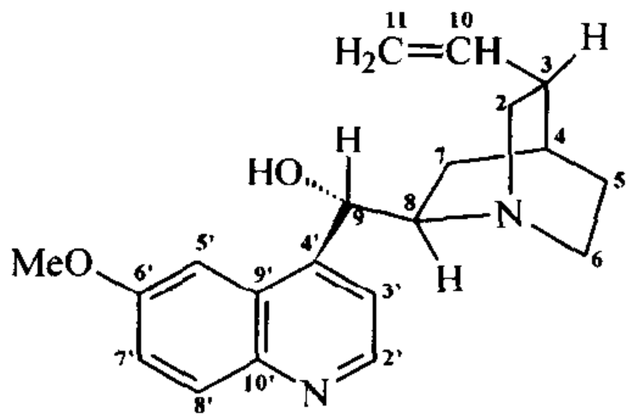
奎 尼 丁

【化学名】(9*S*) – 6 – Methoxycinchonan – 9 – ol

【英文名】Quinidine

【异名】β – Quinine, Pitayine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{24}N_2O_2$，324

【来源】

1．红色金鸡纳树 *Cinchona succirubra* Pav．的树皮[1]

【ADME/Tox.】

1．吸收

人口服奎尼丁的吸收率为78%[2]。口服15min后即可在血中检测到，1～2h达峰值。

2．分布

在体内分布迅速，且广泛。组织中浓度超过血中浓度10～20倍，肌肉中浓度最高。一般来说，奎尼丁与血浆蛋白的结合率有浓度依赖性，游离奎尼丁为血循环中总奎尼丁浓度的11%～26%。当血清中奎尼丁浓度在250～3000ng·mL^{-1}时，游离分数为0.11～0.14。

3．代谢

将奎尼丁与兔或豚鼠肝脏微粒体一起温育，可得到生物转化产物3－羟基奎尼丁(3－hydroxyquinidine，**1**）和 *O*－去甲基奎尼丁（*O*－desmethylquinidine，**2**)[3]。

给犬经正常静脉途径和人口静脉途径灌注奎尼丁，在血浆中皆检出原形药物和代谢产物3－羟基奎尼丁、奎尼丁－*N*－氧化物（quinidine－*N*－oxide，**3**)、奎尼丁－10，11－二氢二醇（quinidine 10，11－dihydrodiol，**4**)。苯巴比妥预处理，在灌注10h终了，血浆奎尼丁增加了二倍，半衰期从对照组的16h降到6h；以上三个代谢产物的血浆浓度亦升高，奎尼丁和代谢产物3－羟基奎尼丁、奎尼丁－*N*－氧化物的血浆蛋白结合亦增加，奎尼丁稳态分布体积（V_{dss}）从对照组的153L降到54L，但总体清除几乎没有变化（6.6L·h^{-1}对5.6 L·h^{-1})。可能血浆蛋白结合率升高导致 V_{dss}降低。在胆汁中仅检出奎尼丁－10，11－二氢二醇[4]。

给正常健康志愿受试验者恒速灌注奎尼丁7h，在血浆中除检出奎尼丁外，亦检出上述三个代谢产物[2]。人口服奎尼丁在体内除转化产生3－羟基奎尼丁外，尚得到转化产物M－5（**5**)[5]。

奎尼丁代谢为3－羟基奎尼丁和奎尼丁－*N*－氧化物，可能受控于 sparteine/debriso-

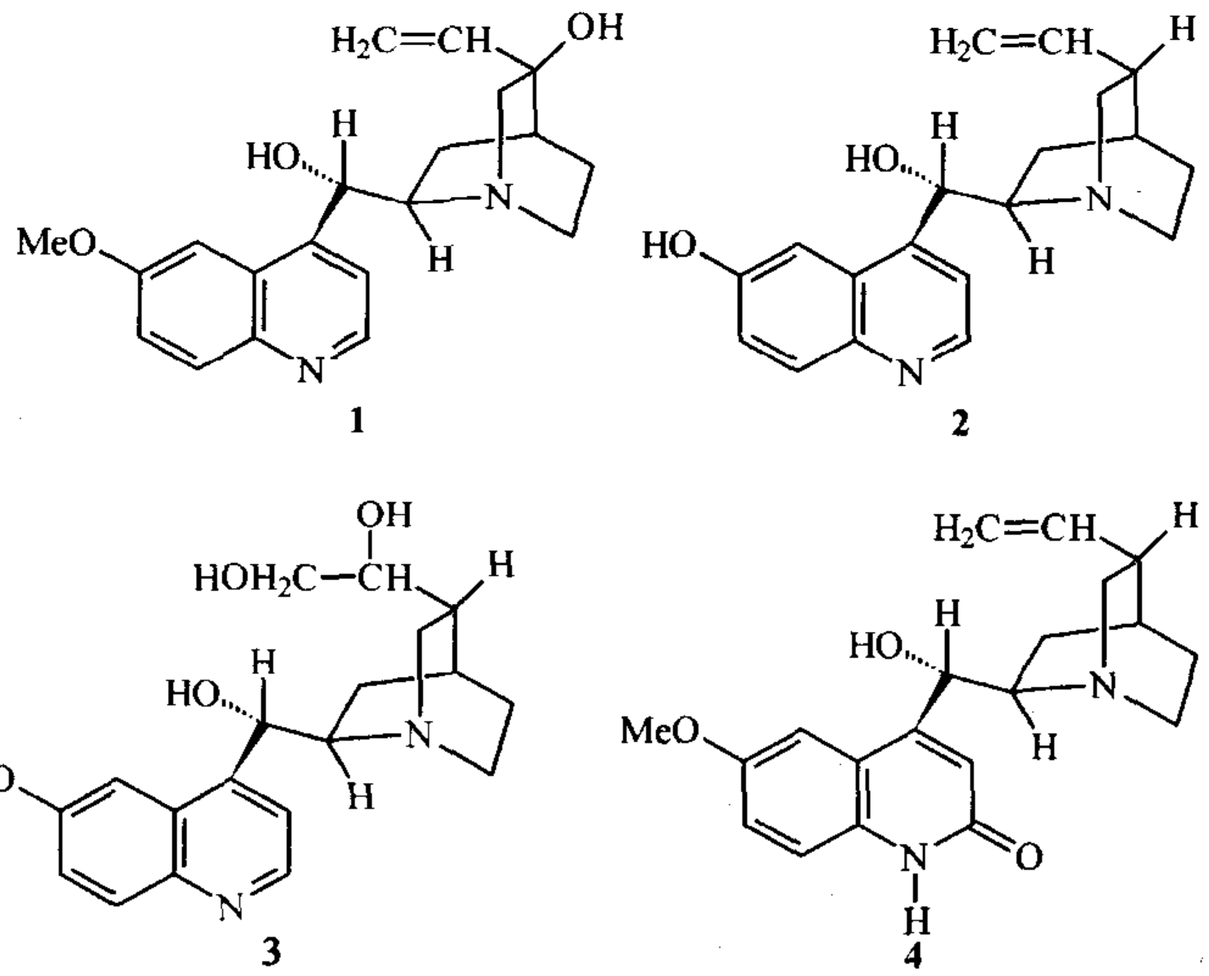


图5－11　奎尼丁部分代谢产物的结构

quine 基因[6]。

奎尼丁在兔体内可代谢为 6′ – 羟基金鸡宁（6′ – hydroxycinchonine)[7]。

4. 排泄

奎尼丁代谢产物及约 20%原形奎尼丁从尿中排泄；*O* – 脱甲基奎尼丁在尿中的排泄量为给予剂量的 1% ~ 2%。

5. 药代动力学

分别给兔静脉注射克分子浓度的奎尼丁和 6′ – 羟基金鸡宁，血药浓度 – 时间曲线呈双指数式下降，符合二室开放模型动力学性质。但两者的 $t_{1/2\alpha}$、β、$t_{1/2\beta}$、K_{12}、$V_{d\beta}$和内室分布比率 K_{12}/K_{21}等药代动力学参数有明显的不同，6′ – 羟基金鸡宁的分布低于奎尼定，$V_{d\beta}$值接近奎尼丁的一半，K_{12}/K_{21}是奎尼丁的 1/4。奎尼丁和 6′ – 羟基金鸡宁的终末半衰期分别为（132.4 ± 27.1）min 和（65.4 ± 34.4）min，两者的总体清除率类似[7]。

给杂种犬静脉注射奎尼丁，总体清除率为（3.58 ± 1.96）$mL\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$，比奎宁低 56%；$t_{1/2}$为（6.58 ± 3.3）h，比奎宁低 54%[8]。

给成年马（体重 400 ~ 560 kg）按 $10mg\cdot kg^{-1}$剂量口服奎尼丁葡萄糖酸酯Ⅳ和硫酸奎宁，奎尼丁表观分布体积为（3.10 ± 0.79）$L\cdot kg^{-1}$，总体清除为（5.49 ± 2.40）$mL\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$，血浆中半衰期为（6.65 ± 3.00）h，系统性利用率为 48.5% ± 20.4%。按 $10mg\cdot kg^{-1}$和 10g 剂量口服硫酸奎尼丁，达峰时间分别为 146min 和 131min，C_{max}分别为 $0.79\mu g\cdot mL^{-1}$和 $1.47\mu g\cdot mL^{-1}$[9]。

给成年母牛（体重 550 ~ 750kg）按 $5mg\cdot kg^{-1}$剂量口服奎尼丁葡萄糖酸酯 IV 和按 $15.84mg\cdot kg^{-1}$剂量口服硫酸奎宁研究其药代动力学，口服硫酸奎宁，奎尼丁表观分布体积为（3.80 ± 2.21）$L\cdot kg^{-1}$，总体清除为（19.0 ± 7.02）$mL\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$，血浆中半衰期为（2.25 ± 0.68）h，口服 $20mg\cdot kg^{-1}$剂量的系统性利用率为 23.3% ± 16.3%。达峰平均时间分别为 41min，C_{max}为 $0.26\mu g\cdot mL^{-1}$。口服奎尼丁葡萄糖酸酯 IV，达峰平均时间分别为 5min，C_{max} = （27.5 ± 22.1）$\mu g\cdot mL^{-1}$。此时出现中毒症状[10]。

按 3 ~ $7mg\cdot kg^{-1}$剂量给恒河猴静脉注射奎尼丁，分布迅速，$t_{1/2\alpha}$ = 2min，$t_{1/2\beta}$ = 27 ~ 35min，有代谢转化发生。分布体积为 0.2 ~ $0.65L\cdot kg^{-1}$，总体清除率为 4.8 ~ $13mL\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$[11]。

给正常健康志愿受试验者恒速灌注奎尼丁 7h，血浆奎尼丁浓度为（2.9 ± 0.3）$mg\cdot L^{-1}$，3 – 羟基奎尼丁为（0.32 ± 0.06）$mg\cdot L^{-1}$，奎尼丁 – *N* – 氧化物为（0.28 ± 0.03）$mg\cdot L^{-1}$，奎尼丁 – 10，11 – 二氢二醇为（0.13 ± 0.04）$mg\cdot L^{-1}$。在平均每隔 4h 口服一次硫酸奎宁丁，血浆奎尼丁浓度为（2.89 ± 0.50）$mg\cdot L^{-1}$，3 – 羟基奎尼丁为（0.83 ± 0.36）$mg\cdot L^{-1}$，奎尼丁 – *N* – 氧化物为（0.40 ± 0.13）$mg\cdot L^{-1}$，奎尼丁 – 10，11 – 二氢二醇为（0.38 ± 0.08）$mg\cdot L^{-1}$。口服奎尼丁，血浆 3 – 羟基奎尼丁的浓度相对较高，并受首过作用影响。静脉注射或多次口服，血浆奎尼丁动力学行为符合二室模型特征，三个代谢产物的血浆动力学行为符合一室模型特征。静脉灌注奎尼丁，V_1 = （0.37 ± 0.09）$L\cdot kg^{-1}$，K_1 = （0.094 ± 0.009）min^{-1}，K_2 = （0.0015 ± 0.0002）min^{-1}，E_{X2} = （0.013 ± 0.002）min^{-1}，ClQ（清除）= （3.86 ± 0.83）$mL\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$。静脉灌注奎尼丁，3 – 羟基奎尼丁产生速

率常数 K_{mf} = （0.0012 ± 0.0005） min^{-1}，分布体积 V_m = （0.99 ± 0.47） $L \cdot kg^{-1}$，清除速率常数 K_{mu} = （0.0030 ± 0.0002） min^{-1}。奎尼丁 - *N* - 氧化物产生速率常数 K_{mf} = （0.00012 ± 0.00003） min^{-1}，V_m = （0.068 ± 0.020） $L \cdot kg^{-1}$;，K_{mu} = （0.0063 ± 0.0008） min^{-1}。奎尼丁 - 10，11 - 二氢二醇产生速率常数 K_{mf} = （0.0003 ± 0.0001） min^{-1}，V_m = （0.43 ± 0.29） $L \cdot kg^{-1}$，K_{mu} = （0.0059 ± 0.0010） min^{-1}。口服奎尼丁的吸收率为 78%，3 - 羟基奎尼丁的肾清除有浓度依赖性[2]。

按 2.6 ~ 5.2mg·kg^{-1}剂量给就医患者灌注奎尼定，在 22min 内完成。给药后 12h 内，血浆中奎尼丁呈双指数式下降，血药浓度 - 时间曲线符合二室开放模型动力学性质。中央室分布体积（V_c）和稳态分布体积（V_{dss}）分别为（0.91 ± 0.11） $L \cdot kg^{-1}$和（3.03 ± 0.25） $L \cdot kg^{-1}$，提示其分布主要是血管外分布。奎尼定分布迅速，$t_{1/2\alpha}$ = （7.19 ± 0.70） min；表观清除半衰期长，$t_{1/2\beta}$ = （6.333 ± 0.47） h。总体血浆清除幅度为 1.49 ~ 7.15mL·min^{-1}·kg^{-1}（平均 4.70），呈现非肾脏清除性质。累积 48h 尿中排泄率是给予剂量的 17%，实际上在给药后 24h 即已通过肾脏排泄完成。奎尼丁的肾清除率为 0.80 ± 0.18mL·min^{-1}·kg^{-1}[12]。

给心率不齐患者静脉注射奎尼丁，血浆 $t_{1/2\beta}$ = （7.8 ± 0.7） h，分布体积 V_d = （3.0 ± 0.5） $L \cdot kg^{-1}$，总体清除率为（4.8 ± 0.8） mL·min^{-1}·kg^{-1}。口服进入系统循环的利用率为 87% ± 7%。奎尼丁清除主要通过肝脏代谢，平均肾清除仅（1.0 ± 0.2） mL·min^{-1}·kg^{-1}[13]。

【生物活性】

1. 抗心律失常作用

奎尼丁具有抗心律失常的作用。可延长心肌的不应期，减弱传导和收缩，降低应激性，减少心肌异位节律点冲动的形成[14]。奎尼丁具有延长豚鼠左心房功能性不应期 FRP，降低自律性等作用，这也是它们抗心律失常的机制之一[15]。大剂量的奎尼丁可诱发心律失常。

2. 有抗疟原虫的作用。

【分析方法】

1. RP - HPLC 法同时测定人血浆中奎尼丁、利多卡因及普罗帕酮的浓度[16]

仪器：Beckman System Gold 125 高效液相色谱仪，168 二极管阵列紫外检测器。

色谱条件：预柱为 Ultrasphere C_{18}柱（45 mm × 4.6 mm I.D.，5μm），分析柱为 Ultrasphere C - 18 柱（250 × 4.6 mm I.D.，5μm）；流动相为甲醇∶水∶冰醋酸∶三乙胺（62.3∶37.7∶0.034∶0.068，pH = 6.02），流速 1mL·min^{-1}；检测波长 220 nm。对照品为奎尼丁、利多卡因及普罗帕酮；内标为丁卡因。

工作曲线的制备：精确配制 5 份不同浓度的奎尼丁、利多卡因及普罗帕酮贮备液，依次吸取各贮备液 10μL，内标 10μL，平行做 3 份，置于 1.0mL 健康人空白血浆中，使奎尼丁的血药浓度为 0.457 ~ 8.226μg·mL^{-1}，利多卡因的血药浓度为 0.4416 ~ 7.3600μg·mL^{-1}，普罗帕酮的血药浓度为 0.36 ~ 7.20μg·mL^{-1}，内标丁卡因的血药浓度为 2.00μg·mL^{-1}。加入 pH = 10 的缓冲液 0.5mL，涡旋混匀后，加入 5mL 乙醚∶正己烷（4∶1），提取溶剂，涡旋

振荡提取 5min，以 2500rpm 离心 10min 后，小心将有机相 4mL 移至另一尖底离心管中，置于 40℃水浴中氮气吹干。残渣以 100μL 流动相溶解，取 20μL 进样。结果以对照品浓度为 x，样品峰面积与内标峰面积之比为 y，线性回归如下。奎尼丁回归方程为：$y = 0.7644 + 0.2689x$（$r = 0.9979$），线性范围：0.457 ~ 8.226μg·mL^{-1}；利多卡因回归方程：$y = 0.1785 + 0.2069x$（$r = 0.9975$），线性范围：0.4416 ~ 7.3600μg·mL^{-1}；普罗帕酮回归方程：$y = 0.2297 + 0.5586x$（$r = 0.9962$），线性范围：0.36 ~ 7.20μg·mL^{-1}。精密度与回收率试验：在同 1 天内及 4 天间配制高中低 3 种浓度的奎尼丁、利多卡因和普罗帕酮的血浆样品，精密提取测定，计算日内及日间精密度及回收率，结果略。

血浆样品处理：精确吸取正常人空白血浆 1.0mL，置 10mL 具塞刻度离心管中，加入 10μL 流动相（内含奎尼丁 182.8μg·mL^{-1}，利多卡因 176.64μg·mL^{-1}，普罗帕酮 144.0μg·mL^{-1}），即相当于奎尼丁血药浓度 1.828μg·mL^{-1}，利多卡因血药浓度 1.7664μg·mL^{-1}，普罗帕酮血药浓度 1.44μg·mL^{-1}，以及 10μL 内标丁卡因（200μg·mL^{-1}），混匀。加入 pH = 10 的缓冲液 0.5mL，涡旋混匀后，加入 5mL 乙醚：正己烷（4:1），提取溶剂，涡旋振荡提取 5min，以 2500rpm 离心 10min 后，小心将有机相 4mL 移至另一尖底离心管中，置于 40℃水浴中氮气吹干。残渣以 100μL 流动相溶解，取 20μL 进样，测定。

2. GC – MS 法分析血清中奎尼丁和金鸡尼丁[17]

【化学结构谱学数据】

奎尼丁： 摩擦发光。溶剂化结晶干燥后，mp 174 ~ 175℃，$[\alpha]_D^{25}$ + 230°（c 1.8，$CHCl_3$），$[\alpha]_D^{17}$ + 322°（c 1.6，2mol·L^{-1} HCl）[1]。IR$\lambda_{max}^{CH_3Cl}$ cm^{-1}：3620（OH），3400 – 3100（缔合 OH），995，915（vinyl）；UV$\lambda_{max}^{0.01NH_2SO_4}$ nm（ε）：345（5012），316（3981），250（25119）[18]；MS m/z：324 $[M]^+$（23），186（55），160（36），159（60），158（64），136（100），81（48），79（39）[1]。^{1}H – NMR（$CDCl_3$）δ：3.83（3H，s，OCH_3），4.9（2H，m，$CH{=}CH_2$），5.25（1H，br，OH），5.54（1H，d，J = 4Hz，CHOH），5.7（1H，m，$CH{=}CH_2$），7.2 – 8.4（5H，aromatic）[18]；^{13}C – NMR（24.92MHz，$CDCl_3$）δ：49.9（C – 2），40.0（C – 3），28.1（C – 4），26.2（C – 5），49.4（C – 6），20.8（C – 7），59.6（C – 8），71.5（C – 9），140.5（C – 10），114.2（C – 11），55.3（CH_3O），147.1（C – 2′），121.1（C – 3′），148.2（C – 4′），101.3（C – 5′），157.3（C – 6′），118.3（C – 7′），130.9（C – 8′），126.3（C – 9′），143.6（C – 10′）[19]。

3 – 羟基奎尼丁： ^{13}C – NMR（24.92MHz，DMSO – d_6）δ：57.1 t（C – 2），71.0 s（C – 3），33.6 d（C – 4），20.7 t（C – 5），49.3 t（C – 6），24.1 t（C – 7），59.3 d（C – 8），71.1 d（C – 9），144.2 d（C – 10），112.7 t（C – 11），55.9 q（CH_3O），147.9 d（C – 2′），121.6 d（C – 3′），149.4 s（C – 4′），102.5 d（C – 5′），157.4（C – 6′）s，119.2 d（C – 7′），131.4 d（C – 8′），127.0 s（C – 9′），144.0 s（C – 10′）[5]。

代谢产物 5： ^{13}C – NMR（24.92MHz，$CDCl_3$）δ：49.4 t（C – 2），39.9 d（C – 3），28.0 d（C – 4），26.5 t（C – 5），48.6 t（C – 6），22.7 t（C – 7），59.8 d（C – 8），71.5 d（C – 9），141.4 d（C – 10），114.6 t（C – 11），55.7 q（CH_3O），161.7 s（C – 2′），118.7 d（C – 3′），153.7 s（C – 4′），107.0 d（C – 5′），154.0 s（C – 6′），119.1 d（C – 7′），119.1 d

(C-8′)，117.2 s (C-9′)，133.6 (C-10′)[5]。

【附记】

临床上用于阵发性心动过速、心房颤动和期前收缩等。

参 考 文 献

1. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: 996
2. Rakhit A, Holford NH, Guentert TW, *et al*. Pharmacokinetics of quinidine and three of its metabolites in man. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1984, 12 (1): 1~21
3. Beedham C, al-Tayib Y, Smith JA. Role of guinea pig and rabbit hepatic aldehyde oxidase in oxidative in vitro metabolism of cinchona antimalarials. *Drug Metab. Dispos.*, 1992, 20 (6): 889~895
4. Rakhit A, Holford NH, Effeney DJ, *et al*. Induction of quinidine metabolism and plasma protein binding by phenobarbital in dogs. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1984, 12 (5): 495~515
5. Carroll FI, Smith D, Wall ME. Carbon-13 magnetic resonance study. Structure of the metabolites of orally administered quinidine in humans. *J. Med. Chem.*, 1974, 17 (9): 985~987
6. Mikus G, Ha HR, Vozeh S, *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of quinidine in extensive and poor metabolisers of sparteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1986, 31 (1): 69~72
7. Ueda CT, Nickols JG. Comparative pharmacokinetics of quinidine and its *O*-desmethyl metabolite in rabbits. *J. Pharm. Sci.*, 1980, 69 (12): 1400~1403
8. Clohisy DR, Gibson TP. Comparison of pharmacokinetic parameters of intravenous quinidine and quinine in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1982, 4 (1): 107~110
9. McGuirk SM, Muir WW, Sams RA. Pharmacokinetic analysis of intravenously and orally administered quinidine in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 1981, 42 (6): 938~942
10. McGuirk SM, Muir WW, Sams RA. Pharmacokinetic analysis of intravenously and orally administered quinidine in cows. *Am. J. Vet. Res.*, 1981, 42 (9): 1482~1487
11. Ueda CT, Ballard B, Rowland M. Concentration-time effects of quinidine disposition kinetics in rhesus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1977, 200 (3): 459~468
12. Ueda CT, Hirschfeld DS, Scheinman MM, *et al*. Disposition kinetics of quinidine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 19 (1): 30~36
13. Conrad KA, Molk BL, Chidsey CA. Pharmacokinetic studies of quinidine in patients with arrhythmias. *Circulation*, 1977, 55 (1): 1~7
14. 陈明友，张薇，徐庆来，张运，等. 奎尼丁所致异常U波与早期后除极的相关性研究. 中国心脏起搏与心电生理杂志，1994，8 (3)：127~130
15. 闵清，姚伟星，夏国瑾，等. 7-氯苄基四氢帕马丁及奎尼丁对豚鼠离体心房及大鼠血管环的作用比较. 中国药理学与毒理学杂志，1999，13 (2)：134~137
16. 龚善初，王乾洲，詹元年. 反相高效液相色谱法同时测定人血浆中奎尼丁、利多卡因及普罗帕酮的浓度. 中国医院药学杂志，2000，20 (7)：405~407
17. Huffman DH, Hignite CE. Serum quinidine concentrations: comparison of fluorescence, gas-chromatographic, and gas-chromatographic/mass-spectrometric methods. *Clin. Chem.*, 1976, 22 (6): 810~812
18. Gutzwiller J, Uskokovit MR. Total synthesis of cinchona alkaloids. 2. Stereoselective total syntheses of quinine and quinidine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100 (2): 576~581

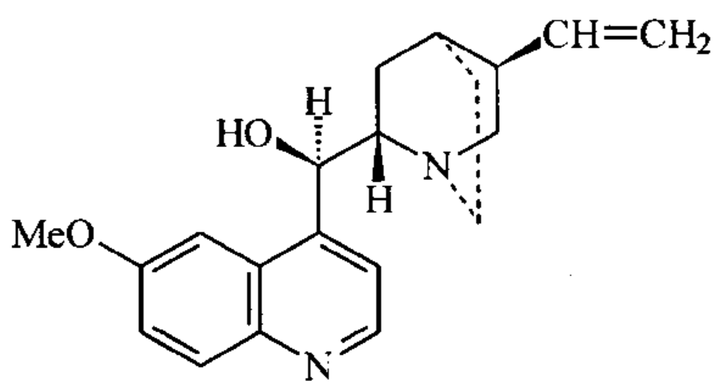
19. oreland CG, Philip A, Carroll FI. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectra of cinchona alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1974, 39 (16): 2413 ~ 2416

奎　　宁

【化学名】(8α, 9*R*) – 6′ – Methoxycinchonan – 9 – ol

【英文名】Quinine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{24}N_2O_2$，324

【来源】

红色金鸡纳树 *Cinchona suceirubra* Pav. 的树皮[1]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

男性成年非洲人按 500mg 剂量单次口服奎宁或按 500mg 剂量单次肌注奎宁，迅速吸收，平均峰值浓度分别为（2.9 ± 0.5）mg·L^{-1}和（4.5 ± 1.3）mg·L^{-1}，平均中位时间分别为 3.0（2.0 ~ 4.0）和 1.5（0.5 ~ 4.0）h。肌注奎宁血浆 C_{max} =（4.5 ± 1.3）mg·L^{-1}，比口服的 C_{max} =（2.9 ± 0.5）mg·L^{-1}高。肌注和口服的平均半衰期（$t_{1/2z}$）分别为（11.7 ± 2.9）h 和（10.7 ± 3.5）h，分布体积（V_z）分别为（2.5 ± 0.7）L·kg^{-1}和（2.2 ± 0.99）L·kg^{-1}，血浆清除（CL_p）分别为（0.15 ± 0.04）L·h^{-1}·kg^{-1}和（0.15 ± 0.09）L·h^{-1}·kg^{-1}，两种途径给药没有明显的区别。平均 $AUC_{0\to\infty}$肌注的［(71.8 ± 29.4) mg·h^{-1}·L^{-1}］比口服的［(54.9 ± 19.2)mg·h^{-1}·L^{-1}］高[2]。

2. 代谢

将奎宁与兔或豚鼠肝脏微粒体一起温育，转化为 3 – 羟基奎宁（3 – hydroxyquinine，**1**）和（*O* – desmethylquinine，**2**）。在兔，由于 2′ – 奎宁酮（2′ – quininone，**3**）是主要代谢产物，同时伴有 3 – 羟基 – 2′ – 奎宁酮（3 – hydroxy – 2′ – quininone，**4**）产生，推断奎宁通过醛氧化酶氧化代谢是一个主要的代谢途径[3]。

志愿受试者口服 500mg 奎宁，在血浆中检出奎宁及其代谢产物 3（*S*）– 3 – 羟基奎宁、2′ – 奎宁酮、（10*R*）– 10，11 – 二羟基奎宁和（10*S*）– 10，11 – 二羟基奎宁；在尿液中亦检出原形药物奎宁和与血浆中同样的代谢产物[4]。

3. 排泄

在绵羊实验中，母亲对奎宁和奎尼丁的肾清除无立体选择性，而其胎儿则有立体选择性[5]。人肾小管分泌奎宁和奎尼丁有立体选择性，分泌奎尼丁超过奎宁，提示肾小管对奎

宁和奎尼丁的转运有立体选择性[6]。口服奎宁，原形药物及其代谢产物 3（*S*）－3－羟基奎宁、2′－奎宁酮、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁和（10*S*）－10，11－二羟基奎宁皆可经尿液排出体外[4]。

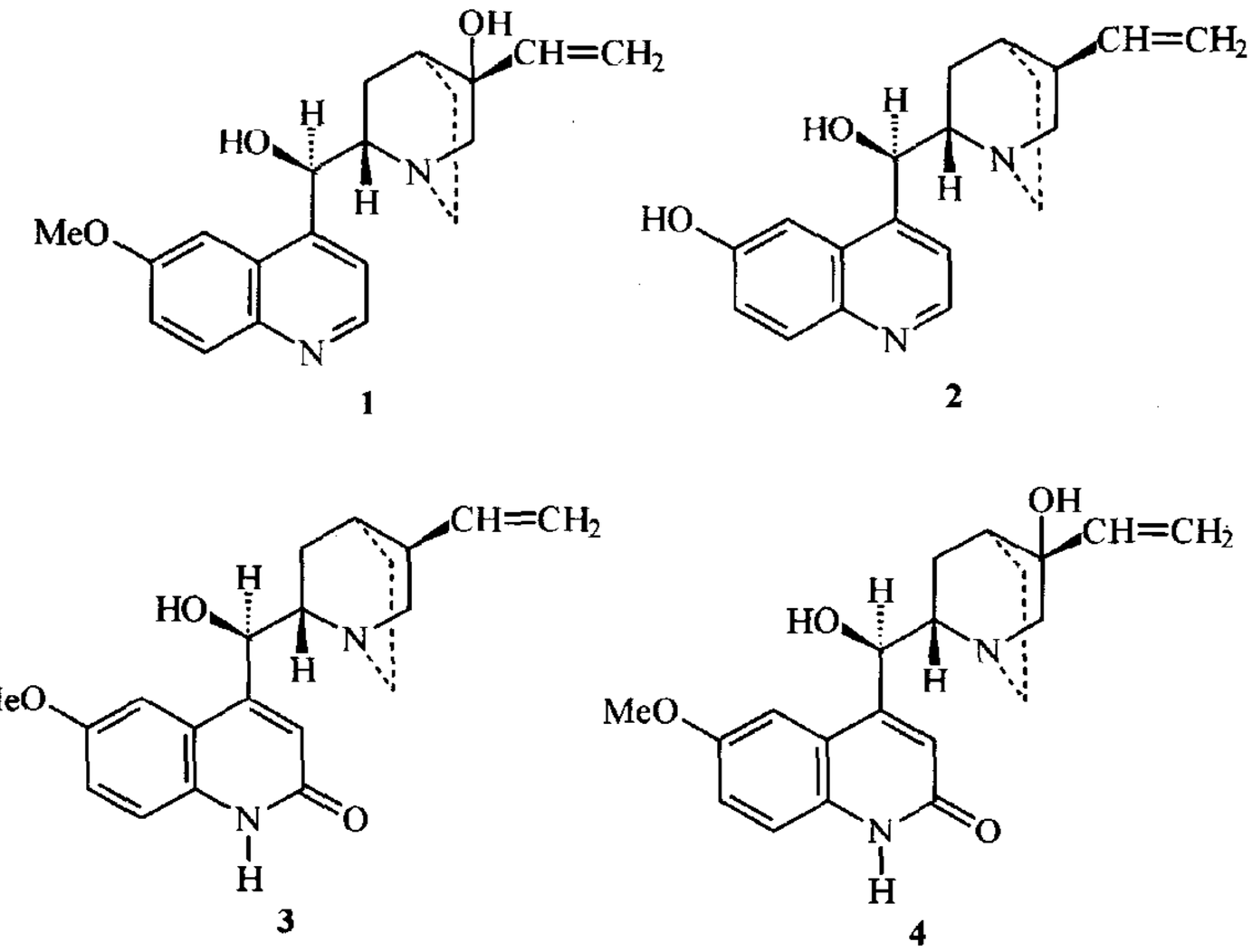


图 5－12 奎宁部分代谢产物的结构

4. 药代动力学

给杂种犬静脉注射奎宁，总体清除率为（8.11 ± 3.03）$mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$，$t_{1/2}$为(14.4 ± 4.1) h[7]。

给予男性健康受试者静脉灌注盐酸奎宁（5$mg \cdot kg^{-1}$，5min），血药浓度－时间曲线符合二房室模型，C_{max} =（5.1 ± 1.3）$mg \cdot L^{-1}$。分布半衰期 $t_{1/2\kappa}$ =（1.89 ± 0.54）min，清除半衰期 $t_{1/2z}$ =（11.1 ± 2.1）h，中央室表观体积 V_1 =（0.57 ± 0.32）$L \cdot kg^{-1}$，总分布表观体积为（1.80 ± 0.37）$L \cdot kg^{-1}$，总清除为（1.92 ± 0.45）$mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$[8]。

男性成年非洲人按 500mg 剂量单次肌注奎宁或按 500mg 剂量单次口服奎宁，平均半衰期（$t_{1/2z}$）分别为（11.7 ± 2.9）h 和（10.7 ± 3.5）h，分布体积（V_z）分别为（2.5 ± 0.7）$L \cdot kg^{-1}$和（2.2 ± 0.99）$L \cdot kg^{-1}$，血浆清除（CL_p）分别为（0.15 ± 0.04）$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$和（0.15 ± 0.09）$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$[2]。

在患恶性疟疾的非洲儿童身上进行直肠给药的药代动力学研究结果表明：直肠给药与静脉给药的血药浓度－时间曲线相似[9]；肌内注射整体药动学结果表明：清除率为 0.05 $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$体重，中央室分布容积为 0.65$L \cdot kg^{-1}$，$\beta$ 相半衰期为 19.9 h[10]。吸烟可以提高奎宁的清除率[11]。

5. 药物相互作用

在大鼠循环离体灌注肝脏标本，分别给予 1mg 的奎宁和奎尼丁，两者从肝脏清除类似，奎宁为（9.00 ± 2.20）$mL \cdot min^{-1}$，奎尼丁为（10.6 ± 1.72）$mL \cdot min^{-1}$。在各为 1 mg 剂

量下同时灌注奎宁和奎尼丁，奎宁的平均肝脏清除率为（6.87 ± 1.77）mL·min^{-1}，奎尼丁为（4.82 ± 1.25）mL·min^{-1}。单独灌注时奎宁的分布体积为（131 ± 46）mL，奎尼丁为（129 ± 21）mL；联合灌注时，奎宁增大了奎尼丁的分布体积［（169 ± 30）mL］[12]。

6. 毒性和/或不良反应

可导致弥散性血管内凝血[13]和免疫性血小板减少症[14]，引起血糖水平减低[15]，溶血性尿毒综合征[16]。奎宁中毒表现为耳鸣、感觉神经性耳聋、眩晕[17]；可引起肝中毒[18]，视觉问题[19]。对妊娠妇女的毒性作用在于其促进胰岛素的释放而非催产[20]；对 BLAB/c 小鼠以最大耐受量注射给药，可以造成睾丸形态学上改变，抑制精子的形成[21]。

【生物活性】

1. 抗疟作用

对各种疟原虫的裂殖体皆有抑制作用。其抑制作用对间日疟最强，三日疟次之，恶性疟较差，对配子体和红细胞外期疟原虫无作用。体外对恶性疟原虫 K_1 株的最小抑制浓度（MIC）和完全抑制浓度分别为 41.2ng·mL^{-1}和 135ng·mL^{-1}[22]，阻止肌醇 1，4，5 – 三磷酸酯（IP3）与受体结合，从而抑制巨噬细胞内 Ca^{2+} 的释放[23]。

2. 对酶活性和某些因子的影响

本品能抑制人体和大鼠的肝脏微球蛋白氧化酶 BH，AHH，ED 的活性，抑制人肺泡巨噬细胞产生肿瘤坏死因子（TNFα）[24]及 TNF 的活性[25]，抑制重组细胞 CYP1A1 活性[26]。

3. 其他作用

本品可逆、剂量依赖性地阻滞 Cx36 和 Cx50 缝隙连接通道，半数有效浓度分别为 32mmol·L^{-1}和 73mmol·L^{-1}[27]。抑制大鼠肾上腺分泌儿茶酚胺类物质从而激活钾通道[28]，通过 K^+ 通道阻滞 5 – HT_3 受体[29]。抑制小鼠的胃肠转运，作用机制可能与内源性阿片类物质有关[30]。青蛙红细胞体外实验证实其在低渗介质中，在 0.2 ~ 1.0 mmol·L^{-1}浓度可以抑制 Rb^+ 的摄取和 K^+ 的损失，而在等渗介质中可以促进 Rb^+ 的摄取和 K^+ 的损失[31]。

本品对中枢神经系统有抑制作用[32]。影响豚鼠耳蜗灵敏度[33]。对组织有很强的刺激性；对心脏有抑制作用。能增加子宫的节律性收缩，延长横纹肌的不应期，故能减弱横纹肌的强直性收缩[1]。

【分析方法】

1. RP – HPLC 法测定血浆和全血中奎宁的含量[40]

仪器：高效液相色谱仪，紫外和荧光检测器。

样品处理：将血浆或全血干燥在滤纸上，然后液相萃取，再通过 C_8 Bond Elut 小柱进行固相萃取。然后将萃取液浓缩，用适当溶剂定容，进行 RP – HPLC 分析。

系统适用性分：定量线为 0.1μg·mL^{-1}，血浆中的变异系数为 5.6% ~ 8.4%，全血中的变异系数为 6.5% ~ 12%。人单次服用硫酸奎宁 400mg，可定量分析血清和全血中的奎宁、奎尼丁、二氢奎宁及其其他代谢产物。

2. HPLC 法测定血浆和尿液中的奎宁及其代谢产物[4]

仪器：高效液相色谱仪，Rheos 4000 梯度泵（Flux Instruments AB，Karlskoga，Sweden），Gilson 231 XL 进样器，Waters 474 荧光检测器。

色谱条件：Zorbax Eclipse XDB 苯基柱（150mm × 4.6mm I.D.，5μm）；梯度洗脱，流动

相 A：8%乙腈的 0.1M 醋酸缓冲液［880mL 醋酸 0.2M，120mL 醋酸铵 0.2M 和 1000mL 蒸馏水，pH 3.9］，流动相 B：24% 乙腈的 0.1M 醋酸缓冲液（pH 4.2）。λ_{Ex} = 350nm，λ_{Em} = 450nm，发射宽度为 18nm。流速为 1mL·min^{-1}。

样品处理：取 100μL 血浆样品，用 200μL 冷甲醇沉淀蛋白，旋涡混合 10s，在 3000g 离心 10min，取上清液 10～30μL 进样分析；尿液样品经 10～100 倍稀释，直接进样分析。

系统适用性分析：不同浓度时的回收率和 *C.V.* 如下：

奎宁：浓度为 1.17mM 时，回收率为 104%、*C.V.* 为 11.5%；浓度为 0.674mM 时，回收率为 99%、*C.V.* 为 13.1%；浓度为 0.063mM 时，回收率为 105%、*C.V.* 为 3.8%。在 1.1～11.1mM 浓度范围内线性关系良好。

3（*S*）－3－羟基奎宁：浓度为 0.802mM 时，回收率为 90%、*C.V.* 为 6.7%；浓度为 0.308mM 时，回收率为 90%、*C.V.* 为 10.0%；浓度为 0.058mM 时，回收率为 90%、*C.V.* 为 11.1%。在 0.41～4.0mM 浓度范围内线性关系良好。

2′－奎宁酮：浓度为 1.21mM 时，回收率为 92%、*C.V.* 为 7.6%；浓度为 0.421mM 时，回收率为 89%、*C.V.* 为 6.7%；浓度为 0.088mM 时，回收率为 106%，*C.V.* 为 3.8%。在 0.043～1.2 浓度范围内线性关系良好。

（10*R*）－10，11－二羟基奎宁：浓度为 0.817mM 时，回收率为 108%、*C.V.* 为 2.8%；浓度为 0.435mM 时，回收率为 95%、*C.V.* 为 7.4%；浓度为 0.065mM 时，回收率为 85%、*C.V.* 为 4.7%。在 0.034～2.1 浓度范围内线性关系良好。

（10*S*）－10，11－二羟基奎宁：浓度为 1.15mM 时，回收率为 89%、*C.V.* 为 5.6%；浓度为 0.307mM 时，回收率为 95%、*C.V.* 为 4.2%；浓度为 0.058mM 时，回收率为 85%，*C.V.* 为 11.8%。在 0.024～1.5 浓度范围内线性关系良好。

本法可同时定量分析人血浆和尿液样品中的奎宁、3（*S*）－3－羟基奎宁、2′－奎宁酮、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁和（10*S*）－10，11－二羟基奎宁，较低定量限为 0.024～0.081μM。

志愿受试者口服 500mg 奎宁，取样血浆中检出奎宁 6.7mM、3（*S*）－3－羟基奎宁 2.0mM、2′－奎宁酮 0.770mM、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁 1.3mM 和（10*S*）－10，11－二羟基奎宁 0.952mM；血浆中含有奎宁 5.0mM、3（*S*）－3－羟基奎宁 0.748mM、2′－奎宁酮 0.162mM、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁 0.290mM 和（10*S*）－10，11－二羟基奎宁 0.098mM。保留时间：（10*S*）－10，11－二羟基奎宁 6.7min、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁 7.8min、3（*S*）－3－羟基奎宁 12.9min、2′－奎宁酮 13.7min 和奎宁 18.8min（图5－13）。

取样尿液中检出奎宁 1.1mM、3（*S*）－3－羟基奎宁 0.821mM、2′－奎宁酮 0.616mM、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁 1.1mM 和（10*S*）－10，11－二羟基奎宁 0.762mM；尿液（稀释 103 倍）中含有奎宁 31.7mM、3（*S*）－3－羟基奎宁 41.2mM、2′－奎宁酮 1.8mM、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁 8.3mM 和（10*S*）－10，11－二羟基奎宁 5.2mM。保留时间：（10*S*）－10，11－二羟基奎宁 6.6min、（10*R*）－10，11－二羟基奎宁 7.7min、3（*S*）－3－羟基奎宁 12.8min、2′－奎宁酮 13.6min 和奎宁 18.7min（图 5－14）。

应用本法成功地分离了（10*S*）－10，11－二羟基奎宁和（10*R*）－10，11－二羟基奎宁。

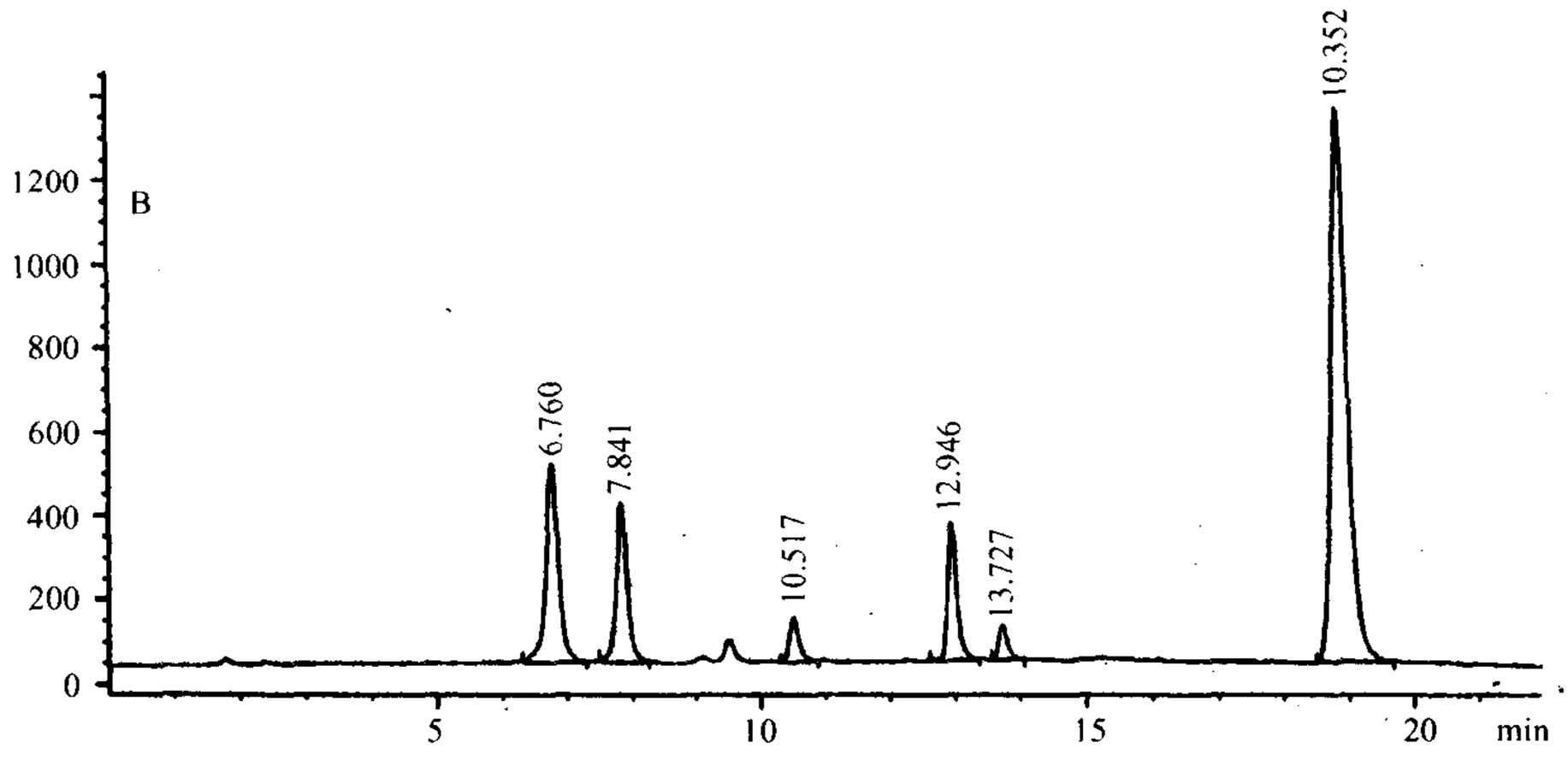
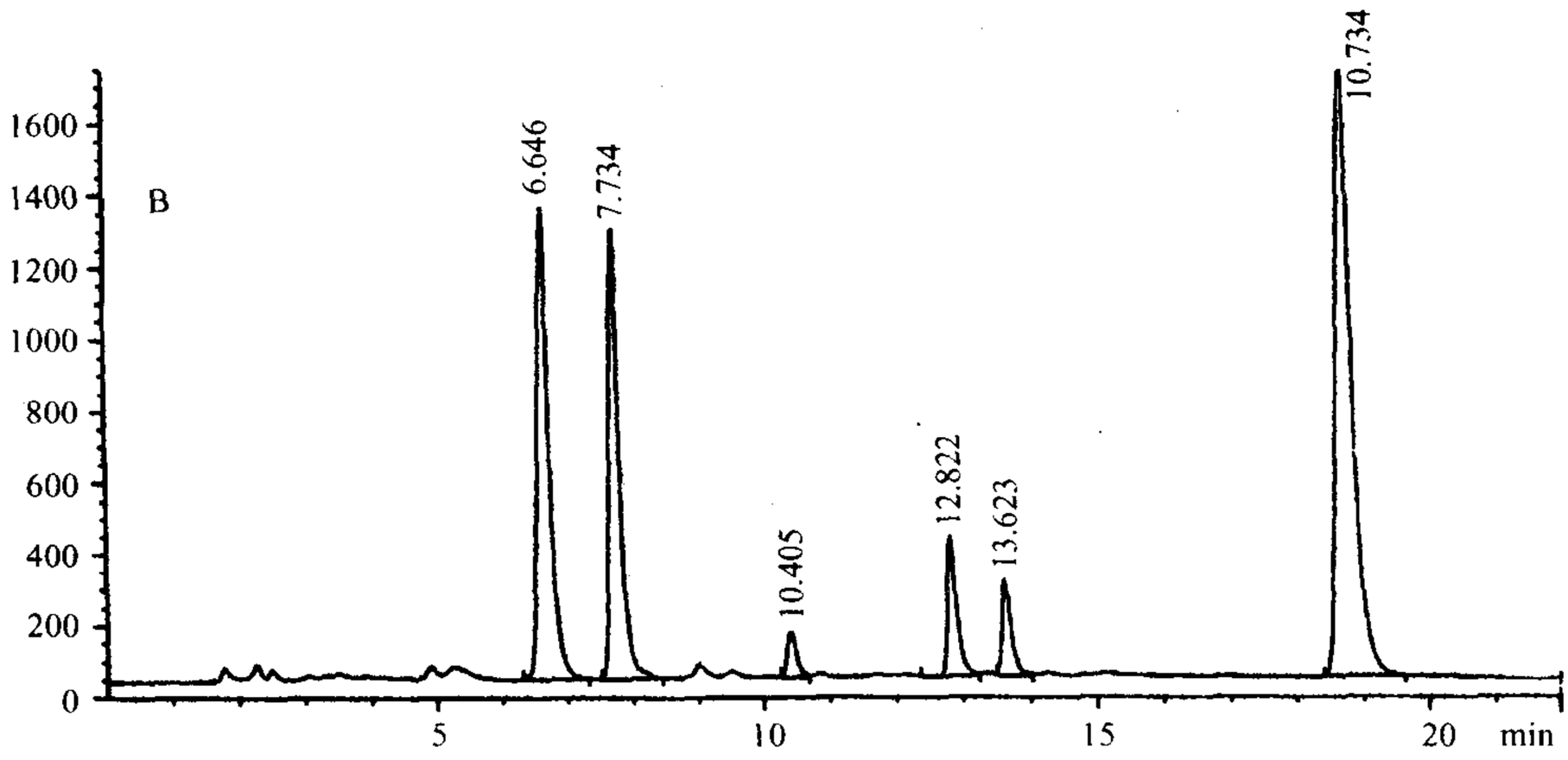


图 5－13　人血浆中奎宁及其代谢产物的 HPLC 色谱图

B：混合对照品；C：血浆样品



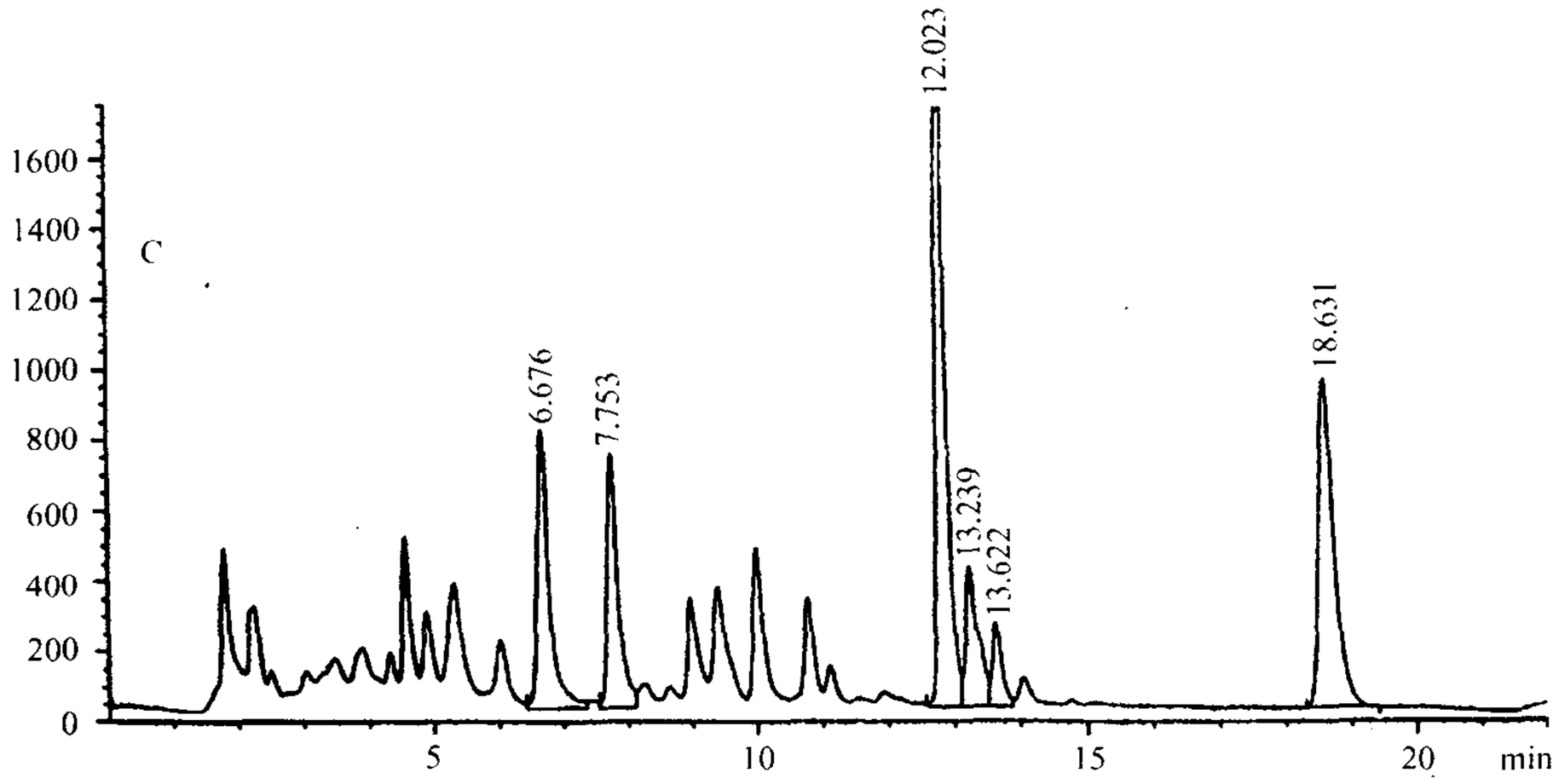


图 5－14 人尿液中奎宁及其代谢产物的 HPLC 色谱图

B：混合对照品；C：血浆样品

【化学结构谱学数据】

奎宁：斜方针状结晶（无水 EtOH），mp 177℃（dec.），在 170～180℃高真空下升华；$[\alpha]_D^{15}$ －169°（*c* 0.2，97% EtOH），$[\alpha]_D^{17}$ －117°（*c* 1.5，氯仿），$[\alpha]_D^{15}$ －285°（*c* 0.4 mol·L^{-1}，0.1 mol·L^{-1}硫酸）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3380（OH），2560（$^{+}$NH），1619，1592，1510（苯环 C═C 及 C—N），1242，1230（MeO═C—O），1120（S═O），1025（甲氧基—C—O）[35]；UV$\lambda_{max}^{CH_3OH}$ nm：332，320，278，231；硫酸盐：UVλ_{max} nm（ε）：330（4365），281（3162）[36]；CI－MS：*m/z* 325，326（25），136（20），307（10）[37]；LC－MS－ELSD：*m/z* 325.6$[M+H]^+$，189.5[38]。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：8.33（1H，d，*J* = 4.5Hz，H－2′），7.84（1H，d，*J* = 10.0Hz，H－8′），7.45（1H，d，*J* = 4.5Hz，H－3′），6.35（1H，br s，OH），5.50－6.02（1H，m，H－10），4.71－5.11（2H，m，H－11×2），3.89（3H，s，OMe），2.20－3.30（5H，m，H－2×2，H－8，H－6×2），1.80－2.18（6H，m，H－8，H－4，H－5×2，H－7×2）[39]；^{13}C－NMR（24.92MHz，$CDCl_3$）δ：56.9 t（C－2），39.8 d（C－3），27.7 d（C－4），27.5 t（C－5），43.0 t（C－6），21.4 t（C－7），59.9 d（C－8），71.5 d（C－9），141.7 d（C－10），114.1 t（C－11），55.4 q（—OMe—），147.0 d（C－2′），121.1 d（C－3′），148.3 s（C－4′），101.4 d（C－5′），157.4 s（C－6′），118.3 d（C－7′），130.9 d（C－8′），126.4 s（C－9′），143.7 s（C－10′）[40]。

【附记】

在美国作为非处方药治疗疟疾，肌肉痉挛[41]，突发性巴贝西虫病（fulminant babesiosis）[42]。治疗疟疾给药剂量可以简化为每日一次，每次 15mg·kg^{-1} [43]。不应与利福平联和用药，对于已经服用了利福平的患者应提高奎宁的给药量[44]。为防止毒性发生，每日用量应少于 80mg[45]。

参　考　文　献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：879
2. Sowunmi A. Disposition of quinine in plasma after a single oral and intramuscular dose in healthy adult Africans. East. *Afr. Med. J.*, 1996, 73 (2): 111 ~ 114
3. Beedham C, al – Tayib Y, Smith JA. Role of guinea pig and rabbit hepatic aldehyde oxidase in oxidative in vitro metabolism of cinchona antimalarials. *Drug Metab. Dispos.*, 1992, 20 (6): 889 ~ 895
4. Mirghani RA, Ericsson O, Cook J, *et al*. Simultaneous determination of quinine and four metabolites in plasma and urine by high – performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 2001, 754 (1): 57 ~ 64
5. Czuba MA, Morgan DJ, Ching MS, *et al*. Disposition of the diastereoisomers quinine and quinidine in the ovine fetus. *J. Pharm. Sci.*, 1991, 80 (5): 445 ~ 448
6. Notterman DA, Drayer DE, Metakis L, *et al*. Stereoselective renal tubular secretion of quinidine and quinine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1986, 40 (5): 511 ~ 517
7. Clohisy DR, Gibson TP. Comparison of pharmacokinetic parameters of intravenous quinidine and quinine in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1982, 4 (1): 107 ~ 110
8. White NJ, Chanthavanich P, Krishna S, *et al*. Quinine disposition kinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 16 (4): 399 ~ 403
9. Barennes H, Sterlingot H, Nagot N, *et al*. Intrarectal pharmacokinetics of two formulations of quinine in children with falciparum malaria. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 58 (10): 649 ~ 652
10. Krishna S, Nagaraja NV, Planche T, *et al*. Population pharmacokinetics of intramuscular quinine in children with severe malaria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45 (6): 1803 ~ 1809
11. Wanwimolruk S, Wong SM, Coville PF, *et al*. Cigarette smoking enhances the elimination of quinine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 36 (6): 610 ~ 614
12. Mihaly GW, Scott H, Hyman MK, *et al*. Quinine impairs quinidine clearance in rat perfused liver. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1993, 45 (3): 215 ~ 217
13. Knower MT, Bowton DL, Owen J, *et al*. Quinine – induced disseminated intravascular coagu – lation: case report and review of the literature. *Intensive Care Med.*, 2003, 29 (6): 1007 ~ 1011
14. Asvadi P, Ahmadi Z, Chong BH. Drug – induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIX – specific quinine – dependent antibodies. *Blood*, 2003, 102 (5): 1670 ~ 1677
15. Gupta GB, Varma S. Effect of intravenous quinine on capillary glucose levels in malaria. *J. Assoc. Physicians India*, 2001, 49: 426 ~ 429
16. Crum NF, Gable P. Quinine – induced hemolytic – uremic syndrome. *South Med. J.*, 2000, 93 (7): 726 ~ 728
17. Jarboe JK, Hallworth R. The effect of quinine on outer hair cell shape, compliance and force. *Hear Res.*, 1999, 132 (1 – 2): 43 ~ 50
18. Farver DK, Lavin MN. Quinine – induced hepatotoxicity. *Ann. Pharmacother.*, 1999, 33 (1): 32 ~ 34
19. Mackie MA, Davidson J, Clarke J. Quinine – acute self – poisoning and ocular toxicity. *Scott. Med. J.*, 1997, 42 (1): 8 ~ 9
20. Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, *et al*. Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet.*, 1985, 2 (8445): 4 ~ 8

21. Borovskaya TG, Gol'dberg ED, Abramova EV, *et al*. Effect of quinine on the morphology of mouse testes. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2000, 130 (10): 994 ~ 996
22. Na – Bangchang K, Tan – Ariya P, Thanavibul A, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of mefloquine and quinine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1999, 19 (3): 73 ~ 82
23. Misra UK, Gawdi G, Pizzo SV. Chloroquine, quinine and quinidine inhibit calcium release from macrophage intracellular stores by blocking inositol 1, 4, 5 – trisphosphate binding to its receptor. *J. Cell Biochem.*, 1997, 64 (2): 225 ~ 232
24. Maruyama N, Kakuta Y, Yamauchi K, *et al*. Quinine inhibits production of tumor necrosis factor – alpha from human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10 (5): 514 ~ 520
25. Ittarat W, Udomsangpetch R, Chotivanich KT, *et al*. The effects of quinine and artesunate treatment on plasma tumor necrosis factor levels in malaria – infected patients. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1999, 30 (1): 7 ~ 10
26. Ching MS, Blake CL, Malek NA, *et al*. Differential inhibition of human CYP_1A_1 and CYP_1A_2 by quinidine and quinine. *Xenobiotica.*, 2001, 31 (11): 757 ~ 767
27. Srinivas M, Hopperstad MG, Spray DC. Quinine blocks specific gap junction channel subtypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, 98 (19): 10942 ~ 10947
28. Jang SJ, Kim JI, Lim DY. Influence of quinine on catecholamine release evoked by cholinergic stimulation and membrane depolarization from the rat adrenal gland. *Arch. Pharm. Res.*, 2001, 24 (3): 240 ~ 248
29. Redrobe JP, Bourin M. Effects of pretreatment with clonidine, lithium and quinine on the activities of antidepressant drugs in the mouse tail suspension test. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1997, 11 (5): 381 ~ 386
30. Santos FA, Rao VS. Quinine – induced inhibition of gastrointestinal transit in mice: possible involvement of endogenous opioids. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, 364 (2 – 3): 193 ~ 197
31. Gusev GP, Lapin AV, Agalakova NI. Inhibition and stimulation of K^+ transport across the frog erythrocyte membrane by furosemide, DIOA, DIDS and quinine. *Gen. Physiol. Biophys.*, 1999, 18 (3): 269 ~ 282
32. Kenmochi M, Eggermont JJ. Salicylate and quinine affect the central nervous system. *Hear. Res.*, 1997, 113 (1 – 2): 110 ~ 116
33. Mulheran M. The effects of quinine on cochlear nerve fibre activity in the guinea pig. *Hear Res.*, 1999, 134 (1 – 2): 145 ~ 152
34. Kolawole JA, Mustapha A. Improved RP – HPLC determination of quinine in plasma and whole blood stored on filter paper . *Biopharm. Drug Dispos.*, 2000, 21 (9): 345 ~ 352
35. 第八改正日本药局方第一部解说明. 1972: C – 1796
36. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds* [M]. 2ed, Cleveland: CRC Press, 1975: 102
37. Chao JM, Saferstein R, Manura J. Identification of heroin and its diluents by chemical ionization mass spectroscopy. *Anal. Chem.*, 1974, 46 (2): 296 ~ 298
38. Cremin PA, Zeng L. High – throughput analysis of natural product compound libraries by parallel LC – MS evaporative light scattering detection. *Anal. Chem.*, 2002, 74: 5492 ~ 5500
39. Virgil IS, Enrique FT. Nitrogen photochemistry. V. A new photochemical reduction of the cinchona alkaloids, quinine, quinidine, cinchonidine, and cinchonine. *J. Org. Chern.*, 1970, 35 (12): 4131 ~ 4136
40. Moreland CG, Philip A, Carroll FI. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectra of *Cinchona* alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1974, 39 (16): 2413 ~ 2416
41. Brinker AD, Beitz J. Spontaneous reports of thrombocytopenia in association with quinine: clinical attributes and

timing related to regulatory action. *Am. J. Hematol.*, 2002, 70 (4): 313 ~ 317

42. Dorman SE, Cannon ME, Telford SR, *et al*. Fulminant babesiosis treated with clindamycin, uinine, and whole – blood exchange transfusion. *Transfusion.*, 2000, 40 (3): 375 ~ 380

43. Kofoed PE, Co F, Poulsen A, *et al*. Treatment of plasmodium falciparum malaria with quinine in children in Guinea – Bissau: one daily dose is sufficient. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2002, 96 (2): 185 ~ 188

44. Pukrittayakamee S, Prakongpan S, Wanwimolruk S, *et al*. Adverse effect of rifampin on quinine efficacy in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47 (5): 1509 ~ 1513

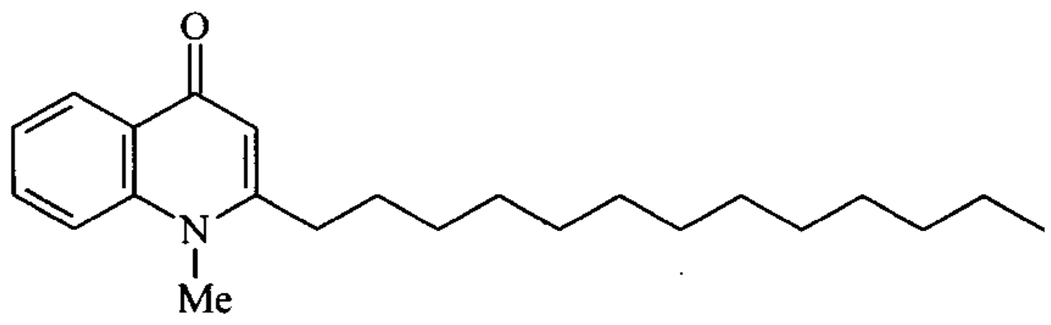
45. Drewitt PN, Butterworth KR, Springall CD, *et al*. Toxicity threshold of quinine hydrochloride following low – level repeated dosing in healthy volunteers. *Food Chem. Toxicol.*, 1993, 31 (4): 235 ~ 245

二氢吴茱萸新碱

【化学名】1 – methyl – 2 – tridecanyl – 4 (1*H*) – quinolone

【英文名】Dihydroevocarpine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{23}H_{35}NO$，341

【来源】

1. 吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth 的近成熟干燥果实[1,2]

2. 石虎 *E. rutaecarpa* (Juss) Benth var. *officinalis* (Dode) Huang 的近成熟干燥果实[2]

3. 疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss) Benth var. *bodinieri* (Dode) Huang 的近成熟干燥果实

【ADME/Tox.】

口服和静脉给予二氢吴茱萸新碱在尿液中可检出代谢产物 5 – (1，4 – 二氢 – 1 – 甲基 – 4 – 氧 – 2 – 喹诺林 – 2 – 基) – 戊酸 [5 – (1，4 – dihydro – 1 – methyl – 4 – oxo – 2 – quinolin – 2 – yl) penta – noic acid] 和原形药物[3]，将脂肪链缩短。

【生物活性】

二氢吴茱萸新碱对人消化道病原菌幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*，*HP*) 具有杀灭作用，对 *HP* ATCC43504、*HP* NCTC11637、*HP* NCTC11638、*HP* 82516、*HP* 82548 和 *HP* 4 抑制作用的 MIC 分别为 10、10、20、10、10、10$\mu g \cdot mL^{-1}$。并发现二氢吴茱萸新碱对幽门螺杆菌脲酶无抑制活性[4]。

【化学结构谱学数据】

二氢吴茱萸新碱： 无色粉末；mp 74.5 ~ 75.5℃ (EtOAc)；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2960，2930，2860，1645，1605，1575，1500，1475，1180，775，760 cm^{-1}；UVλ_{max}^{MeOH} nm (log ε)：213

(4.40), 239 (4.46), 321 (4.13), 333 (4.15); EI-MS: *m/z* 341 $[M]^+$ (12), 186 $[M-C_{11}H_{23}]^+$ (100), 173 $[M-C_{12}H_{24}]^+$ (96), 144 $[M-C_{13}H_{25}O]^+$ (16); ^1H-NMR (90MHz, $CDCl_3$) δ: 8.50 (1H, dd, $J=8.0$, 2.0Hz, H-5), 7.30-7.80 (3H, m, H-6, H-7, H-8), 6.24 (1H, s, H-3), 3.76 (3H, s, *N*-Me), 2.70 (2H, br t, $J=8.0$Hz, H_2-1′), 1.60 (2H, br m, H_2-12′), 1.27 (20H, br s, H_2-2′, H_2-3′, H_2-4′, H_2-5′, H_2-6′, H_2-7′, H_2-8′, H_2-9′, H_2-10′, H_2-11′), 0.90 (3H, br t, $J=6.0$Hz, H_3-13′); ^{13}C-NMR (22.5MHz, $CDCl_3$) δ: 154.7 (C-2), 111.1 (C-3), 177.7 (C-4), 126.6 (C-5), 123.2 (C-6), 132.0 (C-7), 115.3 (C-8), 142.0 (C-8a), 34.1 (*N*-Me), 34.7 (C-1′), 28.5 (C-2′), 29.3 (C-3′), 29.3 (C-4′), 29.3 (C-5′), 29.5 (C-6′), 29.6 (C-7′), 29.6 (C-8′), 29.6 (C-9′), 23.6 (C-10′), 31.9 (C-11′), 22.7 (C-12′), 14.1 (C-13′)[1]。

【附记】

可试用于治疗腹痛、偏头痛和腹泻。

参 考 文 献

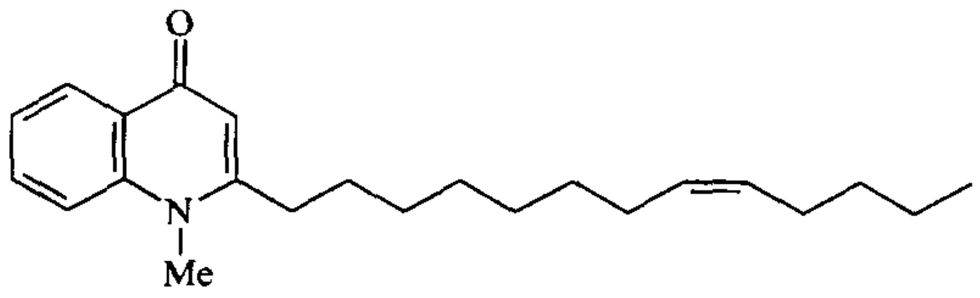
1. Sugimoto T, Miyase T, Kuroyanagi M, *et al*. Limonoids and quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* Bentham. *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 36 (11): 4453~4461
2. Chuang WC, Cheng CM, Chang HC, *et al*. Contents of constituents in mature and immature fruits of Evodia species. *Planta Med.*, 1999, 65: 567~571
3. Kano Y, Chen XF, Kanemaki S, *et al*. pharmacological properties of galenical preparation. XV. pharmacokinetic study of evocarpine and its metabolite. *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39 (11): 3064~3066
4. Rho TC, Bae EA, Kim DH, *et al*. Anti-Helicobacter pylori activity of quinolone alkaloids from Evodiae fructus. *Biol. Pharm. Bull.*, 1999, 22 (10): 1141~1143

吴茱萸新碱

【化学名】1-methyl-2-[(*Z*)-8-tridecenyl]-2(1*H*)-quinolone

【英文名】Evocarpine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{23}H_{33}NO$，339

【来源】

1. 吴茱萸 *Evodia rutaecarpa*（Juss）Benth 的近成熟干燥果实[1-3]
2. 石虎 *E. rutaecarpa*（Juss）Benth var. *officinalis*（Dode）Huang 的近成熟干燥果实[3]
3. 疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa*（Juss）Benth var. *bodinieri*（Dode）Huang 近成熟干燥

果实

【ADME/Tox.】[4]

1. 吸收

口服给予动物吴茱萸新碱 100%吸收；通过口服和静脉给予吴茱萸新碱的 *AUC* 计算出原形化合物的吸收率为 4.7%。

2. 代谢

口服和静脉给予吴茱萸新碱在尿液中可检出代谢产物 5 - (1,4 - 二氢 - 1 - 甲基 - 4 - 氧 - 2 - 喹诺林 - 2 - 基) - 戊酸 [5 - (1,4 - dihydro - 1 - methyl - 4 - oxo - 2 - quinolin - 2 - yl) penta - noic acid] 和原形药物，将脂肪链缩短。静脉给药原形药物代谢为 5 - (1,4 - 二氢 - 1 - 甲基 - 4 - 氧 - 2 - 喹诺林 - 2 - 基) - 戊酸的代谢率是 15.4%。

3. 排泄

以原形和代谢产物形式从尿液排泄。

4. 药代动力学

静脉注射呈一室模型，血浆吴茱萸新碱呈线性消除，消除率达到给药剂量（75mg·kg^{-1}）。有如下药代动力学参数：

静脉注射吴茱萸新碱 25mg·kg^{-1}：$V_d = 3.22L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2} = 0.60h$，$CL = 62.1mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$AUC = 6.0\mu g \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$，未检出代谢产物；50mg·$kg^{-1}$剂量：$V_d = 3.12L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2} = 0.58h$，$CL = 62.4mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$AUC = 13.5\mu g \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$，代谢产物量为 8.7mg·$kg^{-1}$；75mg·$kg^{-1}$剂量：$V_d = 3.33L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2} = 0.56h$，$CL = 69.3mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$AUC = 17.8\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$，未检出代谢产物。

口服吴茱萸新碱 75mg/ kg：$t_{1/2} = 0.68h$，$CL = 54.6mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$AUC = 0.83\mu g \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$，未检出代谢产物；225mg·$kg^{-1}$剂量：$t_{1/2} = 0.73h$，$CL = 51.3mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$AUC = 2.63\mu g \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$，代谢产物量为 29.1mg·$kg^{-1}$；75mg·$kg^{-1}$剂量：$t_{1/2} = 0.68h$，$CL = 54.5mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$AUC = 4.39\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$，未检出代谢产物。

【生物活性】

1. 对脂质代谢的影响

吴茱萸新碱对二酰化甘油酰基转移酶（DGAT）有抑制作用，其 $IC_{50} = 23.8mM$[5]。

2. 抗肿瘤作用

吴茱萸新碱对幼髓细胞白血病 HL - 60 细胞有诱导凋亡细胞死亡的作用，呈剂量和时间效应，此作用与蛋白激酶 A 有关[6]。

3. 血管松弛作用

吴茱萸新碱（10 ~ 100mM）对 K^+（60mM）诱导的离体大鼠胸主动脉收缩有明显的抑制作用，其 $IC_{50} = 9.8mM$，对外 Ca^{2+} 在去极化肌所诱导的收缩亦有抑制作用[7]。吴茱萸新碱抑制 Ca^{2+} 内流是通过伏安依赖性钙通道实现的。

4. 抗菌作用

吴茱萸新碱对人消化道病原菌幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，*HP*）具有非常特异地选择性杀灭作用[8,9]，MIC 值小于 0.05$\mu g \cdot mL^{-1}$。以 *HP* NCTC 11916、*HP* NCTC 11637 和

HP NCTC 43504为试验菌，甲硝唑（metronidazole）的 MIC 分别为 1000、500 和 1000μg·mL^{-1}；阿莫西林分别为 2.5、5.0、2.5μg·mL^{-1}；青霉素 G 分别为 2.5、5.0、2.5μg·mL^{-1}；克红霉素分别为 2.5、2.5、2.5μg·mL^{-1}；诺氟沙星（norfloxacin）分别为 10.0、10.0、10.0μg·mL^{-1}。而吴茱萸新碱皆为 2.0μg·mL^{-1}。吴茱萸新碱对 *HP* ATCC 43504、*HP* NCTC 11638、*HP* 82516、*HP* 82548 和 *HP* 4 抑制作用的 MIC 分别为 10、20、10、20、10μg·mL^{-1}。并发现吴茱萸新碱对幽门螺杆菌脲酶无抑制活性[9]。

【分析方法】

HPLC 法研究吴茱萸新碱的药代动力学[4]

仪器：岛津 LC－6A 高效液相色谱仪，RF－535 检测器，岛津 C－R4A 数据处理机。

色谱条件：色谱柱为 Inertsil ODS－2 柱（250mm×4.6mm I.D.，5μm）。（1）血样分析：流动相为 MeOH－H_2O = 82∶18；柱温为 40℃；流速为 1mL·min^{-1}；检测波长为 320nm；进样量为 50μL。（2）尿样分析：流动相为 MeOH/H_2O = 30/70－100/0，线性梯度，35min；柱温为 40℃；流速为 1mL·min^{-1}；检测波长为 E_x = 300nm，E_m = 700nm；进样量为 10μL。

化学对照品为吴茱萸新碱。研究吴茱萸新碱药代动力学。

对照品溶液的配制 ①血样分析：精密称取吴茱萸新碱对照品适量，配成对照品溶液，加入到正常大鼠血浆（2mL）中，配成 0.02～20.00μg·mL^{-1}梯度溶液。该溶液处理同血样处理。按上述条件进行测定，绘制工作曲线。吴茱萸新碱在 0.02～20.00μg·mL^{-1}范围内与峰面积呈直线关系。回归方程：$y = 310.3x + 152.1$（$r = 0.999$），定量分析精度为 94%～103%。②尿样分析：精密称取吴茱萸新碱对照品适量，配成对照品溶液，加入到正常大鼠尿样中，配成 0.01～2.00mg·mL^{-1}梯度溶液。该溶液处理同尿样处理。按上述条件进行测定，绘制工作曲线。吴茱萸新碱在 0.02～2.00 mg·mL^{-1}范围内与峰面积呈直线关系。回归方程：$y = 142.1x + 59.9$（$r = 0.999$）。定量精度为 97%～102%。

样品溶液制备与测定 ①血样分析：将含有吴茱萸新碱的吴茱萸精制提取物悬浮在 2%吐温－80 中，按 25mg·kg^{-1}（25mg·mL^{-1}）、50mg·kg^{-1}（50mg·mL^{-1}）或 75mg·kg^{-1}（75mg·mL^{-1}）剂量静脉给药，或者按 75mg·kg^{-1}（75mg·mL^{-1}）、225mg·kg^{-1}（225mg·mL^{-1}）或 370mg·kg^{-1}（370mg·mL^{-1}）剂量口服给药。在规定的时间内麻醉动物、取血。取 5mL 血样放入涂有肝素的离心管内，离心（3000rpm×10min）。精确吸取血浆 2mL，用 5mL 重蒸水稀释，过 Sep－Pak 柱，依次用 5mL 重蒸水和 5mL 甲醇洗。甲醇洗组分过 0.45μm 膜，按上述条件进行测定。②尿样分析：给大鼠按 75mg·kg^{-1}剂量静脉注射吴茱萸新碱，或者按 225mg·kg^{-1}剂量口服给药，收集 0～3h、3～6h、6～9h、9～12h、12～15h 和 15～18h 的尿样，取尿样适量加入甲醇，充分混合，离心（3000rpm×10min），取上清过 0.4μm 膜，按上述条件进行测定。

【化学结构谱学数据】

吴茱萸新碱：无色油状物；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：2960，2940，2860，2540，1635，1605，1505，1475，1180，775，760 cm^{-1}；UVλ_{max}^{MeOH}nm（log ε）：213（4.41），239（4.47），321（4.14），333（4.15）；EI－MS *m/z*：339 $[M]^+$（26），186 $[M - C_{11}H_{21}]^+$（100），173 $[M - C_{12}H_{22}]^+$（93），144 $[M - C_{13}H_{23}O]^+$（12）；^{1}H－NMR（90MHz，$CDCl_3$）δ：8.50（1H，dd，

J=8.0, 2.0Hz, H-5), 7.30-7.80 (3H, m, H-6, H-7, H-8), 6.26 (1H, s, H-3), 5.40 (2H, br t, J=5.0Hz, H-8′, H-9′), 3.76 (3H, s, N-Me), 2.72 (2H, br t, J=8.0Hz, H-1′), 1.70 (2H, m, H_2-12′), 1.35 (12H, m, H-2′, H-3′, H-4′, H-5′, H-6′, H_2-11′), 0.90 (3H, br t, J=6.0Hz, H_3-13′); ^{13}C-NMR (22.5MHz, $CDCl_3$) δ: 154.5 (C-2), 110.5 (C-3), 177.3 (C-4), 126.0 (C-5), 122.8 (C-6), 131.7 (C-7), 115.2 (C-8), 141.6 (C-8a), 33.8 (N-Me), 34.3 (C-1′), 28.1 (C-2′), 28.8 (C-3′), 28.9 (C-4′), 23.9 (C-5′), 29.4 (C-6′), 26.6 (C-7′), 129.3 (C-8′), 129.7 (C-9′), 26.9 (C-10′), 31.7 (C-11′), 22.1 (C-12′), 13.8 (C-13′)[1]。

【附记】

可试用于治疗腹痛、偏头痛和腹泻。

参 考 文 献

1. Sugimoto T, Miyase T, Kuroyanagi M, *et al*. Limonoids and quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* Bentham. *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 36 (11): 4453~4461
2. Tschesche R, Werner W. Evocarpine, ein neues alkaloid aus *Evodia rutaecarpa*. *Tetrahedron*, 1967, 23 (4): 1873~1881
3. Chuang WC, Cheng CM, Chang HC, *et al*. Contents of constituents in mature and immature fruits of Evodia species. *Planta Med.*, 1999, 65: 567~571
4. Kano Y, Chen XF, Kanemaki S, *et al*. pharmacological properties of galenical preparation. XV. pharmacokinetic study of evocarpine and its metabolite. *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39 (11): 3064~3066
5. Ko JS, Rho MC, Chung MY, *et al*. Quinolone alkaloids, diacylglycerol acyltransferase inhibitors from the fruits of Evodia rutaecarpa. *Planta Med.*, 2002, 68 (12): 1131~1133
6. Kim NY, Pae HO, Kang TH, *et al*. Cyclic adenosine monophosphate inhibits quinolone alkaloid evocarpine-induced apoptosis via activation of protein kinase A in human leukaemic HL-60 cells. *Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 87 (1): 1~5
7. Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, *et al*. The vasorelaxant effect of evocarpine in isolated aortic strips: mode of action. *Eur. J. Pharmacol.*, 1988, 155 (1-2): 139~143
8. Hamasaki N, Ishii E, Tominaga K, *et al*. Hightly selective antibacterial activity of novel alkyl quinolone alkaloids from a Chinese herbal medicine, Gosyuyu (Wu-Chu-Yu), against Helicobacter pylori in vitro. *Microbiol. Immunol.*, 2000, 44 (1): 9~15
9. Rho TC, Bae EA, Kim DH, *et al*. Anti-Helicobacter pylori activity of quinolone alkaloids from Evodiae fructus. *Biol. Pharm. Bull.*, 1999, 22 (10): 1141~1143

第五节 吖啶酮类

山油柑碱

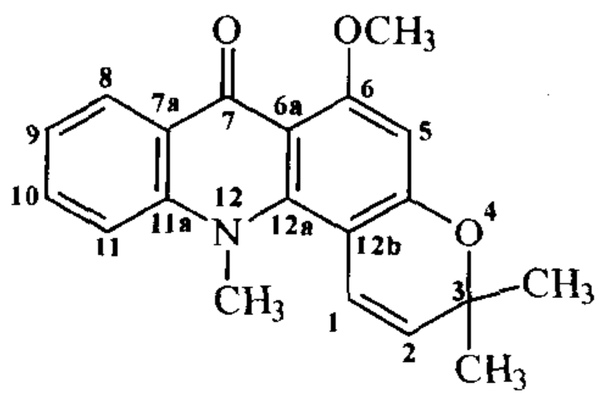
【化学名】3, 12-Dihydro-6-methoxy-3, 3, 12-trimethyl-7H-pyrano [2, 3-c]

acridin – 7 – one

【英文名】Acronycine

【异名】降真香碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{19}NO_3$，321

【来源】

1．包瑞山油柑 *Acronychia baueri* Schott 的树皮[1]

2．山油柑 *A．pedunculata*（L.）Miq．的心材或根[2]

3．*Melicope leptococca*[3]

【ADME/Tox.】

1．吸收

给大鼠灌胃给药可吸收，且完全，200mg·kg^{-1}剂量在胃肠道的半量消失时间为2.2h[4]。

2．分布

按200mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃给药，可通过血脑屏障进入脑内。给药后2h，组织中浓度依高低分别为：肝、脾、心、肺、肾、肌肉和脑[4]。

3．排泄

灌胃给药后24h，累计尿液中排泄量是给予剂量的50.5%，72h为给予剂量的58.7%；由粪便排泄的累计量是给予剂量的4.5%。山油柑碱主要经尿排泄[4]。

4．药代动力学

给大鼠灌胃山油柑碱的血药浓度–时间曲线符合二室开放模型特征，主要药代动力学参数为：$t_{1/2}K_a = 0.32$ h，$t_{1/2\alpha} = 0.97$ h，$t_{1/2\beta} = 38$ h，$K_a = 2.128$ h^{-1}，$K_e = 0.081$ h^{-1}，$K_{12} = 0.495$h^{-1}，$K_{21} = 0.161$h^{-1}，$C_{max} = 25.55\mu$g·mL^{-1}，$t_{max} = 0.83$h，$AUC = 292\mu$g·mL^{-1}·h^{-1}[4]。

依托泊苷（etoposide）能提高山油柑碱的生物利用度，按25mg·kg^{-1}剂量给小鼠灌胃用依托泊苷助溶的山油柑碱，其生物利用度为50%。腹腔注射或从掺入食物摄取，血浆浓度达1.0μg·mL^{-1}以上；半衰期恰好2 h。用依托泊苷助溶的山油柑碱，对耐药肿瘤细胞系细胞生长的抑制作用强[5]。

5．毒性和/或不良反应

山油柑碱毒性较小，其不良反应主要是对血象有抑制影响。

【生物活性】

山油柑碱有抗肿瘤作用，抗动物癌谱较广。在17种瘤谱中，对其中12种瘤谱有显著

抑制作用，对目前临床使用的化疗药物不敏感的髓性白血病 C－1498、浆细胞骨髓瘤 X－5563（接近人体肿瘤）和 Shingi 癌－115 均有抑制作用。溶解于依托泊苷（Etoposide）稀释液中的脂溶性山油柑碱（ACRO－VPD）对人新鲜肿瘤细胞（肾癌、卵巢癌、子宫癌）均有细胞毒性[5]。在 P－糖蛋白活化且抗多药的细胞系中，ACRO－VPD 对多药耐药中国鼠卵巢细胞生长有抑制作用，但对多药耐药 L1210 鼠白血病细胞、8226 人骨髓瘤细胞或人 CCRFCEM 成淋巴细胞生长没有抑制活性。山油柑碱不仅能抑制细胞的有丝分裂和降低吉田腹水瘤细胞分裂指数，还能影响癌细胞核酸的生成，显著降低 L_{615}小鼠脾中 RNA 的含量，但对正常动物组织中的 RNA 和 DNA 的含量无显著影响。山油柑碱对几种人肿瘤细胞系（胸、克隆、肺、黑色素瘤、KB－3、抗药 KB－V1）均有细胞毒作用[6]。

【分析方法】

紫外分光光度法测定山油柑碱的大鼠血药浓度及组织分布[4]

利用山油柑碱的 UV 吸收特点，在 280nm 波长下作出浓度－光密度标准曲线，测定山油柑碱的大鼠血药浓度及组织分布。

对照品溶液的配制：称取山油柑碱 10mg，用 100mL 无水乙醇溶解并配成 0.5～8.0μg·mL^{-1}浓度，与光密度呈线性关系。将光密度代入 $\epsilon_{1cm}^{1\%} = 10dv/LC$，求得 $\epsilon = 1161$。

回收率试验：在样品中加入等量的山油柑碱乙醇溶液和 2 倍容量的 5%钨酸钠或 4%氢氧化钠溶液，使山油柑碱游离。加入氯仿、振荡提取。取氯仿液在 55℃挥干，最后用无水乙醇溶解残留物，离心后在 280 nm 定量。取 10%大鼠肝匀浆和 EAC 腹水各 1mL，加入浓度为 500μg·mL^{-1}的山油柑碱乙醇溶液 0.1mL，在 37℃恒温 30min 后加入 5%钨酸钠和氯仿振荡提取，最终制成 10mL 乙醇测定液。药物从肝匀浆、癌细胞和氯仿中的回收率分别为 94.0%、97.5%和 98.5%。

【化学结构谱学数据】

山油柑碱： 淡黄色结晶性粉末（EtOH），mp 174～176℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2965，2910，1637，1621，1601，1589，1574，1565，1493，1392，1346，1205，1130，1090，1039，1030；UVλ_{max}^{EtOH} nm（logϵ）：280（4.60），291（4.54），304（4.28），392（3.84）[1]；UV$\lambda_{max}^{95\%EtOH}$nm（logϵ）：225（4.21），280（4.58），293（4.54），305－310（4.23），395（3.82）[7]；EI－MS m/z：321 $[M]^+$（74.6），307（21.7），306（100），292（21.7），276（8.3），262（26.9），161（8.6），154（6.0），140（9.1），139（10.1），132（7.3），125（6.8），118（13.2），104（7.1），79（9.6）。^{1}H－NMR（60MHz，$CHCl_3$）δ：1.50（6H，s，C_3-Me_2），3.77（3H，s，$N-CH_3$），3.97（3H，s，OCH_3），5.46（1H，d，J = 9.5Hz，H－1 or H－2），6.28（1H，s，H－5），6.48（1H，d，J = 9.5Hz，H－2 or H－1），6.90－7.60（3H，m，H－11－9），8.53（1H，m，H－8）[7]；^{13}C－NMR（45.26MHz，$CDCl_3$）δ：121.5（C－1），122.7（C－2），76.0（C－3），162.8（C－4a），94.2（C－5），159.0（C－6），110.4（C－6a），176.8（C－7），125.3（C－7a），126.8（C－8），121.5（C－9），132.2（C－10），115.7（C－11），144.3（C－11a），146.5（C－12a），102.8（C－12b），26.5（C_3-Me_2），43.9（$C_{12}-CH_3$），56.0（C_6-OCH_3）[8]。

参　考　文　献

1. Svoboda GH，Poore GA，Simpson PJ，*et al*. Alkaloids of acronychia baueri schott I. Isolation of the alkaloids and

a study of the antitumor and other biological properties of acronycine. *J. Pharm. Sci.*, 1966, 55 (8): 758 ~ 760

2. Svoboda GH, Sweeney MJ, Walking WD. Antitumor activity of an acronycine – poly (vinglprrolidinone) coprecipitate. *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60 (2): 333 ~ 336

3. Cordell GA, Saxton JE, Shamma MR, *et al*. *Dictionary of Alkaloids*. New York: Chapman and Hall Ltd., 1989: 10

4. 刘昌孝，籍秀娟. 山油柑碱在大鼠中的吸收、分布和排泄. 中国药理学报，1984，5 (2)：137 ~ 140

5. Dorr RT, Liddil JD, Von Hoff DD, *et al*. Antitumor activity and murine pharmacokinetics of parenteral acronycine. *Cancer Res.*, 1989, 49 (2): 340 ~ 344

6. Shieh HL, Pezzuto JM, Cordell GA. Evaluation of the cytotoxic mechanisms mediated by the broad – spectrum antitumor alkaloid acronycine and selected semisynthetic derivatives. *Chem Biol Interact.*, 1992, 81 (1 – 2): 35 ~ 55

7. Oh CS, Greco, CV. Synthesis of isoacronycine and its pyranone analog. *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, 7: 261 ~ 267

8. Funayama S, Borris RP, Cordell GA. Chemistry of acronycine Ⅰ. Carbon – 13 NMR studies of acronycine and related compounds. *J. Nat. Prod.*, 1983, 46: 391 ~ 397

第六节 喹 唑 啉 类

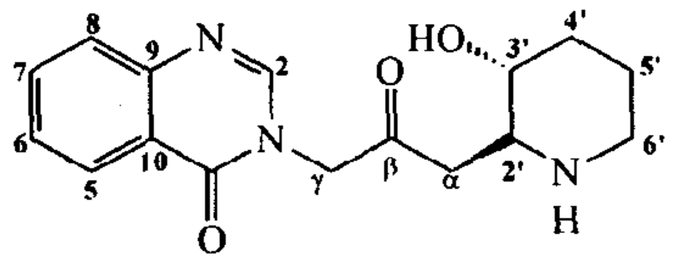
常 山 碱 乙

【化学名】(2*S* – *trans*) – 3 – [3 – (3 – Hydroxy – 2 – piperidinyl) – 2 – oxopropyl] – 4 (3H) – quinazolinone,

【英文名】β – Dichroine

【异名】β – 常山碱，退热碱，Febrifugine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{19}N_3O_3$，301

【来源】

1. 常山 *Dichroa febriguga* Lour. 的根[1-3]

2. 华绣球 *Hydrangea chinensis* Shimizu & Kao 的叶[4]

【ADME/Tox.】

1. 吸收[5]

给大鼠灌胃常山碱乙，给药后 1h 消失约 40%，4h 仍有 30%存在。由于给药后大鼠很快出现腹泻和精神抑制等现象，个别大鼠在 4h 死亡，所以判断常山碱乙在胃肠中吸收快。

2．分布[5]

给大鼠静脉注射常山碱乙，其在血液中衰减较快，进入组织。给药后 10min 时点，各组织中以肾中分布量最高，其次为心和脾，肝脏和肌肉中分布量较少，血中已衰减到很低。给药后 1h 时点，心和脾中的分布量已降到很低，血液中亦很低，但肾脏中仍维持很高浓度。

3．排泄[5]

给大鼠腹腔注射常山碱乙，只有约 16%以原形药物从尿液排泄，且其中的大部分是在给药后 3～4h 排泄的。常山碱乙从粪便排泄很少，亦很少或不能自胆汁排泄。

4．毒性和/或不良反应

给小鼠灌胃常山碱乙的 LD_{50}为 6.11～7.04mg·kg^{-1}，可引起腹泻、便血及肝脏病变等。

【生物活性】

1．抗疟作用

常山碱乙对鸡疟的效价为奎宁的 100 倍[6]。对鸭疟（*P. lophurae*）的效价为奎宁的 100 倍[7,8]。

2．抗阿米巴作用

常山碱乙的抗阿米巴原虫作用较依米丁大一倍[9]。

3．降压与兴奋子宫作用

给麻醉犬静脉注射常山碱乙，能降低血压，增加脾和肾容积，减少心收缩振幅，但对呼吸无明显影响。常山碱乙亦可抑制离体兔心。其降低血压的机制可能是由于内脏血管扩张及心脏抑制所致。常山碱乙对麻醉犬在位子宫、妊娠兔及大鼠的离体子宫皆有兴奋作用，对未孕子宫作用不肯定，对猴的降压与收缩子宫的作用与等剂量奎宁相似[10]。

【分析方法】

离子对比色法测定大鼠体内常山碱乙浓度[5]。

【化学结构谱学数据】

常山碱乙：无色针晶（EtOAc），mp 188～190℃；$[\alpha]_D^{25}$ +6°（*c* 0.5，$CHCl_3$）；$[\alpha]_D^{25}$ +28°（*c* 0.5，EtOH）。IR$\lambda_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}：3320，3030，1730，1670[11]。^{1}H－NMR（400MHz，C_5D_5N）δ：8.18（1H，s，H－2），8.14（1H，dd，J=7.8，1.2Hz，H－5），7.57（1H，t，J=7.8Hz，H－6），7.86（1H，ddd，J=7.8，7.8，1.2Hz，H－7），7.71（1H，d，J=7.8Hz，H－8），4.96（1H，d，J=17.8Hz，H－α_a），5.01（1H，d，J=17.8Hz，H－α_b），2.98（1H，m，H－γ_a），2.44（1H，dd，J=8.8，15.6Hz，H－γ_b），2.65（1H，ddd，J=8.8，8.8，3.7Hz，H－2′），2.98（1H，m，H－3′），1.21（1H，m，H－4′$_a$），1.90（1H，br.d，H－4′$_b$），1.35（1H，m，H－5′$_a$），1.57（1H，br d，J=12.0Hz，H－5′$_b$），2.37（1H，ddd，J=12.0，2.4，12.0Hz，H－6′$_a$），2.79（1H，br d，J=12.0Hz，H－6′$_b$），4.77（1H，d，J=5.7Hz，OH），2.08（1H，br s，NH）；^{13}C－NMR（25MHz，C_5D_5N）δ：148.0 d（C－2），161.1 s（C－4），127.2 d（C－5），126.9 d（C－6），134.4 d（C－7），128.1 d（C－8），149.2 s.（C－9），46.6 t（C－α），203.8 s（C－β），45.3 t（C－γ），61.6 d（C－2′），72.4 d（C－3′），35.3 t（C－4′），26.7 t（C－5′），555.3 t（C－6′）[1]。

参 考 文 献

1. Deng Y, Xu R, Ye Y. A new quinazolone alkaloid from leaves of *Dichroa febrifuga*. *J. Chin. Pharm. Sci.*, 2000, 9 (3): 116 ~ 118
2. Chou TQ, Fu FY, Kao YS. Antimalarial constituents of Chinese drug, Ch'ang Shan, *Dichroa febrifuga* Lour. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70 (5): 1765 ~ 1767
3. Zabolotnaya ES, Safronich LN. Alkaloids of *Dichroa febriguga* intraduced into the USSR. *Lekarstv. Rastenniya.*, 1969, (15): 356 ~ 361
4. Chang FR, Lee YH, Yang YL, *et al*. Secoiridoid glycoside and alkaloid constituents of *Hydrangea chinensis*. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66 (9): 1245 ~ 1248
5. 宋振玉，等. 常山碱乙在大白鼠体内的吸收、分布和排泄. 药学学报，1964，11 (7)：437 ~ 443
6. 张昌绍. 药理学. 北京：人民卫生出版社，1963：327
7. Hewitt RI, Wallace WS, Gill ER, *et al*. An antimalarial alkaloid from *Hydrangea*. XIII. The effects of various synthetic quinazolones against *Plasmodiu lophurae* in ducks. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1952, 1: 768 ~ 772
8. Koepfli JB, Mead JF, Brockman JA Jr. An alkaloid with high antimalarial activity from *Dichroa febrifuga*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69: 1837
9. 张覃德，吕富华. 几种抗疟药（常山碱乙，氯胍和阈氯胍）及黄芩素等的抗阿米巴作用. 武汉医学院学报，1958，(1)：11
10. 张昌绍，黄琪章. 常山碱的药理. 生理学报，1956，20 (1)：30 ~ 36
11. Takeuchi Y, Hattori M, Abe H, *et al*. Synthesis of D/L - febrifugine and D/L - isofebrifugine. *Synthesis*, 1999, (10): 1814 ~ 1818

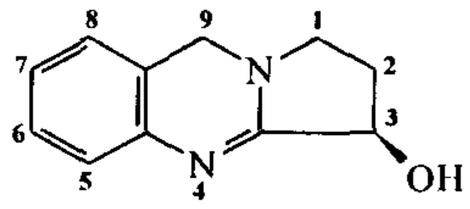
鸭嘴花种碱

【化学名】1，2，3，9 - Tetrahydro - pyrrolo［2，1 - b］quinazolin - 3 - ol，（*R*） -

【英文名】Vasicine

【异名】鸭嘴花碱，番爵床碱，佩干宁，Peganine，Linarine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{11}H_{12}N_2O$，188

【来源】

1. 鸭嘴花 *Adhatoda vasica* Nees 的花、叶[1-4]
2. *Galega battiscombei*（Bak. f）Gillett. 的地上部分[5]
3. *G. lindblomi*（Harms）Gillett. 的地上部分[5]
4. *G. officinalis* L. 的种子[6]
5. *G. orientalis* Lam. 的种子[6]
6. 柳穿鱼 *Linaria vulgaris* Mill. 的全草[6]

7．骆驼蓬 *Peganum harmala* L．的种子[2,3,7]

8．心叶黄花稔 *Sida cordifolia* L．的根[8]

【ADME/Tox.】

按剂量 1.5mg·kg^{-1}给人静脉注射鸭嘴花种碱后 15min，血药浓度达峰值，为（65 ± 5）μmol·L^{-1}，4 h 后为峰值的 1/3，24h 为（6.5 ± 1.3）μmol·L^{-1}。血药 – 时曲线呈二项指数函数关系，按二室开放模型计算，主要药代动力学参数为：K_α =（0.76 ± 0.16）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ =（0.91 ± 0.24）h，K_β =（0.068 ± 0.003）h^{-1}，$t_{1/2\beta}$ =（10.1 ± 0.7）h，K_{12} =（0.18 ± 0.03）h^{-1}，K_{21} =（0.59 ± 0.04）h^{-1}，V_d =（14.3 ± 1.1）L，V_c =（4.6 ± 0.3）L，V_t =（0.7 ± 0.6）L，*AUC* =（508 ± 26）μmol·L^{-1}·h^{-1}，*CL* =（0.77 ± 0.09）L·h^{-1}[9]。

【生物活性】

鸭嘴花种碱有解痉作用，在体内和体外模型皆能扩张支气管[7,10,11]。按剂量 5mg·kg^{-1}给猫静脉注射有利胆作用，给犬皮下注射可使胆汁排泄增加 40% ~ 100%；可使牛等动物胃液分泌增加[12]。

鸭嘴花种碱有中等程度的降压作用[12]。还有抗菌作用和驱除蛔虫作用[11]，对金黄色葡萄球菌、宋内菌、志贺菌、普通变形杆菌和伤寒杆菌的生长有中等程度的抑制作用[12]。

此外，鸭嘴花种碱有催产作用，其盐酸盐可使人体或动物子宫收缩，作用强度与催产素相当或更强[13 ~ 17]。

【化学结构谱学数据】

鸭嘴花种碱：针状结晶（EtOH），mp 212℃；$[\alpha]_D^{14}$ – 254°（*c* 2.4，$CHCl_3$），$[\alpha]_D^{14}$ – 62°（*c* 2.4，EtOH）；棒状结晶（MeOH – CH_2Cl_2），mp 213 ~ 214℃；$[\alpha]_D^{14}$ – 210°（*c* 2.0，$CHCl_3$）。UVλ_{max}^{EtOH}nm（logε）：213（4.24），218（4.24），289（3.81）[1]；EI – MS *m/z*：189 $[M+1]^+$（7），188 $[M]^+$（57），187 $[M-1]^+$（100），169（5），159（15），131（18），116（4），104（6），89（7），77（12）。^{1}H – NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：3.33（1H，ddd，*J* = 9.9，7.1，7.3Hz，H_α – 1），3.43（1H，ddd，*J* = 9.9，8.6，3.9Hz，H_β – 1），2.43（1H，dddd，*J* = 13.1，7.3，7.8，3.9Hz，H_α – 2），2.12（1H，dddd，*J* = 13.1，8.6，7.1，6.8Hz，H_β – 2），4.83（1H，dd，*J* = 7.8，6.8Hz，H_α – 3），7.14（1H，m，H – 5），7.14（1H，m，H – 6），6.96（1H，m，H – 7），6.84（1H，d，*J* = 7.5Hz，H – 8），4.53（1H，br s，H – 9）；^{13}C – NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：48.1 t（C – 1），28.8 t（C – 2），70.2 d（C – 3），163.9 s（C – 3a），142.3 s（C – 4a），123.6 d（C – 5），128.3 d（C – 6），124.0d（C – 7），125.7d（C – 8），119.0 s（C – 8a），47.0 t（C – 9）[1]。

鸭嘴花种碱盐酸盐：针状结晶，mp 208℃。消旋物 mp 196 ~ 198℃；UVλ_{max}^{EtOH}nm（ε）：304（4571）[2]。

【附记】

用于治疗哮喘和催产及堕胎[11]。

参　考　文　献

1．Joshi BS，Bai Y，Puar MS，*et al*．^{1}H – and ^{13}C – NMR Assignments for some pyroolo［2，1b］ – quinazoline

alkaloids of *Adhatoda vasica*. *J*. *Nat*. *Prod*., 1994, 57: 953 ~ 962

2. Gunatilaka AAL, Sotheeswaran S, Balasubramaniam S, *et al*. Studies on medicinal Plants of Sri Lanka Ⅲ. Pharmacologically important alkaloids of some Sida species. *Planta Med*., 1980, 39 (1): 66 ~ 72
3. Al - Shamma A, Drake S, Flynn DL, *et al*. Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial agents from *Peganum harmala* Seeds. *J*. *Nat*. *Prod*., 1981, 44 (6): 745 ~ 747
4. Gupta OP, Sharma ML, Ghatak BJ, *et al*. Pharmacological investigations of vasicine and vasicinone——the alkaloids of *Adhatoda vasica*. *Indian J*. *Med*. *Res*., 1977, 66 (4): 680 ~ 691
5. Susag L, Mathenge S, Benn M. The alkaloids of two species of Afrogalega. *Biochem*. *System*. *Ecol*., 2003, 31: 645 ~ 647
6. Laakso I. Determination of vasicine and related alkaloids by gas chromatography - mass spectrometry. *J*. *Chromatogr*., 1990, 505: 424 ~ 428
7. Joshi BS, Newton MG, Lee DW, *et al*. Reversal of absolute stereochemistry of the pyrrolo [2, 1 - b] quinazoline alkaloids vasicine, vasicinone, vasicinol and vasicinolone. *Tetrahedron*: *Asymmetry*, 1996, 7 (1): 25 ~ 28
8. Ghosal S, Chauhan RBPS, Mehta R. Alkaloids of *Sida cordifolia*. *Phytochemistry*, 1975, 14 (3): 830 ~ 832
9. Amla V, Bano G, Johri RK, *et al*. Pharmacokinetics of vasicine in healthy Indian volunteers. *Acta Pharmacol*. *Sin*., 1987, 8 (2): 190 ~ 192
10. Bruce RA, Kumar V. The effect of a derivative of vasicine on bronchial mucus. *Br*. *J*. *Clin*. *Pract*., 1968, 22 (7): 289 ~ 292
11. Claeson UP, Malmfors T, Wikman G, *et al*. Adhatoda vasica: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *J*. *Ethnopharmacol*., 2000, 72 (1 - 2): 1 ~ 20
12. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 1111 ~ 1112
13. Lal R, Sharma PL. Potentiation of prostaglandin evoked contractions of isolated rat uterus by vasicine hydrochloride. *Indian J*. *Med*. *Res*., 1981, 73: 641 ~ 648
14. Zutshi U, Rao PG, Soni A, *et al*. Absorption and distribution of vasicine a novel uterotonic. *Planta Med*., 1980, 40 (4): 373 ~ 377
15. Gupta OP, Anand KK, Ghatak BJ, *et al*. Vasicine; alkaloid of *Adhatoda vasica*, a promising uterotonic abortifacient. *Indian J*. *Exp*. *Biol*., 1978, 16 (10): 1075 ~ 1077
16. Gupta OP, Sharma ML, Ghatak BJ, *et al*. Potent uterine activity of alkaloid vasicine. *Indian J*. *Med*. *Res*., 1977, 66 (5): 865 ~ 871
17. Gautam CS, Sharma PL. Potentiation of oxytocin evoked responses by (+) - sotalol deoxysotalol and vasicine HCl on isolated rat and rabbit uterus. *Indian J*. *Med*. *Res*., 1982, 76 Suppl: 107 ~ 114

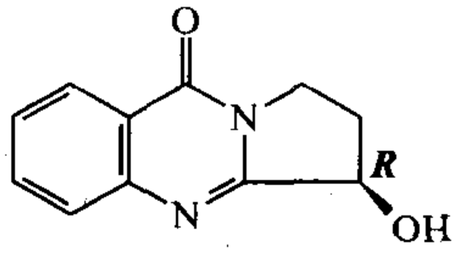
鸭嘴花种酮

【化学名】2,3 - Dihydro - 3 - hydroxy - pyrrolo [2, 1 - b] quinazolin - 9 (1H) - one, (*R*) - 或 (*S*) -

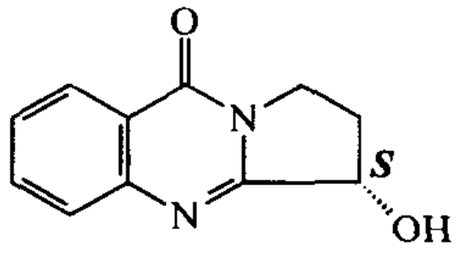
【英文名】Vasicinone

【异名】鸭嘴花酮碱; 鸭嘴花碱酮; 鸭嘴花酮

【结构式】



d-Vasicinone



l-Vasicinone

【分子式及分子量】$C_{11}H_{10}N_2O_2$，202

【来源】

1．鸭嘴花 *Adhatoda vasica* Nees 的花、叶和根[1-4]

2．别伯斯提 *Biebersteinia multifida* DC.[5]

3．*Galega lindblomi*（Harms）Gillett．的地上部分[6]

4．*G．battiscombei*（Bak．f）Gillett．的地上部分[6]

5．白刺 *Nitraria sibirica* Pall.[5]

6．骆驼蓬 *Peganum harmala* L．的地上部分和种子[5,7]

7．细叶骆驼蓬 *P．nigellastrum* Bunge 的叶[5]

8．心叶黄花稔 *Sida cordifolia* L．的根[1,5]

【ADME/Tox.】

药代动力学[8]

给 SD 系大鼠按 50mg·kg^{-1}剂量一次性灌胃 7－甲氧基去氧鸭嘴花种酮，呈二室开放模型，主要药代动力学参数为：$AUC = 2248\mu g \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$，平均残留时间 $MRT = 121min$，$K_{10} = 0.0316min^{-1}$，$K = 0.0137min^{-1}$，$C = 2.59mL \cdot min^{-1}$，$V_d = 190mL$，$t_{1/2}K = 50.6min$，$C_{max} = 11.27\mu g \cdot mL^{-1}$，$t_{max} = 73min$。

给 SD 系大鼠按 10mg·kg^{-1}剂量一次性静脉注射 7－甲氧基去氧鸭嘴花种酮，呈二室开放模型，主要药代动力学参数为：$AUC = 772.8\mu g \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$，平均残留时间 $MRT = 44.2min$，$K_{10} = 0.0312min^{-1}$，$K_{12} = 0.0025min^{-1}$，$K_{21} = 0.0671min^{-1}$，$\alpha = 0.0344min^{-1}$，$\beta = 0.0061min^{-1}$，$C_1 = 2.59mL \cdot min^{-1}$，$V_d = 82.9mL$，$V_{dss} = 114.3mL$，$t_{1/2}K_{10} = 22.2min$，$t_{1/2\alpha} = 20.2min$，$t_{1/2\beta} = 113.7min$。

7－甲氧基去氧鸭嘴花种酮的 pKa 为 2.87，口服在胃内可以吸收，主要在胃肠道下部，口服剂量的 58%到达体循环。

【生物活性】

1．解痉作用

鸭嘴花种酮对豚鼠支气管有扩张作用，特别对组织胺所致支气管收缩有较显著的解痉作用，但比肾上腺素弱[1,2]。也有研究显示，鸭嘴花种酮体外试验能扩张支气管，但在整体试验呈现收缩支气管。鸭嘴花种酮还对心脏有弱的刺激作用[9]，驱除蛔虫作用[9]，强抗过敏作用[4,9]等。

以鸭嘴花种酮为先导化合物，合成出了抗过敏性效果更好的 7－甲氧基去氧鸭嘴花种酮（7－methoxydeoxyvasicinone）或称 2,3－二氢－7－甲氧基吡咯并［2，1－b］喹唑啉－9（1H）－酮［2,3－dihydro－7－methoxypyrrolo［2，1－b］quinazolin－9（1H）－one］[8,10,11]。7－甲氧基去氧鸭嘴花种酮对小鼠、大鼠和豚鼠都有很好的抗过敏作用[12]。

【化学结构谱学数据】

(*R*) - (+) - 鸭嘴花种酮：mp 200 - 201℃；$[\alpha]_D$ + 105°（*c* 1.0，$CHCl_3$）。$IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1}：3131，1664；EI - MS：*m/z* 202 $[M]^+$；HR - EI - MS：*m/z* 202.0740 $[M]^+$，计算值：$C_{11}H_{10}N_2O_2$，202.0742。^1H - NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：2.2 - 2.4（1H，m），2.6 - 2.8（1H，m），3.9 - 4.1（1H，m），4.3 - 4.5（1H，m），4.8（1H，s），5.2（1H，t，*J* = 7.4Hz），7.4 - 7.6（1H，m），7.7 - 7.8（2H，m），8.3（1H，d，*J* = 7.4Hz）[13]。

(*S*) - 鸭嘴花种酮：mp 200 - 201℃；$[\alpha]_D$ - 87.0°（*c* 0.5，$CHCl_3$）。$IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1}：3132，1644；EI - MS：*m/z* 202 $[M]^+$；HR - EI - MS：*m/z* 202.0745 $[M]^+$，计算值：$C_{11}H_{10}N_2O_2$，202.0474。^1H - NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：2.2 - 2.4（1H，m），2.6 - 2.8（1H，m），4.0 - 4.1（1H，m），4.3 - 4.5（1H，m），4.7（1H，s），5.2（1H，t，*J* = 7.2Hz），7.4 - 7.6（1H，m），7.7 - 7.8（2H，m），8.3（1H，d，*J* = 7.4Hz）[13]。

(*S*) - (-) - 鸭嘴花种酮：mp 205 - 207℃（EtOH）；$[\alpha]_D$ - 105.6°（*c* 1.0，$CHCl_3$）。$IR\nu_{max}^{Nujol}cm^{-1}$：3169，1683，1635，1463；EI - MS：*m/z* 202，185，174，146，130，119，102，90，76，63，55。^1H - NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：2.20 - 2.45（1H，m），2.60 - 2.80（1H，m），3.90 - 4.15（1H，m），4.30 - 4.50（1 H，m），5.27（1H，t，*J* = 6.0Hz），7.40 - 7.60（1H，m），7.65 - 7.85（2H，m），8.31（1H，d，*J* = 6.0Hz）；^{13}C - NMR（75MHz，$CDCl_3$）δ：29.4，43.5，72.0，121.1，126.7，126.8，126.9，134.4，148.6，160.1，160.6[14]。

***l* - 鸭嘴花种酮**：mp 200 - 202℃；$[\alpha]_D$ - 57.8°（*c* 0.45，$CHCl_3$）。$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1667，1638；EI - MS：*m/z* 202 $[M]^+$（100），146（95），119（50）；HR - EI - MS：*m/z* 202.0745 $[M]^+$，计算值：$C_{11}H_{10}N_2O_2$，202.0745。^1H - NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：2.32（1H，dddd，*J* = 13.4，8.6，7.4，7.4Hz），2.68（1H，dddd，*J* = 13.2，7.4，7.2，4.6Hz），4.05（1H，dd，*J* = 12.4，7.4，7.4Hz），4.38（1H，ddd，*J* = 12.4，8.6，4.6Hz），5.27（1H，dd，*J* = 7.2，7.2Hz），5.98（1H，br s），7.50（1H，ddd，*J* = 8.0，4.0，4.0Hz），7.26（2H，m），8.31（1H，ddd，*J* = 8.0，1.2，1.0Hz）[15]。

(*R*) - (+) - 3 - 乙酰基鸭嘴花种酮：EI - MS：*m/z* 244 $[M]^+$。^1H - NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：2.2（3H，s），2.2 - 2.4（1H，m），2.6 - 2.8（1H，m），4.1 - 4.4（2H，m），6.0（1H，t，*J* = 5.8Hz），7.4 - 7.6（1 H，m），7.7（2H，m），8.3（1H，d，*J* = 7.9Hz）[13]。

(*S*) - (-) - 3 - 乙酰基鸭嘴花种酮：EI - MS：*m/z* 244 $[M]^+$。^1H - NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：2.2（3H，s），2.2 - 2.4（1H，m），2.6 - 2.9（1H，m），4.1 - 4.4（2H，m），6.0（1H，t，*J* = 5.8Hz），7.4 - 7.6（1 H，m），7.7 - 7.8（2H，s），8.3（1H，d，*J* = 7.9Hz）[13]。

***dl* - 鸭嘴花种酮**：mp 205 - 207℃。$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3423，1686，1630；EI - MS：*m/z* 202（100），146（69），119（45）。^1H - NMR（200MHz，$CDCl_3$，）δ：2.23 - 2.41（1H，m），2.60 - 2.77（2H，m），4.05（1H，dt，*J* = 12.4，7.6Hz），4.38（1H，ddd，*J* = 12.4，8.6，4.4Hz），5.28（1H，t，*J* = 7.2Hz），5.95（1H，br s），7.46 - 7.54（1H，m），7.76（1H，

s), 7.78 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.0Hz); ^{13}C - NMR (50MHz, $CDCl_3$) δ: 29.5, 43.7, 71.9, 121.3, 126.9, 127.0, 127.4, 134.9, 148.8, 161.0, 161.1[13,15]。

天然鸭嘴花种酮 (l - 型): mp 201 - 202℃, $[\alpha]_D$ - 122° (c 1.1, $CHCl_3$); UVλ_{max}^{EtOH}nm ($\log \varepsilon$): 225 (4.43), 276 (3.97), 300 (3.73), 313 (3.66); EI - MS: m/z 203 $[M+1]^+$ (14), 202 $[M]^+$ (100), 174 (4), 147 (13), 146 (69), 130 (11), 119 (42)。^{1}H - NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.02 (1H, ddd, J = 12.3, 7.6, 7.6Hz, H_α - 1), 4.38 (1H, ddd, J = 12.3, 8.8, 4.0Hz, H_β - 1), 2.68 (1H, dddd, J = 13.2, 7.6, 7.6, 4.0Hz, H_α - 2), 2.31 (1H, dddd, J = 13.2, 8.8, 7.61, 7.6Hz, H_β - 2), 5.25 (1H, dd, J = 7.6, 7.6Hz, H_α - 3), 7.75 (1H, m, H - 5), 7.75 (1H, m, H - 6), 7.48 (1H, dt, J = 7.5, 7.2, 2.0Hz, H - 7), 8.28 (1H, d, J = 7.5Hz, H - 8); ^{13}C - NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ: 43.4 t (C - 1), 29.3 t (C - 2), 71.6 d (C - 3), 160.7 s (C - 3a), 148.3 s (C - 4a), 126.4 d (C - 5), 134.4 d (C - 6), 126.9 d (C - 7), 126.5 d (C - 8), 120.8 s (C - 8a), 160.5 s (C - 9)[5,16]。

【附记】

用于治疗过敏症[8]。

参　考　文　献

1. Amin AH, Mehta DR. A bronchodilator alkaloid (vasicinone) from *Adhatoda vasica* Nees. *Nature*, 1959, 184 (Suppl 17): 1317
2. Cambridge GW, Jansen AB, Jarman DA. Bronchodilating action of vasicinone and related compounds. *Nature*, 1962, 196: 1217
3. Gupta OP, Sharma ML, Ghatak BJ, *et al*. Pharmacological investigations of vasicine and vasicinone——the alkaloids of *Adhatoda vasica*. *Indian J. Med. Res.*, 1977, 66 (4): 680 ~ 691
4. Paliwa JK, Dwivedi AK, Singh S, *et al*. Pharmacokinetics and in - situ absorption studies of a new anti - allergic compound 73/602 in rats. *Int. J. Pharm.*, 2000, 197 (1 - 2): 213 ~ 220
5. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. London: Chapman and Hall, 1989: 1113
6. Susag L, Mathenge S, Benn M. The alkaloids of two species of Afrogalega. *Biochem. System. Ecol.*, 2003, 31: 645 ~ 647
7. Joshi BS, Newton MG, Lee DW, *et al*. Reversal of absolute stereochemistry of the pyrrolo [2, 1 - b] quinazoline alkaloids vasicine, vasicinone, vasicinol and vasicinolone. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7 (1): 25 ~ 28
8. Paliwa JK, Dwivedi AK, Singh S, *et al*. Pharmacokinetics and in - situ absorption studies of a new anti - allergic compound 73/602 in rats. *Int. J. Pharm.*, 2000, 197: 213 ~ 220
9. Claeson UP, Malmfors T, Wikman G, *et al*. Adhatoda vasica: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, 72 (1 - 2): 1 ~ 20
10. Devi G, Kapil RS, Popli SP, *et al*. Potential CNS and CVS agents: synthesis based on vasicinone. *Ind. J. Chem*. 14B, 1976: 354 ~ 356
11. Brogden RN, Speight TM, Avery GS, *et al*. Sodium cromoglycate (cromolyn sodium): a review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use. *Drugs*, 1974, 7: 164 ~ 282
12. Arya VP. *Drugs of Future*, 1982, 7: 549
13. Kamal A, Ramana KV, Rao MV, *et al*. Chemoenzymatic synthesis of pyrrolo [2, 1 - *b*] quinazoli - none:

lipase – catalyzed resolution of vasicinone. *J. Org. Chem.*, 2001, 66 (3): 997 ~ 1001
14. Mhaske SB, Argade NP. Concise and efficient synthesis of bioactive natural products pegamine, deoxyvasicinone, and (–) – vasicinone. *J. Org. Chem.*, 2001, 66 (26): 9038 ~ 9040
15. Eguchi S, Suzuki T, Okawa T, *et al*. Synthesis of optically active vasicinone based on intramolecular Aza – Wittig reaction and asymmetric oxidation. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 7316 ~ 7319
16. Joshi BS, Bai Y, Puar MS, *et al*. ^{1}H – and ^{13}C – NMR Assignments for some pyroolo [2, 1b] quinazoline alkaloids of *Adhatoda vasica*. *J. Nat. Prod.*, 1994, 57: 953 ~ 962

第七节 异 喹 啉 类

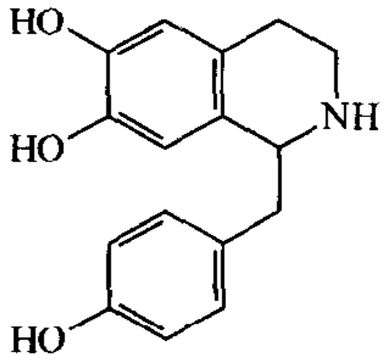
和 乌 胺

【化学名】 (±) – 1,2,3,4 – Tetrahydro – 1 – [(4 – hydroxy – phenyl)methyl] – 6,7 – isoquinolinediol

【英文名】Higenamine

【异名】消旋去甲基乌药碱，买麻藤碱，Gnetine，(±) – Demethyl coclaurine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{17}NO_3$，271

【来源】

1. 日本乌头 *Aconitum japonicum* Thumb. 的根[1]
2. 小叶买麻藤 *Gnetum parvifolium* (Warb.) C. Y. Cheng 的茎[2,3]
3. 莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的果实[4]

【ADME/Tox.】

对家兔通过静脉球、灌胃和静脉灌注给予和乌胺，血浆浓度迅速下降，呈双指数模式，终末半衰期 22min。随着剂量增加，虽然 *AUC* 成比例增加，但尿中排泄的原形药物保持恒定。平均总体清除为 127.7mL·min^{-1}·kg^{-1}，平均滞留时间为 9.28min，稳态分布体积为 1.44L·kg^{-1}，尿中排泄率为 5.48%。静脉灌注后，和乌胺在稳态时与血浆蛋白的结合率为 54.8%，血药浓度 – 时间曲线符合二室开放模型。灌胃给予，吸收迅速，血浆中达峰时间在 10min 以内；血浆药物浓度 – 时间曲线有两个分离的峰，C_{max}、吸收程度和尿液排泄各不相同。由 *AUCs* 和累积尿液排泄率计算得两个分离的峰的绝对生物利用度分别为 21.86%和 2.84%对 20.19%和 5.50%。以原形药物与和乌胺葡萄糖醛酸苷形式从尿液排泄[5]。

给纯种 Beagle 犬按 10mg·kg^{-1}静脉注射和乌胺，血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数为：$t_{2/1\beta}$ =（8.60 ± 0.26）min，V/F =（0.95 ± 0.0038）L·kg^{-1}，AUC_{0-30} =（0.076 ± 0.00027）mg·min^{-1}·L^{-1}，CL =（0.13 ± 0.0058）L·min^{-1}·kg^{-1}[6]。和乌胺在新西兰大耳白兔体内的血药浓度－时间曲线符合二室模型，$t_{1/2}$ = 22.33min。因此，和乌胺在动物体内的药代动力学行为存在种属差异。

【生物活性】

1．对豚鼠离体心脏灌流有使冠脉血流量轻度增加、心率加快及心肌收缩振幅增加的作用；对兔肾及耳可使灌流量略为增加，尤其是后肢灌流量增加较为明显[2,3]。

2．有强心作用，可增加离体蛙心收缩力[7]。

3．可作用于小鼠心肌肾上腺素能β受体（β－AR）。按 0.5mg·kg^{-1}剂量给药，可使正常小鼠心肌 β－AR 轻度上调，与异丙肾上腺素相比，本品能轻度激动 cAMP，使其血浆含量升高，升高的峰值时间在 10min 左右。与异丙肾上腺素合用，既无协同作用，又未见拮抗作用。本品是 β_1 和 β_2 受体激动剂[8,9]。

4．按 1.5mg·kg^{-1}剂量给予麻醉犬，有明显的降压及加快心率的作用；对慢性肾形高血压犬，也有一定的降压作用，而对其心电图无特殊影响。对麻醉犬的血压下降、心率加快均可被心得安消除，表明本品属于β－肾上腺素能受体兴奋药[2]。

5．对平滑肌有松弛作用[10,4,7]。

6．豚鼠肺溢流实验表明，对组织胺、乙酰胆碱及 5－羟色胺等引起的支气管痉挛有拮抗作用。静脉注射 0.1mg·kg^{-1}即显示拮抗组织胺引起的气管痉挛[3]。

【分析方法】

1．HPLC 法测定家兔血浆和尿液中和乌胺浓度[11]

仪器：高效液相色谱仪，电化学检测器。

色谱条件：ODS 柱，流动相为乙腈－0.1%磷酸（9:91），电化学检测器氧化电压为 0.75V。

分析样品处理：含有和乌胺的血浆和尿液样品用酸性氧化铝吸附，然后经酸处理释放出和乌胺，再进行 HPLC 法分析。

系统适用性分析：血浆和尿液中和乌胺检测低限分别为 2.645ng·mL^{-1}和 10.58ng·mL^{-1}，在氧化铝处理后血浆和尿液中的回收率分别约为 77.5%和 84.4%。血浆和尿液中的日内和日间精密度和精确度皆小于 7%。

2．HPLC 法测定和乌胺在犬体内的浓度[6]

仪器：岛津 LC－6A 高效液相色谱仪，CTO－6A 柱温箱，SCL－6B 系统控制器，L－ECD－6A 电化学检测器，Chrom－Station 数据处理系统。

色谱条件：Apollo Phenyl 色谱柱（150mm × 4.6mm I.D.，5μm），Alltima Phenyl 预处理柱，Extract－Clean 氧化铝固相萃取柱。流动相为 0.05mol·L^{-1} NaH_2PO_4（pH 3.0）－MeCN（89:11），经 0.45μm 滤膜过滤。流速为 1.0mL·min^{-1}。

血浆样品的处理：吸取血浆 0.2mL 置于玻璃试管中，加入 Tris 缓冲液 0.5mL，混匀，注入已活化的酸性氧化铝小柱，自然滤过，依次用水（1mL）和 MeOH（1mL）各洗 3 次，

离心，用 0.4mL 0.2mol·L^{-1}高氯酸使和乌胺从氧化铝柱中洗脱。取洗脱液 10μL 进行 HPLC 分析。

工作直线的制作：取空白犬血浆 0.2mL 置于玻璃试管中，精密加入不同浓度的和乌胺标准溶液（500μg·mL^{-1}），使血浆中药物浓度分别为 25.0、50.0、200.0、500.0、1000.0、5000.0、10000.0ng·mL^{-1}，按上项操作，记录峰面积。以和乌胺浓度为横坐标，和乌胺与多巴酚丁胺（内标物质）峰面积比值为纵坐标，求得直线回归方程为 $y = 2.547 \times 10^{-3}x - 0.02156$（$r = 0.9998$），得和乌胺血浆工作直线。最低检测限为 2.55ng·mL^{-1}。

同法处理含药血浆，进行 HPLC 分析。

【化学结构谱学数据】

和乌胺：盐酸盐为白色结晶（H_2O），mp 260～262℃，$[\alpha]_D^{20} = 0°$（$c = 0.5$，MeOH）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，3250，2950，1595，1515，1450，1400，1380，1300，1230，1195，1160，1120，880，860，840，800；UVλ_{max}^{MeOH}nm（ε）：227（17000）；286（5300）；MS：*m/z* 271（0.01），164（100），149（60），119（15），109（40），91（60）。^{1}H－NMR（D_2O）δ：7.16，6.85（A_2B_2），6.74（1H，s），6.68（1H，s），2.70，3.60（6H，m）[7]；^{1}H－NMR（60MHz，DMSO－d_6）δ：9.4－8.8（7H，m，OH×3，$[=NH_2]^+ \times 2$），7.13（2H，d），6.75（2H，d），6.60（1H，s），6.52（1H，s），4.45（1H，m），3.40－2.70（6H，m）[12]。

【附记】

可用于增加心率以治疗窦房结综合征和减轻房室传导阻滞。用于松弛主动脉的张力[13]。

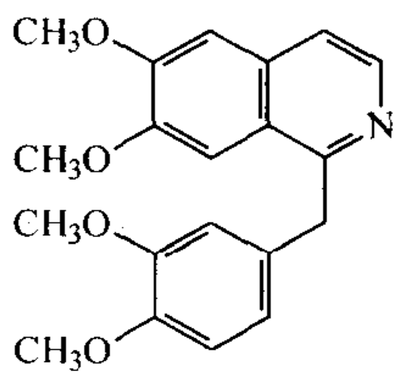
参 考 文 献

1. Kosuge T，Yokota M，Nagasawa M. Studies on cardiac principle in aconite roots. I. Isolation and structural determination of higenamine. *Yakugaku Zasshi*，1978，98：1370～1371
2. Kosuge T，Yokota M. Studies on cardiac priciples of aconite root. *Chem. Pharm. Bull.*，1976，24（1）：176～178
3. 小菅，横田. 附子の强心成分はhigenamine. 汉方医药（日），1974，（11）：21
4. Masaki N，Lizuka H，Yokota M，*et al*. Crystal structure of higenamine［1，2，3，4－tetrahydro－1－（4－hydroxy－benzyl）isoquinoline－6，7－diol］hydrobromide. *J. Chem. Soc. Perkin I*，1977，717～719
5. Lo CF，Chen CM. Pharmacokinetics of higenamine in rabbits. *Biopharm. Drug Dispos.*，1996，17（9）：791～803
6. 郑英丽，张正，陈宝玲，等. 去甲乌药碱在犬体内的药动学研究. 中国药学杂志，2004，39（11）：848～850
7. 叶聚荣，林大杰，郑幼兰，等. 买麻藤及其有效成分去甲乌药碱对心血管药理作用的研究. 福建医药杂志 1980，2（3）：30～34
8. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：375
9. 向荣等，去甲乌药碱的药理作用与心脏 β－AR 关系的初步研究. 中国药理学通报，1995，11（2）：113～116
10. Koshiyama H，Ohkuma H，Kawaguchi H，*et al*. Isolation of 1－（p－hydroxybenzyl）－6，7－dihydroxy－1,2,3,4－tetrahydroisoquinoline（demethylcoclaurine），an active alkaloid from *Nelumbo nucifera*. *Chem.*

Pharm. Bull., 1970, 18 (12): 2564 ~ 2568
11. Lo CF, Chen CM. Determination of higenamine in plasma and urine by high – performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.*, 1994, 655 (1): 33 ~ 39
12. 湖南医药工作研究所 305 组. 附子的强心有效成分消旋去甲乌药碱的合成及药理作用研究（简报）. 中草药通讯, 1977 (2): 12
13. Wong KK, Lo CF, Chen CM. Endothelium – dependent higenamine – induced aortic relaxation in isolated rat aorta. *Planta Med.*, 1997, 63 (2): 130 ~ 132

罂　粟　碱

【化学名】1 – [(3, 4 – Dimethoxyphenyl)methyl] – 6, 7 – dimethoxy – isoquinoline
【英文名】Papaverine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{21}NO_4$, 339

【来源】

1. 罂粟 *Papaver somniferum* L. 的果汁[1]
2. 白花罂粟 *P. album* Mull. 的未成熟蒴果
3. 金线吊乌龟 *Stephania cepharantha* Hayata 的根[2]

【ADME/Tox.】

1. 微生物转化

曲霉 *Aspergillus alliaceus* 转化罂粟碱产生罂粟碱在哺乳动物的代谢产物 6 – 去甲基罂粟碱（6 – desmethylpapaverine）；长刺椹头霉（*Cunninghamella echinulata*）转化罂粟碱产生罂粟碱在哺乳动物体内的主要代谢产物 4′ – 去甲基罂粟碱（4′ – desmethylpapaverine）[3]。

2. 代谢

苯巴比妥诱导的大鼠肝脏微粒体转化罂粟碱产生 4′ – 去甲基罂粟碱（4′ – desmethylpapaverine）、6 – 去甲基罂粟碱（6 – desmethylpapaverine）和 7 – 去甲基罂粟碱（7 – desmethylpapaverine），7 – 去甲基罂粟碱是主要代谢产物。豚鼠肝脏微粒体转化罂粟碱产生近等量的 4′ – 去甲基罂粟碱和 6 – 去甲基罂粟碱[3]。

给予罂粟碱的大鼠胆汁经葡萄糖醛酸苷酶和硫酸酯酶处理，得到罂粟碱的四个代谢产物，分别鉴定为：4′ – 去甲基罂粟碱、6 – 去甲基罂粟碱、7 – 去甲基罂粟碱和 4′,6 – 二去甲基罂粟碱（4′,6 – desmethylpapaverine）[4]。1 – （3′ – 甲氧基 – 4′ – 羟基卞基） – 6,7 – 二甲氧基异喹啉［1 – （3′ – methoxy – 4′ – hydroxybenzyl） – 6, 7 – dimethoxyisoquinoline］也是罂粟碱的主要代谢产物之一[5]。

3. 排泄

人口服罂粟碱，50%的代谢产物是在服药后 48 h 尿液中排泄的，主要代谢产物是 6 - 去甲基罂粟碱（6 - desmethylpapaverine）。代谢产物几乎皆是以共价结合物的形式排泄的[6]。

静脉注射 [^{3}H] - 罂粟碱，放射性产物在大鼠、豚鼠、兔、猫和犬的尿液和胆汁分泌周期为 6h。大鼠、猫和犬主要通过胆汁排泄代谢产物、迅速，而兔和豚鼠主要经过尿液排泄代谢产物。在大鼠、豚鼠、兔、猫和犬尿液和胆汁中排泄的代谢产物主要是单酚化合物的葡萄糖醛酸苷代谢产物或硫酸酯代谢产物。不同种动物排泄样式上仅在量上有差别[7]。

4. 药代动力学

给兔、大鼠、豚鼠、猫和犬静脉注射罂粟碱后，在血液和血浆中的浓度下降，半衰期分别接近 12、15、22、60、60min。代谢产物从血浆中的清除速率慢于原形化合物。与上述所有动物血浆结合率高于 90%[7]。

5. 毒性

毒性小，大鼠口服 LD_{50}为 750mg·kg^{-1}[8]，小鼠口服 LD_{50}为 528mg·kg^{-1}，小鼠静脉注射 LD_{50}为 46.3mg·kg^{-1}[9]。

【生物活性】

1. 心血管作用

对犬有长时间舒张冠状血管及增加冠脉流量的作用。能松弛各种平滑肌，尤其是大动脉平滑肌（包括冠状动脉、脑动脉、外周动脉及肺动脉），当存在痉挛时，松弛作用更加显著[8]。可抑制心肌兴奋及抗心率失常作用[9]。还有降压作用[10]和收缩子宫的作用[11]。

2. 利胆作用

有明显的利胆作用，能增加胆汁的分泌量和胆红素胆炎等的含量[12]。

3. 抗癌

有抑制神经细胞瘤生长的作用，在 25μg·mL^{-1}浓度可使瘤细胞增生停止，经治疗的细胞致瘤性减小，接种于小鼠使存活时间延长[13]。

4. 有抑制血小板聚集作用。

【分析方法】

发展了玻璃毛细管柱、火焰离子检测器或充填柱、质谱检测器分析血液样品中罂粟碱。两种方法检测范围为 2 ~ 500ng·mL^{-1}[14]。

【化学结构谱学数据】

罂粟碱： 斜方棱柱结晶（乙醇 - 乙醚），针状结晶（氯仿 - 石油醚），mp 147℃。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3020 等；UVλ_{max}^{EtOH} nm（ε）：327（5012），314（3981），280（7943），238（63096）；MS：*m/z* 340（M + 1，21），339 [M$^+$]（96），338（90），325（24），324（100），308（21），293（12），280（8）[1]。盐酸盐（三氯乙酸）^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：4.0，4.0，4.3，5.0，7.7，7.9，8.1 ~ 8.5[15]；^{13}C - NMR（$CDCl_3$）δ：157.4（C - 1），140.6（C - 2），118.3（C - 4），133.0（C - 4a），104.9（C - 5），152.0（C - 6），149.7（C - 7），103.8（C - 8），122.5（C - 8a），42.0（C - a），131.9（C - 1′），111.5（C - 2′），148.6（C - 3′），

147.0（C－4′），110.5（C－5′），120.1（C－6′），55.5（OMe）[16]。

【附记】

1．临床用于心绞痛、心肌梗死、肠绞痛、动脉栓塞性疼痛、脑栓塞、脑血管意外、心脏期前收缩、室性心动过速及断指再植等。

2．经典的非特异性血管扩张剂是脑动脉瘤术后的常规用药。脑血管痉挛（CVS）是影响脑动脉瘤患者术后预后的主要因素之一。经研究罂粟碱局部灌洗较肌内注射能更有效防治脑动脉瘤术后血管痉挛[17]。

3．能有效改善大鼠肝热缺血再灌注期的微循环障碍，减轻肝组织再灌注损伤；活体再灌注期经门静脉途经给药对改善肝微循环效果确切、可行[18]。

参　考　文　献

1．江苏新医学院编．中药大辞典．上海：上海科学技术出版社，1977：1640

2．Hasegawa S．Tanaka N．Effects of alkaloids on the produltion of plasma cells and of ribonucleic acid．*J．Exptl．Med．*，1952，22：77～85

3．Rosazza JP，Kammer M，Youel L．Microbial models of mammalian metabolism *O*－demethylations of papaverine．*Xenobiotica*，1977，7（3）：133～143

4．Belpaire FM，Bogaert MG，Rosseel MT，*et al*．Metabolism of papaverine．I．Identification of metabolites in rat bile．*Xenobiotica*，1975，5（7）：413～420

5．Axelrod J．Inscoe JK．1－（3′－methoxy－4′－hydroxybenzyl）－6，7－dimethoxyisoquinoline，a major metabolite of papaverine．*Experientia*，1957，13（8）：319～320

6．Belpaire FM，Rosseel MT，Bogaert MG．Metabolism of papaverine IV．Urinary elimination of papaverine metabolites in man．*Xenobiotica*，1978，8（5）：297～300

7．Belpaire FM，Bogaert MG．Metabolism of papaverine．II．Species differences．*Xenobiotica*，1975，5（7）：421～429

8．江纪武．合成盐酸罂粟碱鉴定会报道．中草药，1981，12（3）：46

9．Yasuko M，Shiraishi N，Utsumi K．Inhibition by bis（coclaurine）alkaloids of platelet aggregatior．*Igaku no Ayumi*，1981，117（13）：1083～1086

10．Mosker KH，Exner K．Point of affack and mode of action of β－mimetics in comparison with calcium antagonists．Fenoterol（Partusisten）Behandl Geburtshilfe Perinatol．，Symp．，2nd 1977：2～15．Edited by：Tung Hugo，Friedrich E，Thieme Stuttgart Ger．

11．Reynier M，Lagrange E，Haring J．Effect of fumaria extract protopine and papaverine on the biliary secletion of the hypocholerectic rat．*Trau．Soc．Pharm．Montpellier*，1977，37（2）：73～84

12．Lazo JS，Ruddon RW．Neurtic extension and malignancy of neuroblastoma cells after treatment with prostaglandin E1 and papaverine．*J．Natl．Cancer Inst．*，1977，59（1）：137～143

13．Martha Windholz．Ed．*The Merck Index*，10ed．，Merck & CO．Inc．，New Jersey，1983：6880

14．de Graeve J，Cantfort JV，Gielen J．Determination of papaverine in blood samples by gas－liquid chromatography and mass fragmentography．*J．Chromatogr．*，1977，133（1）：153～160

15．Graselli JG，Ritchey WM．*Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*．2ed．，Cleveland：CRC Press，1975：99

16．Marsaioli，AJ，Ruveda EA，Reis FAM．^{13}C－NMR spectral analysis of some isoquinoline alkaloids．*Phytochemistry*，1978，17：1655～1658

17. 王君，周敬安，刘策，等. 罂粟碱对于防治脑动脉瘤术后脑血管痉挛的临床研究. 解放军医学杂志，2002，27（12）：1109～1110
18. 吕振海，顾万清，尚培中. 罂粟碱对大鼠肝热缺血再灌注期微循环影响的活体观察. 中国微循环，2000，10（6）：271～275

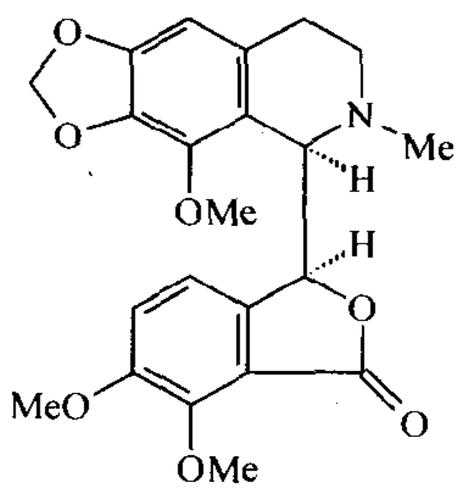
那 可 丁

【化学名】6，7－Dimethoxy－3－（5，6，7，8－tetrahydro－4－methyl－1，3－dioxolo［4.5－g］isoquinolin－5－yl）－1（3H）－Isobenzofuranone，［*S*－（*R**，*S**）］

【英文名】Narcotine

【异名】Noscapine，Narcosine，Opian

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{12}H_{23}NO_7$，413

【来源】

1. 甜橙 *Citrus sinensis*（L.）Osbeck 的果实[1]
2. 罂粟科植物罂粟 *Papaver somniferum* L. 的果实液汁[2]
3. 丽春花 *P. rhoeas* L. 的种皮[1]
4. 异型叶萝芙木 *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult. 的根[3]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

将那可丁给予兔、大鼠和人，在尿液中检出 *O*－去甲基化代谢产物罂粟内酯（meconine）、可他宁（cotarnine）和氢化可他宁（hydrocotamine），其中，罂粟内酯为主要代谢产物[4]。在尿液中亦检出 7－羟基－6－甲氧基酞内酯（7－hydroxy－6－methoxyphthalide，MA－1）和 6－羟基－7－甲氧基酞内酯（6－hydroxy－7－methoxyphthalide，MA－2）[5]。在兔尿液中，亦检出代谢产物 1－α－甲基－8－甲氧基－6，7－二羟基－1－（6，7－二甲氧基－3－酞内酯基）－1，2，3，4－四氢异喹啉［1－alpha－methyl－8－methoxy－6，7－dihydroxy－1－（6，7－dimethoxy－3－phthalidyl）－1，2，3，4－tetrahydroisoq uinoline］共价结合物，占给予剂量的 4.6%[5]。

2. 排泄

罂粟内酯、可他宁和氢化可他宁在累积 24h 的兔、大鼠和人尿液中的排泄率分别为给予剂量的 3%、8%和 2%。偶见在一女性受试者排泄率达到 22%。在大鼠，可他宁与罂粟

内酯在尿液中的排泄率几乎相同，但在兔和人尿液中的排泄率稍少。氢化可他宁和原形药物的排泄率少于给予剂量的1%[4]。游离形和共价结合形6－羟基－7－甲氧基酞内酯在累积24h尿液中的排泄占给予剂量率，大鼠为8.5%；兔为1.7%；人为6.0%～10.3%，偶见一女性受试者在整个研究周期内的排泄率达到52.5%。在兔、大鼠和人，共价结合形6－羟基－7－甲氧基酞内酯的量是游离形的10倍。但在兔、大鼠和人尿液中，7－羟基－6－甲氧基酞内酯的分泌量很少[5]。

1－α－甲基－8－甲氧基－6，7－二羟基－1－（6，7－二甲氧基－3－酞内酯基）－1，2，3，4－四氢异喹啉［1－alpha－methyl－8－methoxy－6，7－dihydroxy－1－（6，7－dimethoxy－3－phthalidyl）－1，2，3，4－tetrahydroisoq uinoline］共价结合物在人尿液中的排泄率是给予剂量的0.6%～5.2%，但在大鼠尿液中没有检测到。游离形和共价结合形的罂粟内酯、可他宁和氢化可他宁在大鼠、兔和人给药后24h尿液中的总排泄率分别为0.2%、4.0%和0.1%～1.5%[5]。

早餐后按100mg或150mg单一剂量给予哺乳期女性口服那可丁，给药后24h内仅有少量药物分泌进入乳汁，乳汁/血清中的比率为0.29（0.15～0.88）。母亲50mg t.i.d.那可丁，吸奶孩子相当于服用0.8（0.4～1.9）$\mu g \cdot kg^{-1}$[6]。

3．毒性和/或不良反应

给小鼠静脉注射那可丁（溶于稀盐酸）的LD_{50}为83mg·kg^{-1}。人口服后偶有恶心反应，大剂量可引起支气管痉挛。

【生物活性】

那可丁有与可待因等同的镇咳作用，但无中枢抑制现象，也无成瘾性。

【分析方法】

偶联柱定量分析脱蛋白血浆样品中的那可丁及其代谢产物那可托林（narcotoline）和可他宁（cotarnine）[7]

样品处理和分析：将含有原形药物和代谢产物的脱蛋白血浆样品上短极性预柱（—CN），用含有低浓度乙腈的酸性流动相洗脱，分别得到原形药物和代谢产物。将代谢产物组分上C_{18}柱，用含有相反离子和辅离子的酸性缓冲液（含高浓度乙腈）的流动相洗脱。紫外检测波长为310nm，那可丁、可他宁和那可托林的定量限分别为9ng·mL^{-1}、13ng·mL^{-1}和20ng·mL^{-1}。日内精确度（*RSD*）小于6%，绝对回收率在82%以上。

【化学结构谱学数据】

那可丁：针状结晶（EtOH），mp176℃，$[\alpha]_D$－198°（$CHCl_3$）。UVλ_{max}^{MeOH}nm（log ε）：309（4898），291（3981）[8]；EI－MS *m/z*：222（5），221（11），220（100），219（4），205（15）[8]。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$）δ：4.41（1H，d，*J*＝4.0Hz，H－1），6.31（1H，s，H－5），5.59（1H，d，*J*＝4.0Hz，H－1′），6.96（1H，d，H－6′），6.09（1H，d，H－7′），2.55（3H，s，－*N*－Me），5.94（2H，C－6，7－OCH_2O），3.86（3H，s，C_8－OMe），4.09（$C_{4'}$－OMe），4.03（$C_{5'}$－OMe）[9]；^{13}C－NMR：60.9（C－1），50.1（C－3），28.1（C－4），132.2（C－4a），102.4（C－5），148.5（C－6），134.1（C－7），141.3（C－8），117.2（C－8a），81.9（C－1′），168.2（C－3′），120.3（C－3′a），147.8（C－4′），152.3（C－5′），118.4（C－6′），117.8（C－7′），140.6（C－7′a），46.3（*N*－Me），100.8

(C-6, 7-OCH_2O), 62.2 ($C_{4'}$-OMe), 55.9 ($C_{5'}$-OMe), 59.4 (C_8-OMe)[10]。

【附记】

临床可作为镇咳药代替可待因。

参 考 文 献

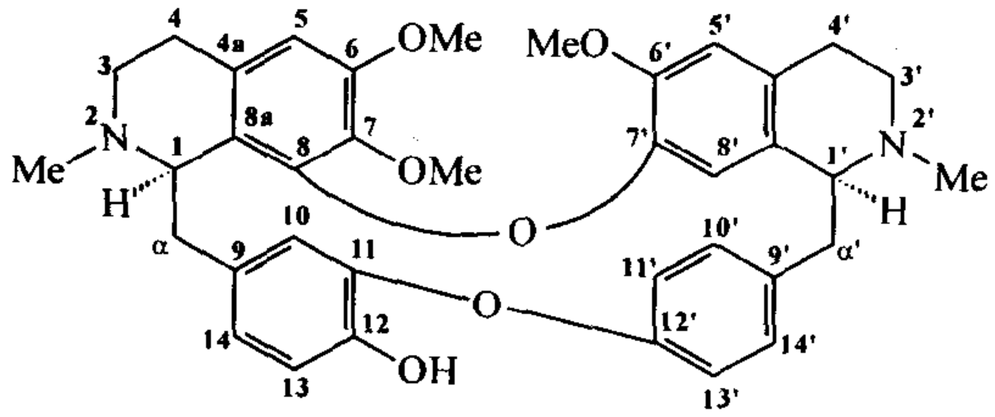
1. 孙文基，绳金房. 天然活性成分简明手册. 北京：中国医药科技出版社，1998：403
2. 《全国中草药汇编》编写组编. 全国中草药汇编（第二版，上册）. 北京：人民卫生出版社，1996：477
3. Djerassi C, Gorman M, Nussbaum AL, *et al*. Alkaloid studies. Ⅱ. Isolation of reserpine and narcotine from *Rauwolfia heterophylla* Roem. and Schult.. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75 (21): 5446~5447
4. Tsunoda N, Yoshimura H. Metabolic fate of noscapine. Ⅱ. Isolation and identification of novel metabolites produced by C-C bond cleavage. *Xenobiotica*, 1979, 9 (3): 181~187
5. Tsunoda N, Yoshimura H. Metabolic fate of noscapine. Ⅲ. Further studies on identification and determination of the metabolites. *Xenobiotica*, 1981, 11 (1): 23~32
6. Olsson B, Bolme P, Dahlstrom B, *et al*. Excretion of noscapine in human breast milk. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1986, 30 (2): 213~215
7. Johansson M, Tufvesson Alm A, Forsmo-Bruce H, *et al*. Determination of noscapine and its metabolites in plasma by coupled-column liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 1988, 459: 301~311
8. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: 503
9. Blasko G, Gula DJ, Shamma M. The phthalideisoquinoline alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1982, 45 (2): 15~122
10. Rodrigo RGA. The alkaloids, chemistry and physiology. London: Academic press, 1981: 248

小 檗 胺

【化学名】6,6′, 7-Trimethoxy-2, 2′-dimethylberbaman-12-ol

【英文名】Berbamine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{37}H_{40}N_2O_6$, 608

【来源】

1. 锥花小檗 *Berberis aggregata* Schneider[1]
2. 细脉小檗 *B. dictyoneura* Schneid 的茎皮[1]

3．大黄檗 *B．francisci – ferdinandi* Schneid 的茎皮[1]

4．*B．heterobotrys*[2]

5．伊犁小檗 *B．iliensis* M．Pop.[3]

6．陕甘小檗 *B．pseudothunbergi* P．Y．Li.[1]

7．刺叶小檗 *B．sibirica* Pall.[4]

8．日本小檗 *B．thunbergii* DC．的木材[5]

9．欧洲小檗 *B．vulgaris* L.[6]

10．毛叶轮环藤 *Cyclea barbata*（Wall.）Miers 的根[7]

11．*Dehaasia triandra* Merr．的木材和叶[8,9]

12．日本十大功劳 *Mahonia japonica*（Thunb.）DC．的果实[10]

13．细叶十大功劳 *M．fortunei*（Lindl.）Fedde 的树干[11]

14．金钱吊乌龟 *Stephania cepharantha* Hayata 的根[12-15]

【ADME/Tox.】[16]

1．分布

给小鼠静脉注射盐酸小檗胺（0.3mCi·kg^{-1}），给药后 2 h 内各组织中分布量很高；给药后 6h，在肾、肺、肠、心和脑中逐渐下降，但脾和肝中仍较高。静脉注射以肝和脾中最高，脑中最低。

2．排泄

给药后 1～12h，从尿液和粪便中排泄最多，分别占尿总排出量的 87%和总粪便排出量的 59%；给药后 96h 排出量分别占给予剂量的 58%和 23%，计 81%。尿液中排出量高于粪便中排出量。

3．药代动力学

给小鼠静脉注射^{3}H－盐酸小檗胺 0.3μCi·kg^{-1}后，血中药物浓度－时间曲线符合二室模型，$t_{1/2\alpha}=0.36$h，$t_{1/2\beta}=57.19$h，$K_{12}=1.54\cdot h^{-1}$，$K_{21}=0.33h^{-1}$，$K_{10}=0.07h^{-1}$，$V_c=0.88L\cdot kg^{-1}$，$V_d=5.14L\cdot kg^{-1}$，$AUC=1875\times10^4$ dpm·mL^{-1}·h^{-1}。提示小檗胺向周围组织的转运速度快，体内分布广泛，在体内消除缓慢。

4．毒性和/或不良反应

急性毒性较低，小鼠灌胃给药的 LD_{50}为（1.7±0.12）g·kg^{-1}，对胃有一定的损伤[17]。

【生物活性】

1．抗炎、免疫与镇痛作用。

小檗胺有明显的抗炎作用。灌胃给药和局部给药对 5－羟色胺诱导的大鼠后足肿胀有较强的抑制作用，并呈剂量效应[17]。灌胃给药对醋酸诱导的血管透性增加也有抑制作用。对延迟性过敏反应有抑制作用[18]，对小鼠药物性免疫损伤有调节作用[19,20]；还有镇痛活性[17]。

2．抗癌作用

小檗胺对大鼠 W_{25}癌有显著的抑制作用，通过诱导白血病 HL－60 细胞凋亡而抑制 HL－60 细胞的增生[21]。

3. 对血小板的影响

对胶原诱导的人血小板聚集有抑制作用；对溶血、卵磷脂诱导的红细胞的 K^+ 渗散有抑制作用[22]。对凝血酶诱导的家兔血小板花生四烯酸的释放也有抑制作用，能减少 GTP［鸟苷 -5′-*O*-（3-巯基三磷酸酯）］结合蛋白介导的胞液磷脂酶 A_2[23]。

4. 对离子通道的影响

小檗胺对 ROCC 激活后的外钙内流有明显的抑制作用，对内钙释放没有影响。其作用与维拉帕米相似[24]。对 Na^+，K^+ - ATPase 有抑制活性[25]。

5. 降压作用

有降压作用，其强度与汉防己甲素相同[26]。

6. 其他作用

小檗胺可以减轻氧自由基的损害作用，减轻细胞内钙超载，对缺血肾组织有一定保护作用[27]。对大鼠实验性矽肺的进展有一定的抑制作用，其效果与汉防己甲素相仿。有良好的抗结核菌作用[28,29]。

【分析方法】

HPLC 法测定盐酸小檗胺在大鼠体内的血药浓度[30]

仪器：岛津 LC-6A 高效液相色谱仪，岛津 SPD-6AV 紫外检测器。

色谱条件：CLC-ODS 色谱柱（150mm×6mm I.D.），流动相为乙腈-水（28:72），用 2mol·L^{-1}硫酸调 pH=1.5。检测波长为 282nm，流速为 1.0mL·min^{-1}，柱温为 30℃。盐酸小檗胺为对照品。

分析样品制备和处理：取血浆样品 0.5mL，加入乙腈 0.75mL，旋涡混合 1.0min，静置 1.0min，在 12000rpm 离心 10min，取上清进行 HPLC 分析，外标法计算含量。

血样采集：于给药后在规定时间内取血，肝素抗凝，离心，取血浆，待分析。

工作直线的制作：用空白血浆配制系列浓度的小檗胺对照平溶液，使其浓度为 0.75、1.5、3.0、6.0、9.0、12.0、15.0μg·mL^{-1}，样品经预处理后进行 HPLC 分析，以小檗胺的峰面积（y）为横坐标，浓度为纵坐标（x），绘制工作曲线。

系统适用性分析：小檗胺在 0.75～15μg·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好，血浆中盐酸小檗胺的最低检出限为 10 ng，平均回收率为 98.6%，回归方程为 $y = 2.508 \times 10^{-4}x - 0.216$（$r = 0.997$）。

【化学结构谱学数据】

小檗胺：mp 197～210℃（石油醚）；$[\alpha]_D^{20}$ +114.6°（氯仿）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3570（OH）；UVλ_{max}^{EtOH} nm（ε）：380（79）[31]；EI-MS *m/z*：608 $[M]^+$（79），607（50），485（2），417（7），395（68），381（34），198（100）[12]。^{1}H-NMR（$CHCl_3$）δ：3.82（3H，s，C_6-OCH_3），3.65（3H，s，$C_{6'}$-OCH_3），3.15（3H，s，C_7-OCH_3），7.10（2H，环上 CH_2），2.65（3H，s，2′-*N*-CH_3），2.25（3H，s，2-*N*-CH_3）[32]；^{13}C-NMR（25.2MHz，$CDCl_3$）δ：62.0（C-1），42.6（*N*-Me），44.7（C-3），23.9（C-4），129.0（C-4a），105.4（C-5），151.7（C-6），55.7（C_6-OMe），136.8（C-7），60.3（C_7-OMe），147.7（C-8），120.1（C-8a），37.5（C-α），134.0（C-9），115.3（C-10），143.8（C-11），147.3（C-12），114.6（C-13），123.5（C-14），63.4（C-1′），42.0（*N*′-Me），45.2

(C-3′), 24.8 (C-4′), 127.9 (C-4′a), 111.1 (C-5′), 149.9 (C-6′), 55.7 ($C_{6'}$-OMe), 143.4 (C-7′), 119.7 (C-8′), 126.3 (C-8′a), 38.2 (C-α′), 134.6 (C-9′), 130.0 (C-10′), 121.2 (C-11′), 153.9 (C-12′), 121.4 (C-13′), 132.0 (C-14′)[33]。

【附记】

有升白细胞作用。对由于放、化疗引起的恶性肿瘤患者白细胞减少及慢性苯中毒等原因所致白细胞减少症有肯定疗效[19,34]。

参 考 文 献

1. 马志刚，王勤，刘铭佩. 甘肃产小檗属植物茎皮的生药学研究. 中草药，1992，23：539~541
2. Karimov A, Levkovich MG, Abdullaev ND, *et al*. Berberis alkaloids XXXII. berberal - a new alkaloid from *Berberis heterobotrys*. *Chem. Nat. Compounds*, 1993, 29: 774~777
3. Karimov A, Shakirov R. Berberis alkaloids XX. investigation of the alkaloids of *Berberis iliensis*. *Chem. Nat. Compounds*, 1993, 29: 69~70
4. Karimov A, Levkovich MG, Abdullaev ND, *et al*. Berberis alkaloids XXIX. an investigation of the alkaloids of *Berberis sibirica*. *Chem. Nat. Compounds*, 1993, 29: 361~364
5. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：244~245
6. Yusupov MM, Karimov A, Lutfullin KL. Alkaloids of *Berberis vulgaris* Ⅻ. *Chem. Nat. Compounds*, 1990, 269: 105~106
7. Guinaudeau H, Lin LZ, Ruangrungsi N, *et al*. Bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Cyclea barbata*. *J. Nat. Prod.*, 1993, 56: 1989~1992
8. Sun SW, Lee SS, Wu AC, *et al*. Determination of bisbenzylisoquinoline alkaloids by high - performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 1998, 799: 337~342
9. Sun SW, Wu AC. Optimization of the capillary electrophoretic separation of bisbenzylisoquinoline alkaloids by an overlapping resolution mapping scheme. *J. Chromatogr. A*, 1998, 814: 223~231
10. Tomita M, Inubushi Y, Mizoguchi N. Alkaloids of berberidaceous plants V. alkaloids of *Mahonia Japonica*. *Pharm. Bull.*, 1953, (1): 53~54
11. Tomita M, Abe T. Studies on the alkaloids of berberidaceous plants IV. alkaloids of *Mahonia fortunei* Fedde. *Yakugaku Zasshi*, 1952, 72: 773
12. Akasv M, Itokawa H, Fujita M. Biscoclaurine alkaloids in callus tissues of *Stephania cepharantha*. *Phytochemistry*, 1976, 15 (4): 471~473
13. Kashiwaba N, Morooka S, Kimura M, *et al*. Two new morphinane alkaloids from *Stephania cepharantha* hayata *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, 42: 2452~2454
14. Kinoshita K, Morikawa K, Fujita M, *et al*. Inhibitory effects of plant secondary metabolites on cytotoxic activity of polymorphonuclear leucocytes. *Planta Med.*, 1992, 58: 137~145
15. Deng JZ, Zhao SX, Miao ZC. A morphinane alkaloid from roots of stephania cepharantha. *Phytochemistry*, 1992, 31: 1448~1450
16. 杨帆，金少宇，李亦秀，等. 盐酸小檗胺在小鼠体内的药代动力学. 中国药理学通报，1988，4(5)：305~307
17. Kupeli E, Kosar M, Yesilada E, *et al*. A comparative study on the anti - inflammatory, antinoci - ceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish Berberis species. *Life Sciences*, 2002, 72:

645 ~ 657

18. Luo CN, Lin X, Li WK, *et al*. Effect of berbamine on T – cell mediated immunity and the prevention of rejection on skin transplants in mice. *J. Ethnopharmacol*., 1998, 59: 211 ~ 215
19. 刘昌孝，刘国声，肖培根. 国内小檗胺研究的进展. 中草药，1983，14（1）：45 ~ 48
20. 杨科，赵晓林，肖培根，等. 小檗胺的升白细胞作用与临床疗效观察. 药学通报，1982，17（4）：21 ~ 23
21. Dong Y, Yang MMP, Kwan CY. *In vitro* inhibition of proliferation of HL – 60 cells by tetrandrine and coriolus versicolor peptide derived from Chinese medicinal herbs. *Life Sciences*, 1997, 60 (8): 135 ~ 140
22. Morimoto Y, Shiraishi N, Utsumi K, *et al*. Inhibition by bisbenzylisoquinoline (coclaurine) alkaloids of platelet aggregation. *Igaku No Ayumi*, 1981, 117 (13): 1083 ~ 1086
23. Akiba S, Nagatomo R, Ishimoto T, *et al*. Effect of berbamine on cytosolic phospholipase A 2 activation in rabbit platelets. *Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Sec.*, 1995, 291: 343 ~ 350
24. 赵艳玲，李柏岩，乔国芬，等. 小檗胺对 ROCC 介导的血管平滑肌细胞内游离钙的影响. 中国药理学通报，2000，16（4）：450 ~ 452
25. Satoh K, Nagai F, Ono M, *et al*. Inhibition of Na^+, K^+ – ATPase by the extract of Stephania cephararantha Hayata and bisbenzylisoquinoline alkaloid cycleanine, a major constituent. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66: 379 ~ 385
26. Naidovich LP, Trutneva EA, Tolkachev ON, *et al*. Chemical composition of indigenous species of the berberidaceae family. Interrelation of chemical structure and pharmacological activity. *Farmatsiya*, 1976, 25 (4): 33 ~ 38
27. 邸波，吴红赤，王杰，等. 小檗胺对大鼠肾缺血再灌注损伤保护作用的研究. 哈尔滨医科大学学报，1999，33（3）：189 ~ 191
28. 中国医学科学院劳动卫生研究所劳动卫生室. 小檗胺治疗大鼠实验性矽肺疗效观察. 医学研究通讯，1977，10：38 ~ 40
29. Tolkachev ON, Vichkanova SA, Makarova LV. Relation of the tuberculostatic activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids to their structure. *Farmatsiya*, 1978, 27 (2): 23 ~ 26
30. 李宝馨，高云瑞，李文汉. RP – HPLC 法测定盐酸小檗胺在大鼠体内的血药浓度. 哈尔滨医科大学学报，1995，29（3）：201 ~ 203
31. Jeanette MS, Grasselli G. *Atlas of spectral data and physical constants for organic compounds*. Ⅱ. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: 524
32. Yamaguchi K. *Spectral Data Natural Products*. *I*. 1970: 559
33. Koike L, Marsaioli AJ, Ruveda EA, *et al*. Stereochemical aspects and ^{13}C NMR spectroscopy of the berbamine class of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *Tetrahedron Lett*., 1979, (39): 3765 ~ 3768
34. 刘昌孝，刘国声. 升白细胞药小檗胺鉴定会在北京召开. 中草药，1981，12（8）：33

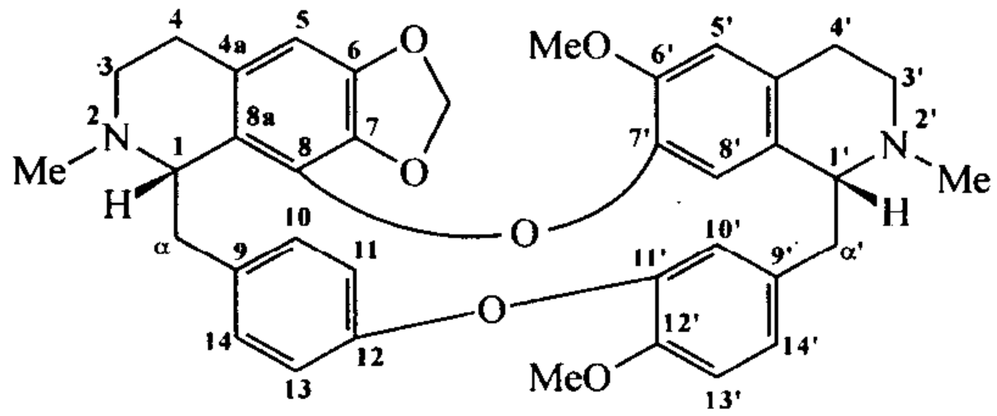
千 金 藤 素

【化学名】6′,12′ – Dimethoxy – 2,2′ – dimethyl – 6,7 – ［methylenebis（oxy）］ – oxyacanthan

【英文名】Cepharanthine

【异名】金钱吊乌龟碱，头花千金藤碱，豆花藤碱，西法安生，Cepharanthium

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{37}H_{38}N_2O_6$，606

【来源】

1．头花千金藤 *Stephania cepharantha* Hayata 的根[1]

2．地不容 *Stephania lour*[2]

3．佐佐木千金藤 *S．sasakii* Hayata 的块茎[3]

【ADME/Tox.】[3,4]

1．吸收

给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量灌胃给予千金藤素，给药后 5min 在肠和胃即可检出千金藤素，给药后 1 h 达峰值，然后迅速下降。给药后第 4 天在肠未检出千金藤素，但在胃中仍能检测到微量的千金藤素，提示灌胃给药进入体内后主要由肠道吸收，胃次之[4]。

2．分布

给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量灌胃给予千金藤素，给药后 30min 在肺、脾、血清中即可检测到千金藤素；给药后 60min 在各脏器皆可检测到千金藤素；给药后 3 h 在脑和肝中含量最高，其次为心、肺、肾、脾和血清；给药后 5 h 在脑中一直具有较高水平，脾、肝、肺次之。肺中在给药后 24～48h 的含量超过脑、肝、脾的最高检出值，提示肺是千金藤素在大鼠体内的重要靶器官之一。在给药后第 4 天，脾和肝中仍保持较高水平的千金藤素[4]。

按 80mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃千金藤素，血、脑、睾丸组织中千金藤素分布量极低，给药后 48h 内最高千金藤素分布量分别为血中（1.92 ± 0.33）μg·mL^{-1}，脑中（6.48 ± 0.66）μg·g^{-1}组织，睾丸中（1.50 ± 0.48）μg·g^{-1}组织；肺、肝、脾、肾和心组织中分布量较高，给药后 48 h 内最高千金藤素分布量分别为肺中（337.43 ± 28.65）μg·g^{-1}组织，肝中（209.93 ± 9.33）μg·g^{-1}组织，脾中（181.0 ± 15.99）μg·g^{-1}组织，肾中（117.40 ± 14.58）μg·g^{-1}组织，心中（25.31 ± 2.72）μg·g^{-1}组织[5]。

按 200mg·kg^{-1}剂量给家兔耳后静脉注射千金藤素，10 天后在各组织器官中仅能检测到微量的原形药物，其中肺中最高。在不同时间内屠杀动物，取脏器测定，亦以肺中最高，其次为脑、脾、肝、胃、心，血清中含量最低[6,7]。

3．代谢

从排泄试验可以推测：给大鼠按 80mg·kg^{-1}剂量灌胃千金藤素，有相当一部分千金藤素在大鼠体内转化成为其他代谢产物或储藏在组织中[5]。提示蓄积中毒的问题应引起注意。

4．排泄

给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量灌胃给予千金藤素，主要经肾脏由尿液中排泄，其次为粪便。给药后 7h 在粪便和尿液中皆可检测到千金藤素，但排泄量占给药总量的比例很小。

提示千金藤素在进入动物体内后可能存在“代谢转化”[4]。

按 80mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃千金藤素，给药后 24h 和 48h 内尿液和粪便中累积原形药物排泄量分别为 1.33%、1.90%和 1.10%、1.78%。给药后 12h 内，胆汁中累积原形药物排泄量为 0.46%。给药后 48 h 内尿液和粪便中总计排泄原形药物量是给予剂量的 3.68%。

千金藤素在家兔体内主要经胃肠道从粪便中排泄，以给药后 24 ~ 48 h 内排泄量最高，少量经肾脏由尿液排泄[6,7]。

5. 药代动力学

按 40mg·kg^{-1}剂量给大鼠舌下静脉注射千金藤素，血药浓度 - 时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数[5]为：$t_{1/2\alpha}$ = 0.88min，$t_{1/2\beta}$ = 226.875min，A = 57.3088μg·mL^{-1}，α = 0.587min^{-1}，B = 2.287μg·mL^{-1}，β = 0.00306min^{-1}，K_{10} = 0.0704min^{-1}，K_{12} = 0.4943min^{-1}，K_{21} = 0.02547min^{-1}，CL = 0.0133L·min^{-1}，V_c = 0.1883 L，V_d = 4.3393L，V_{dss} = 3.342L。

从 $t_{1/2\alpha}$和 $t_{1/2\beta}$可以看出，给大鼠舌下静脉注射千金藤素，其能迅速从中央室分布到周边室，而从周边室的消除相对较慢；从 V_{dss}和 V_c，提示千金藤素在大鼠体内以周边室分布为主。

按 200mg·kg^{-1}剂量给家兔耳后静脉注射千金藤素，全血中千金藤素浓度由 0min 时的 (0.49 ± 0.02) mg·L^{-1}迅速下降，2.25 h 后下降速度减慢，24 ~ 72h 趋于平衡。血药浓度 - 时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数[6,7]为：A = 3.61mg·dl^{-1}，α = 3.36 h^{-1}，B = 1.29mg·dl^{-1}，β = 0.15 h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 0.204h，$t_{1/2\beta}$ = 4.62h，从中央室消除速率常数 K = 0.15h^{-1}，从中央室向周边室分布的速率常数 K_{12} = 2.04h，从周边室返回到中央室的速率常数 K_{21} = 0.997 h^{-1}，中央室分布容积 V_c = 1079L·kg^{-1}，表观分布容积 V_d = 1379L·kg^{-1}，CL = 213.8L·kg^{-1}·h^{-1}，AUC = 0.9665 mg·L^{-1}·h^{-1}。

上述药代动力学数据提示千金藤素在家兔体内分布迅速，很快从中央室转入到周边室，向组织内分布。分布半衰期为 0.204h，由周边室返回到中央室速率较慢（K_{12}/K_{21} > 1）。表观分布容积大，消除半衰期短。提示千金藤素进入体内后很快分布到各组织，然后排出体外。

6. 毒性和或不良反应

小鼠的 LD_{50}：灌胃为 2100mg·kg^{-1}，腹腔注射为 135mg·kg^{-1}，静脉注射为 45mg·kg^{-1}，肌内注射为 100mg·kg^{-1}；大鼠的 LD_{50}：灌胃为 2250mg·kg^{-1}，腹腔注射为 165mg·kg^{-1}，静脉注射为 60mg·kg^{-1}，肌内注射为 100mg·kg^{-1}。活杀动物取心、肝、脾、肺、肾等主要器官，经组织切片、镜检皆未见病变。

【生物活性】

千金藤素是抗尘肺新药，对成纤维细胞有抑制作用。成纤维细胞是合成胶原和间质细胞，从而抑制肺纤维的进程，同时还具有刺激网状内皮系统，提高免疫机能的作用。临床上治疗尘肺有效[8]，具有增强矽肺患者免疫力的作用[9]。

千金藤素有抗炎活性[10]，对多种致炎剂和致痛剂引起的炎性水肿和疼痛皆有明显抑

制作用，未出现任何毒性反应[11]，是一种具有抗炎镇痛、低毒的药物。千金藤素还有抗血小板聚集的活性[12]。

利用艾氏腹水癌（EAC）细胞及由阿霉素诱导的具有多药耐药（MDR）表型的艾氏腹水癌（EAC/ADR）的耐药性，发现千金藤素能逆转 MDR，作为其机制可能是通过降低 NF－κB 活性实现的，抑制 NF－κB 促进耐药细胞凋亡。

千金藤素还有抗 HIV－1 复制的活性[13]，在 30μg·mL^{-1}浓度时对 HIV 的抑制率为 95.8%，细胞存活率 85.8%[14]；能明显抑制 HSV－1 对 Vero 细胞的致病变作用，使细胞存活率升高[15]。因此，千金藤素是一种具有潜在开发前景的抗病毒药物。

【分析方法】

甲基橙法分析家兔体内千金藤素的血药浓度和药代动力学[16]

经精密度试验，重复 6 次测定 10、20、30、40、50、60μg 的千金藤素，吸光度分别为 0.069、0.138、0.207、0.282、0.307、0.418，标准差依次为 0.003、0.005、0.007、0.010、0.006、0.005；检测限为 2.8μg/4mL；比色测定时，波长以 530nm 为最大吸收，回收率 97.35%。

参　考　文　献

1. 朱兆仪，冯毓秀，何丽一，等. 中国防己科千金藤属药用植物资源利用研究. 药学学报，1983，18（6）：460
2. 上海药物研究所. 防己科植物地不容的化学成分研究. 第一报. 中草药通讯，1975，（5）：10
3. Kunitomo JI，Hasegawa Y，Imori Y，*et al*. Studies on the alkaloids of menispermaceous plants. CCLXII. Alkaloids of Stephania sasakii Hayata. 10. Structure of a new aporphine type alkaloids，steporphine. *Yakugaku Zasshi*，1972，92（12）：1496～1499
4. 黄丽春，张爱莲，陈家玉，等. 千金藤素在大鼠体内的吸收分布和排泄. 工业卫生与职业病，1998，24（3）：177～178
5. 罗俊，夏炳南. 千金藤素在大鼠体内的代谢动力学研究. 贵阳医学院学报，1993，18（1）：31～33
6. 李红，黄丽春，周东海，等. 千金藤素在家兔体内的药物动力学研究. 职业卫生与病伤，1997，12（2）：109～110
7. 李红，周东海，黄丽春. 千金藤素在家兔体内的药物动力学研究. 工业卫生与职业病，1997，23（5）：313～314
8. 陈梅榕，段志，戴延生. 千金藤素片治疗尘肺的临床观察. 海峡预防医学杂志，2004，10（6）：69～70
9. 吕素芳，赵宝钰，冯莉萍，等. 千金藤素对矽肺患者免疫功能调节的研究. 卫生职业教育，2004，22（21）：117～118
10. Kobuchi H，*et al*. Inhibition of neutrophil priming and tyrosyl phosphorylation by cepharanthine，a nonsteroidal anti－inflammatory drug. *Cell Strut*. *Funct*.，1992，17：385
11. 王庆端，江金花，孙文欣，等. 千金藤素抗炎镇痛作用的实验研究. 中国药学杂志，1999，34（9）：594～597
12. Watanabe S. Inhibition of platelet aggregation by cepharanthine is accomplished during the early，membrane－related activation process. Acta Med. Okayama，1984，38（2）：101
13. Okamoto M，*et al*. Potent inhibition of HIV type 1 replication by an anti－inflammatory alkaloid，cepharanthine，

in chronically infected monocytic cells. AIDS Res. Hum. Retroviruses, 1998, 14 (14): 1239
14. 罗士德，等主编. 抗艾滋病病毒活性化合物. 昆明：云南科技出版社，2002：15
15. 刘新建，王一飞，张美英，等. 千金藤素抗单纯疱疹病毒Ⅰ型（HSV－1）初探. 中药材，2004，27（2）：107～110
16. 黄丽春，陈家玉. 甲基橙法测定脏器中千金藤素的探讨. 工业卫生与职业病，1998，365～366

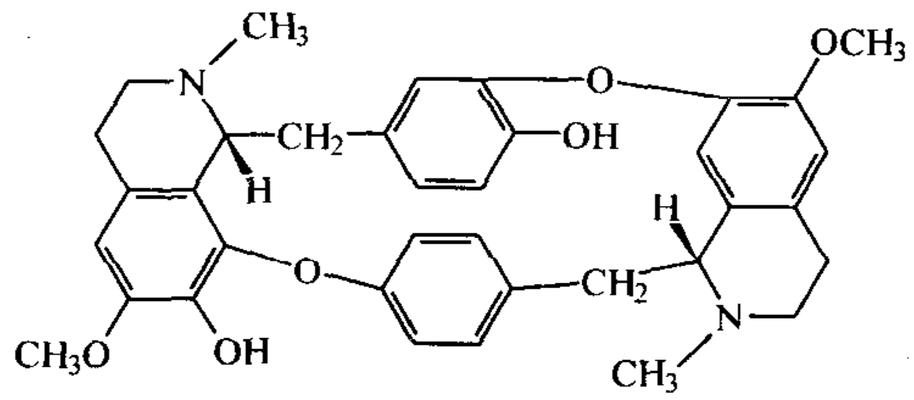
箭 毒 碱

【化学名】6,6′－Dimethoxy－2,2′－dimethyl－tubocuraran－7′,12′－diol，（1β）

【英文名】Curine

【异名】筒箭毒次碱，海轮碱Ⅱ，箭毒素，L－Bebeerine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{36}H_{38}N_2O_6$，594

【来源】

1. 南美木防己 *Chondodendron tomentosum* R. & P.[1]
2. 锡生藤 *Cissampelos pareira* L. 的根叶和根[2,3]
3. 南轮环藤 *Cyclea tonkinensis* Gagnep. 的根和根茎[1]
4. 防己科植物 *C. barbata*[4]
5. 依索隆木 *Isolona pilosa* Diels 的干皮[5]
6. 防己科植物 *Stephania epigaea*[1]

【ADME/Tox.】[6]

1. 分布

分别按 350μCi·kg^{-1}和 8.9μCi·kg^{-1}剂量给大鼠和小鼠静脉注射[^{3}H]－二甲基消旋箭毒碱二甲氯化物，分布广泛，各组织中放射性分布以肝脏、胆囊和肾脏最高，脾、肺、肌肉和心次之，脑中含量最低。本品可通过胎盘进入胎儿。

2. 排泄

以原形从尿液和胆汁排泄。大鼠 12h 从尿液中排出量占给予剂量的 64.9%，胆汁中排泄量占 19.6%。小鼠 72h 从尿液中排出量占给予剂量的 66.2%，粪便中排泄量占 27.3%。与血浆蛋白的结合率为 13%～21%，较低，因此，从血液中消除较快。同时，容易被肾小球滤过，迅速排出体外。

3. 药代动力学

按 8.9μCi·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射［^{3}H］－二甲基消旋箭毒碱二甲氯化物，血药浓度－时间曲线符合三室开放模型，8h 内放射性从血内和肌肉内的衰减近似平行，在肌肉

内的消除速率与血液内类似，三相半衰期分别为 8.1、13.7min 和 1.2h；1.2、12.4min 和 6h。

按 350μCi·kg^{-1}（785μg·kg^{-1}）剂量给大鼠静脉注射[^{3}H]－二甲基消旋箭毒碱二甲氯化物，血药浓度－时间曲线符合三室开放模型，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\pi}$ = 1.6min，$t_{1/2\alpha}$ = 53.3min，$t_{1/2\beta}$ = 10.8 h，V_1 = 0.306L·kg^{-1}，V_d = 1.85L·kg^{-1}，CL = 1.96mL·kg^{-1}·min^{-1}。

【生物活性】

1．对平滑肌的作用

本品碘甲烷化物有肌松作用。家兔垂头实验最小剂量为 0.04mg·kg^{-1}；按 0.16～0.20mg·kg^{-1}剂量给药即能使狗胫前肌的收缩完全抑制；当累积给药剂量达 0.93mg·kg^{-1}时，对狗的心电及血压影响不大。在大鼠离体膈神经膈肌标本及小鸡颈、腹肌标本试验中，可逆地阻止神经肌肉接头间的传递，作用于运动终板膜上的乙酰胆碱受体，导致神经肌肉阻滞，肌肉松弛。本品属于非除极化型的肌松剂[1]。

2．抗虐作用

体外有抗恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）活性，对 D6 株和 W2 株的 IC_{50}值分别为 128nM 和 387nM[7]。

3．细胞毒活性

体外对 KB 细胞有细胞毒活性，ED_{50}值为 14800nM[7]。

【化学结构谱学数据】

箭毒碱：花状结晶（MeOH），mp 213℃；mp 221℃（真空）。四面棱柱结晶（苯），含一分子苯，mp 161℃。$[\alpha]_D^{20}$ －328（吡啶）。无色针晶（MeOH），mp 213～214℃。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1020（—OH），2820，1385，1330（－NCH_3 及－OCH_3），1250，1050（C—O—C）；UVλ_{max}^{EtOH} nm（ε）：280（10200）；MS：*m/z* 594（M^+），298（100）。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：2.29（3H，s，—NCH_3），2.55（3H，s，—NCH_3），2.65～3.70（14H，m，杂环及侧链 H），396（6H，s，OCH_3 × 2），6.55～7.30（10H，m，arom.－H）[1]。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：3.97（3H，s，OMe），2.55，2.35（3H，s，N－Me），6.75（1H，s，H－5），6.61（1H，s，H－5′），6.04（1H，s，H－8），6.66（1H，d，J = 2.0Hz，H－10′），6.87（1H，d，J = 8.3，H－13′），7.08（1H，dd，J = 2.0，8.3Hz，H－14′）[8]；^{13}C－NMR δ：59.8（C－1），43.6（C－3），21.6（C－4），123.9（C－4a），107.7（C－5），146.8（C－6），137.3（C－7），138.5（C－8），124.0（C－8n），39.5（C－α），133.2（C－9），120.2（C－10），142.8（C－11），145.9（C－12），115.2（C－13），125.8（C－14），64.7（C－1′），44.6（C－3′），24.1（C－4′），128.4（C－4a′），112.0（C－5′），148.2（C－6′），143.5（C－7′），119.5（C－8′），128.4（C－8n′），39.5（C－α′），131.5（C－9′），131.3（C－10′），114.7（C－11′），155.2（C－12′），113.1（C－13′），129.2（C－14′），41.3（N－CH_3），55.7（O—CH_3）[8]。

【附记】

在 0.07～0.2mg·kg^{-1}剂量时，有良好的肌松弛作用。显效快，维持时间一般为 30～

60min，必要时可重复给药[1]。

参 考 文 献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1983：284～285
2. Kupchan SM，Naokata Y，Beal JL. Menispermaceae alkaloids. I. The alkaloids of *Cissampelos pareira* and the origin of radix pareirae bravae. *J. Am. Pharm. Assoc. Sei. Ed.*，1960，49：727～731
3. Chowdhury AR. Chemical investigations on *Cissampelos pareira*. *Sci. Cult.*，1972，38（8）：358～359
4. Guinaudeau H，Lin LZ，Ruangrungsi，*et al*. Bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Cyclea barbata*. *J. Nat. Prod.*，1993，56（11）：1989～1992
5. Cabalion P，Bouquet A，Cave AR，*et al*. Isopiline，a new aporphine alkaloid isolated from *Isolona pilosa* Diels，Annonaceae. *Sei. Ser. C.*，1977，255（14）：447～450
6. 王月娥，等. ^{3}H－二甲基消旋筒箭毒次碱二甲氯化物的药代动力学和体内过程. 中国药理学报，1983，4（4）：238～242
7. Angerhofer CK，Guinaudeau H，Wongpanich V，*et al*. Antiplasmodial and cytotoxic activity bisbenzylisoquinoline alkaloids. *J. Nat. Prod.*，1999，62：59～66
8. Luzia K，Marsaioli AJ，Francisco de AMR. Proton and carbon－13 nuclear magnetic resonance spectroscopy and conformational aspects of the curine class of bis（benzylisoquinoline）alkaloids. *J. Org. Chem.*，1981，46：2385～2389

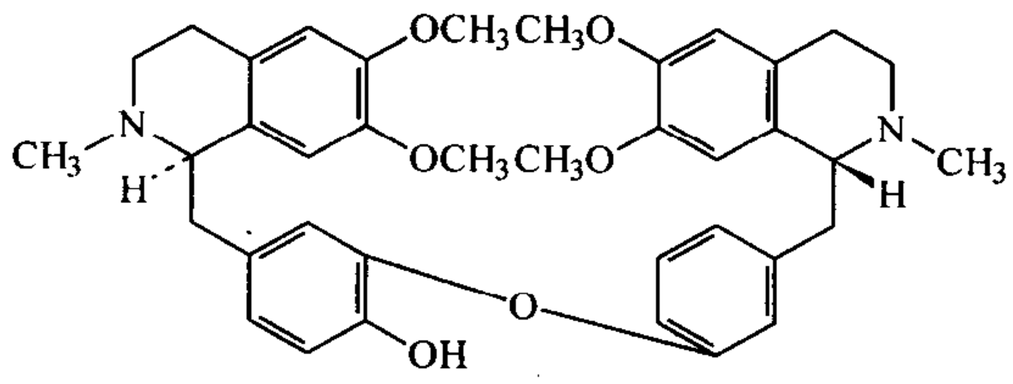
北豆根碱

【化学名】4－[(1,2,3,4－Tetrahydro－6,7－dimethoxy－2－methyl－1－isoquinolinyl)methyl]－2－[4－[(1,2,3,4－tetrahydro－6,7－dimethoxy－2－methyl－1－isoquinolinyl)methyl] phenoxy]－phenol，[R－(R^*，R^*)]－

【英文名】Dauricine

【异名】蝙蝠葛碱，山豆根碱，北山豆根碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{38}H_{44}N_2O_6$，624

【来源】

1. 加防己 *Menispermum canadense* L.[1]
2. 蝙蝠葛 *M. dauricum* DC. 的藤茎和根茎[2－4]
3. 蝙蝠葛 *M. dauricum* DC. 的根（栽培品）[5]
4. 番荔枝科植物 *Cardiopetalum calophllum*[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

灌胃给药，血药浓度较低，峰浓度小于 1.0mg·L^{-1}，其绝对生物利用度约为 16.6%；由于存在肝肠循环。因此，灌胃给药生物利用度较低[7]。

2. 分布

给大鼠静脉注射和灌胃给药，两种途径给药后其在各组织器官中皆有分布，体内分布广泛，并在同一时间内各组织含量明显高于血药浓度。静脉注射后以肺组织含量最高，灌胃给药以胃、肠、肝等组织中含量最高[7]。

3. 代谢

给大鼠灌胃北豆根碱，在尿液中检出少量代谢产物 *N* - 去甲基北豆根碱（*N* - desmethyldauricine）。将北豆根碱与大鼠肝脏 S9 部分温孵培养，也检出 *N* - 去甲基北豆根碱。因此，肝脏组织可代谢北豆根碱，但代谢率较低[8]。

4. 排泄

给大鼠静脉注射和灌胃给药，尿和粪便中 48h 累积排泄率为 31.22%。除尿和粪便中排泄外，也能自胆汁排泄。肝肠循环可能是血药浓度 - 时间曲线呈双峰现象的主要原因[7]。

5. 药代动力学

给大鼠静脉注射北豆根碱，其在大鼠体内药代动力学行为呈二室开放模型，为一级动力学线性消除过程[7]。

按 6mg·kg^{-1}剂量给犬静脉注射北豆根碱，血药浓度 - 时间曲线呈二室开放模型线性动力学特征，主要药代动力学参数为：A = (2.00 ± 0.5) μg·mL^{-1}，α = (4.6 ± 1.4) h^{-1}，B = (0.44 ± 0.15) μg·mL^{-1}，β = (0.26 ± 0.04) h^{-1}，V_c = (2.41 ± 0.28) L·kg^{-1}，V_d = (11.2 ± 2.6) L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = (0.16 ± 0.04) h，$t_{1/2\beta}$ = (2.7 ± 0.4) h，K_{21} = (1.0 ± 0.4) h^{-1}，K_{10} = (1.19 ± 0.20) h^{-1}，K_{12} = (2.7 ± 1.1) h^{-1}，AUC = (2.2 ± 0.4) μg·h^{-1}·mL^{-1}，CL_s = (2.9 ± 0.5) L·kg^{-1}·h^{-1}，C_0 = (2.4 ± 0.5) μg·mL^{-1}。给药后，在犬体内自中央室向周边室分布很快，药物从中央室消除也较快。北豆根碱因脂溶性强，在犬体内广泛分布。

给犬灌胃北豆根碱，按非房室模型计算，主要药代动力学参数[9]为：

12.5mg·kg^{-1}剂量：$AUC_{0-\infty}$ = (1.09 ± 0.12) μg·h^{-1}·mL^{-1}，AUC/X_0 = (0.09 ± 0.01)，$AUMC$ = (9.0 ± 2.7)，MRT = (8.5 ± 3.0) h，VRT = (86 ± 49) h^{-1}，K_{el} = (0.13 ± 0.05) h^{-1}，$t_{1/2el}$ = (5.7 ± 1.7) h^{-1}，CL/F = (11.6 ± 1.3) L·kg^{-1}，V_{ss}/F = (100 ± 43) L·kg^{-1}，$C_{max(1)}$ = (0.25 ± 0.09) μg·mL^{-1}，$t_{max(1)}$ = (1.3 ± 0.5) h，$C_{max(2)}$ = (0.10 ± 0.05) μg·mL^{-1}，$t_{max(2)}$ = (6 ± 2) h，F = (24.3 ± 2.0)%。

25.0mg·kg^{-1}剂量：$AUC_{0-\infty}$ = (1.98 ± 0.22) μg·h^{-1}·mL^{-1}，AUC/X_0 = (0.079 ± 0.009)，$AUMC$ = (17.5 ± 3.3)，MRT = (9.1 ± 2.6) h，VRT = (82 ± 25) h^{-1}，K_{el} = (0.114 ± 0.017) h^{-1}，$t_{1/2el}$ = (6.2 ± 0.8) h^{-1}，CL/F = (12.8 ± 1.4) L·kg^{-1}，V_{ss}/F = (118 ± 45) L·kg^{-1}，$C_{max(1)}$ = (0.37 ± 0.15) μg·mL^{-1}，$t_{max(1)}$ = (1.1 ± 0.7) h，$C_{max(2)}$ =

(0.14 ± 0.05) μg·mL^{-1}, $t_{max(2)}$ = (6.5 ± 1.9) h, F = (22.2 ± 1.4)%。

50.0mg·kg^{-1}剂量: $AUC_{0-\infty}$ = (6.8 ± 1.3) μg·h^{-1}·mL^{-1}, AUC/X_0 = (0.136 ± 0.026), $AUMC$ = (84.4 ± 8.1), MRT = (12.8 ± 3.2) h, VRT = (197 ± 76) h^{-1}, K_{el} = (0.076 ± 0.014) h^{-1}, $t_{1/2el}$ = (9.3 ± 1.7) h^{-1}, CL/F = (7.5 ± 1.4) L·kg^{-1}, V_{ss}/F = (92 ± 48) L·kg^{-1}, $C_{max(1)}$ = (0.86 ± 0.17) μg·mL^{-1}, $t_{max(1)}$ = (0.8 ± 0.6) h, $C_{max(2)}$ = (0.42 ± 0.10) μg·mL^{-1}, $t_{max(2)}$ = (6.0 ± 2.3) h。

100.0mg·kg^{-1}剂量: $AUC_{0-\infty}$ = (26.7 ± 5.2) μg·h^{-1}·mL^{-1}, AUC/X_0 = (0.27 ± 0.05), $AUMC$ = (548 ± 345), MRT = (27.7 ± 3.9) h, VRT = (754 ± 182) h^{-1}, K_{el} = (0.038 ± 0.006) h^{-1}, $t_{1/2el}$ = (18.4 ± 2.5) h^{-1}, CL/F = (3.9 ± 0.9) L·kg^{-1}, V_{ss}/F = (108 ± 30) L·kg^{-1}, $C_{max(1)}$ = (1.3 ± 0.5) μg·mL^{-1}, $t_{max(1)}$ = (1.1 ± 0.5) h, $C_{max(2)}$ = (0.94 ± 0.28) μg·mL^{-1}, $t_{max(2)}$ = (5.2 ± 3.2) h。

灌胃给药，血药浓度-时间曲线呈明显双峰现象，各剂量组 $t_{max}1$ = (0.8 ± 0.6 ~ 1.2 ± 0.5) h, $t_{max}2$ = (5.2 ± 3.2 ~ 6.5 ± 1.9) h, $C_{max}2$ 一般小于相应的 $C_{max}1$。在 12.5 ~ 25.0mg·kg^{-1}剂量范围，北豆根碱呈线性消除，两者 $t_{1/2}K_{el}$、CL、AUC/X_0 等重要药代动力学参数皆无显著性差异。AUC 随给药剂量成比例上升；在 50mg·kg^{-1}以上剂量，北豆根碱消除呈非线性，$t_{1/2}K_{el}$、CL、AUC/X_0 等重要药代动力学参数显著改变。因此，灌胃给予北豆根碱，其在犬体内广泛分布并从血液中迅速清除；在 50mg·kg^{-1}以下剂量，最大血药浓度、AUC 剂量依赖性增加，药物消除呈线性特征；超过该剂量，$t_{1/2}K_{el}$和 CL 明显延长。提示大剂量下药物消除存在饱和动力学特征。

6. 毒性和/或不良反应

给猫静脉注射本品的致死量为 30mg·kg^{-1}。动物先表现出全身兴奋，后有较长期的抑制[2]。

【分析方法】

HPLC 法分析蝙蝠葛碱在犬体内药代动力学[9]

仪器：Merck-Hitachi L-6000 泵高效液相色谱仪，岛津紫外检测器。

色谱条件：Supelcosi TML C-18 色谱柱（150mm × 4.5mm I.D., 5μm)；ODS C18 预处理柱。流动相为乙腈-水（30:70，用磷酸调 pH4；含 0.12%三乙胺)；流速为 1mL·min^{-1}；检测波长为 284nm。

样品分析：取犬血浆样品 1mL，加入 10μL 内标溶液，0.5mL 乙腈，4mL 二氯甲烷，旋涡混合 3min，在 4000rpm 离心 20min，取有机相 3.5mL 移入 10mL 刻度离心管内，剩余水相再加入 4mL 二氯甲烷同法处理一次，合并 2 次萃取液，40℃水浴上氮气吹干。残渣用流动相 500μL 定容，溶解后在 10000rpm 离心 5min，取上清液 50μL 进样分析，按内标法测定其含量。

【生物活性】

1. 降压和抗心律失常的作用

对麻醉动物有降压作用，脉搏波增大，并出现短暂的呼吸兴奋[4]。对乌头碱诱发的大鼠心律失常有抑制作用，北豆根苏林碱和北豆根碱的治疗指数（TI = LD_{50}/ED_{50}）分别为 6

和 5[10]。本品延长心肌动作电位时呈使用依赖性，显示优于现有抗心律失常药物的重要特征。

2．解痉作用

本品可抑制离体兔小肠收缩，降低在位肠张力[2]。

3．降脂作用

本品有降低血清胆固醇的作用[2]。

4．对血小板聚集的影响

本品对二磷酸腺苷、花生四烯酸和胶原所致血小板聚集有抑制作用，呈明显的量效关系[11]。

5．逆转肿瘤多药耐药性作用

北豆根碱和北豆根苏林碱无论在天然耐药的 BEL－7402 细胞，还是在获得性耐药的 MCF－7/Adr 和 KBv200 细胞皆有明显地逆转 MDR 作用。北豆根碱的作用优于北豆根苏林碱[12]。

6．抗炎作用

本品既有直接的抗炎作用，又有兴奋垂体－肾上腺皮质系统的间接抗炎作用[13]。

【化学结构谱学数据】

北豆根碱：略微黄色无定形体，mp 115℃，$[\alpha]_D^{11}$ －139°（MeOH）[14]。白色粉末，mp 77～80℃，$[\alpha]_D^{14}$ －140°（*c* 0.25，MeOH）[15]。无色粉末，mp 96～100°（sint.87°），$[\alpha]_D^{19}$ －115.1°（*c* 0.73 MeOH）[16]。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3500（OH），2940（CH），1606，1505，1458（苯环），1249，1223，1133，1099，1012（C－O，C－N）；UVλ_{max}^{MeOH}nm（logε）：284；FAB－MS *m/z*：625 $[M+H]^+$（75），418（2），206（100），192（12），191（4），190（10），177（3），162（4）。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$）δ：2.48（3H，s，*N*－CH_3），2.51（3H，s，*N′*－CH_3），3.56（6H，s，7，7′－OCH_3），3.78（6H，s，C_6－OCH_3，$C_{6'}$－OCH_3），5.97，6.02（each 1H，s，8，8′－H），6.48－7.03（9H，m）[1]。

【附记】

临床对轻度高血压有效，能使肾小球滤过功能好转，但对严重患者无效[2]。

参　考　文　献

1．Manske RHF，Masao T，Kazuyoski F，*et al*．Studies on the alkaloids of menispermaceous plants．CCXIX．Dauricine from *Menispermum canadense* L．．*Chem．Pharm．Bull．*，1965（3）：1476～1477

2．国家医药管理局中草药情报中心站．植物药有效成分手册．北京：人民卫生出版社，1983：308～309

3．Tomita M，Okamoto Y，Nagai Y，*et al*．Studies on the alkaloids of Menisoermaceous plants．CCLVIII．Alakloids of *Menisoermum dauricum* DC．（Suppl．6）．Basic compounds of Siberian *Menispermum dauricum* DC．（*Lunosemyannik daurskii*）．*Yakugaku zasshi*，1970，90：1182～1186

4．Hu SM，Xu SX，Yao XS，*et al*．Dauricoside，a new glycoside alkaloid having an inhibitory activity against blood－platelet aggregation．*Chem．Pharm．Bull．*，1993，41：1866～1868

5．陈淑娟，肖宙，潘锡平，等．RP－HPLC 法对不同产地蝙蝠葛几种主要生物碱的测定．药物分析杂志，1999，19（2）：79～81

6. Seguineau C, Richomme P, Fournet A, *et al*. Isoquinoline alkaloids from *Cardopetalum calophyllum*. *Planta Med*., 1991, 57: 581
7. 陈淑娟，杨毅梅，刘奕明，等. 蝙蝠葛碱大鼠体内药物代谢动力学研究. 中国药理学通报，2001，17 (2)：225～229
8. Chen SJ, Liu L, Yang YM, *et al*. Metabolism of dauricine and identification of its main metabolites. *J*. *Tongji Med*. *Univ*., 2000, 20 (3): 253～256
9. 蝙蝠葛碱犬体内药代动力学研究. 陈淑娟，张斌，杨毅梅，等. 中国临床药理学与治疗学，2000，5 (3)：213～217
10. 杜佐华，曾晚成，龚培力等. 蝙蝠葛苏林碱抗实验性心律失常作用. 中药药理与临床，1996，(4)：21～23
11. 刘郁，赵丽娟，申郁璋等. 山豆根碱与山豆根苏林碱对血小板聚集和粘附的影响. 中国药科大学学报，1995，24 (6)：579～581
12. 田晖，潘启超. 双苄基异喹啉生物碱蝙蝠葛碱与蝙蝠葛苏林碱逆转多药耐药性的比较研究. 癌症，1996，15 (6)：410～414
13. 谢世荣，黄彩云，黄胜英. 山豆根碱抗炎作用的研究. 中草药，2003，34 (4)：553～556
14. 郑锡文，闵知大，赵守训. 蝙蝠葛中分离蝙蝠葛碱的方法及其乙醚加成物制备. 南京药学院学报，1980，(1)：5～8
15. 潘锡平. 蝙蝠葛中的新生物碱－*N*－去甲基生物碱. 药学学报，1972，27 (10)：788～791

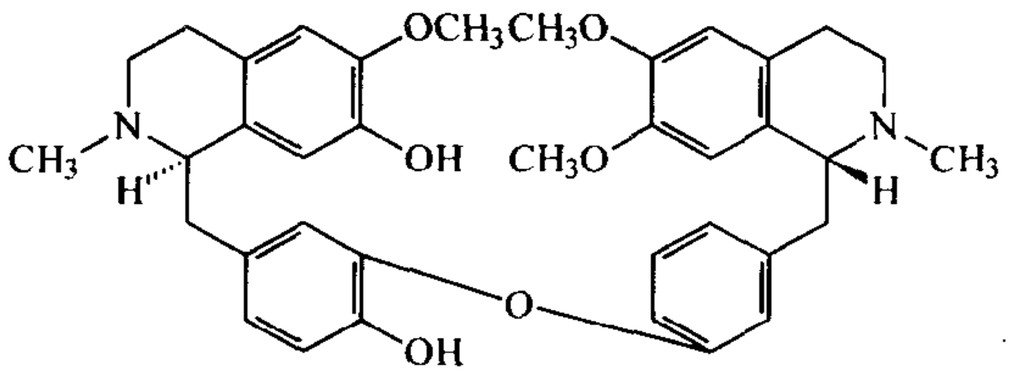
北豆根苏林碱

【化学名】1,2,3,4－Tetrahydro－1－[4－hydroxy－3－[4－[(1,2,3,4－tetrahydro－6,7－di－methoxy－2－methyl－1－isoquinolinyl) methyl] phenoxy] －methyl]－6－methoxy－2－methyl－7－Isoquinolinol, [*R*－(*R**, *R**)]

【英文名】Daurisoline

【异名】蝙蝠葛苏林碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{37}H_{42}N_2O_6$，610

【来源】

1. 蝙蝠葛 *Menispermum dauricum* DC. 的根茎[1]

【ADME/Tox.】

1. 分布[2]

按 10mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射北豆根苏林碱后，组织分布以肺脏含量最高，是血浆中的 169 倍；其次为肾、脾和肝脏；在脑中能够检测到北豆根苏林碱的分布，提示其能

够跨过血脑屏障；各组织器官中北豆根苏林碱分布量皆显著高于血浆药物浓度。给药后0.5h，大部分组织达到组织分布峰值，然后迅速衰减。肝脏和脾脏在给药后2.0h达到组织分布峰值，然后经时衰减。给药后0.5h，血浆中药物浓度为0.30mg·L^{-1}，非常低。

2．药代动力学[2,3]

给家兔单剂量静脉注射北豆根苏林碱后，其体内血药浓度时间数据符合二房室开放模型。重要药代动力学参数为：

2.5mg·kg^{-1}剂量：A = （1.00 ± 0.24）mg·L^{-1}，α = （33 ± 14）h^{-1}，B = （0.173 ± 0.027）mg·L^{-1}，β = （0.24 ± 0.05）h^{-1}，V_c = （2.2 ± 0.4）L·kg^{-1}，V_d = （13.1 ± 2.7）L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 0.024 ~ 0.009 h，$t_{1/2\beta}$ = （3.0 ± 0.6）h，CL_s = （3.1 ± 0.6）L·kg^{-1}·h^{-1}，AUC = （0.84 ± 0.13）μg·h^{-1}·mL^{-1}。

5.0mg·kg^{-1}剂量：A = （1.7 ± 0.4）mg·L^{-1}，α = （29 ± 14）h^{-1}，B = （0.34 ± 0.10）mg·L^{-1}，β = （0.22 ± 0.06）h^{-1}，V_c = （2.6 ± 0.6）L·kg^{-1}，V_d = （18 ± 6）L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （0.030 ~ 0.019）h，$t_{1/2\beta}$ = （3.4 ± 0.9）h，CL_s = （3.6 ± 0.4）L·kg^{-1}·h^{-1}，AUC = （1.41 ± 0.17）μg·h^{-1}·mL^{-1}。

10.0mg·kg^{-1}剂量：A = （9.9 ± 1.6）mg·L^{-1}，α = （40 ± 10）h^{-1}，B = （0.62 ± 0.28）mg·L^{-1}，β = （0.101 ± 0.010）h^{-1}，V_c = （0.97 ± 0.15）L·kg^{-1}，V_d = （44 ± 4）L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 0.018 ~ 0.004h，$t_{1/2\beta}$ = （6.9 ± 0.6）h，CL_s = （4.4 ± 0.3）L·kg^{-1}·h^{-1}，AUC = （2.30 ± 0.18）μg·h^{-1}·mL^{-1}。

给Beagle犬按6mg·kg^{-1}单剂量静脉注射北豆根苏林碱后，其体内动力学行为符合二房室开放模型，对犬药效学影响峰值为10 ~ 15min，皆明显滞后于血药浓度峰值。通过在Beagle犬体内建立的北豆根苏林碱药动学 - 药效学（PK PD）结合模型，可以成功预测北豆根苏林碱的血药浓度及其药理效应[4,5]。

3．毒性和/或不良反应

本品毒性较小，无明显实质性脏器损害，安全范围较大[6]。

【生物活性与毒性】

1．抗心律失常作用

本品具有Ⅲ类抗心律失常药物作用特点，其延长心肌动作电位时程（APD）的作用具有使用依赖性特征[7,8]。

2．肌松弛作用

本品的溴甲基化物注射液（D_{610}）有肌松弛作用。雏鸡死亡实验中，与筒箭毒碱有明显的协同作用，并能为新斯的明及葡萄糖酸钙所拮抗。临床肌电图观察，强直刺激后有易化现象。因此，本品属非除极化型的肌松弛剂[6]。

3．对缺血性细胞损伤的保护作用

本品在100μmol·L^{-1}浓度对细胞损伤有明显的保护作用，尤其对一氧化氮毒性损伤的保护作用更敏感[9]。北豆根苏林碱对小鼠整体缺氧、急性脑缺血和大鼠局灶型脑缺血皆有较好的保护作用。其作用机制与其钙拮抗作用和抗NO作用有关[10]。在动物模型中，静脉给予本品能对抗房性和多种室性心律失常，提示本品为广谱抗心律失常药[11]。

4. 本品对二磷酸腺苷、花生四烯酸和胶原所致血小板聚集有抑制作用，并呈明显的量效关系[12]。

5. 逆转肿瘤多药耐药性作用

北豆根碱和北豆根苏林碱无论在天然耐药的 BEL－7402 细胞，还是在获得性耐药的 MCF－7/Adr 和 KBv200 细胞，皆有明显逆转 MDR 的作用，且北豆根碱的作用优于北豆根苏林碱[13]。

【分析方法】

北豆根苏林碱的体内药代动力学分析[3]

仪器：Merck－Hitachi L－6000 高效液相色谱仪，岛津紫外检测器。

色谱条件：岛津 VP－ODS 色谱柱（150mm×4.6mm I.D.，5μm）；流动相为乙腈－水－三乙胺（18∶820∶0.28，用磷酸调 pH 3.0）；流速为 1.0mL·min^{-1}；检测波长为 284nm。

结果：以北豆根碱为内标；血浆样品经乙腈去蛋白，再用二氯甲烷两次萃取，采用反相 HPLC 方法检测。血浆药物浓度在 0.05～20.00mg·L^{-1}线性关系良好（$r=0.9996$），最低定量浓度为 0.05mg·L^{-1}，绝对回收率均大于 80%，相对回收率为 101%±5%，精密度试验的日内及日间 *RSD* 分别为 1.9%～5.6%和 3.5%～6.5%。本方法专属性强、灵敏度高、回收率高、重现性好，可用于北豆根苏林碱血药浓度测定及药代动力学研究。

【化学结构谱学数据】

北豆根苏林碱：乳黄色粉末（环己烷），含 1/3 分子环己烷，mp 96～102℃，$[\alpha]_D^{20}$－129°（*c* 0.65，甲醇）[1]。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3420，3350（OH），2850（OCH_3），1590，1500（芳环），1015，1155（醚链）；UVλ_{max}^{MeOH}nm（logε）：284（4.δ1），257（3.54）；EI－MS *m/z*：610 $[M]^+$（25），206（92.5），192（100），177（5.35）。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：2.44（3H，s，*N*－CH_3），2.50（3H，s，*N*－CH_3），3.60（3H，s，OCH_3），3.75（3H，s，OCH_3），3.82（3H，s，OCH_3），～5.00（2H，s，OH×2，加 D_2O 后消失），6.10－7.14（11H，m，arom.－H）[1]。

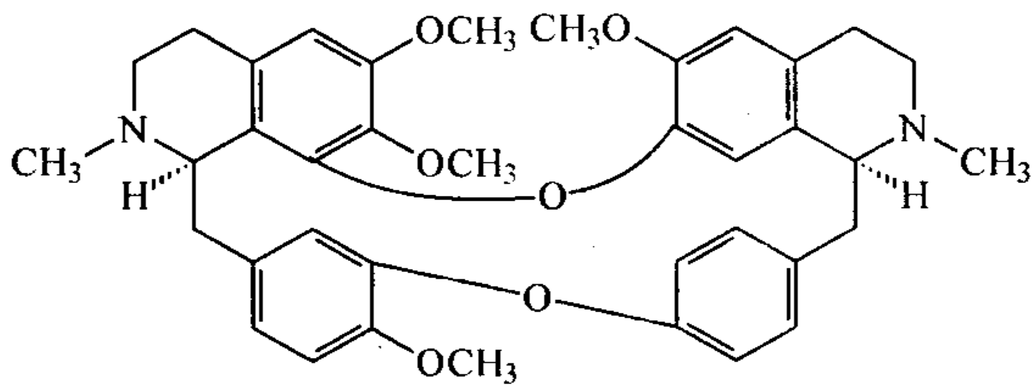
参 考 文 献

1. 郑锡文，闵知大，赵守训. 蝙蝠葛中的新生物碱－蝙蝠葛苏林碱. 科学通报，1979，24（6）：285～288
2. 师少军，李忠芳，顾世芬，等. 蝙蝠葛苏林碱在兔体内的药代动力学及组织分布. 中国临床药理学与治疗学，2005，10（6）：622～626
3. 顾世芬，师少军，陈汇. 蝙蝠葛苏林碱在兔血浆浓度监测及药代动力学. 药学学报，2003，38（12）：908～910
4. 师少军，陈汇，顾世芬，等. 蝙蝠葛苏林碱在犬体内药动学－药效学结合模型研究. 中国医院药学杂志，2003，23（12）：317～318
5. Shi SJ，Chen H，Gu SF，*et al*. Pharmacokinetic－pharmacodynamic modeling of daurisoline and dauricine in beagle dogs. *Acta Pharmacol. Sin.*，2003，24（10）：1011～1015
6. 龚塘，吴曾樾. 蝙蝠葛苏林碱的药理研究及临床初步应用. 药学学报，1979，14（7）：439～442
7. Du ZH，Zeng WC，Gong PL，*et al*. Antiarrhythmia effects of daurisoline. *Pharmacol. Clin. Chin. Mater. Med.*，1996，（4）：21～23
8. Xia JS，Guo DL，Zhang Y，*et al*. Inhibitory effects of daurinsoline on potassium currents in guinea pig ventricular

myocytes. *Acta Pharmcol. Sin.*, 2000, 21 (1): 60 ~ 64
9. 王霆，朱兴族，刘国卿，等. 蝙蝠葛苏林碱对缺血性损伤细胞的保护作用. 中国药科大学学报，1998，29 (1)：52 ~ 56
10. 聂纯. 治疗老年性痴呆的天然药物成分. 中草药，2000，31 (7)：附 10 ~ 12
11. 杜佐华，曾晚成，龚培力，等. 蝙蝠葛苏林碱抗实验性心律失常作用. 中药药理与临床，1996 (4)：21 ~ 23.
12. 刘郁，赵丽娟，申郁璋，等. 山豆根碱与山豆根苏林碱对血小板聚集和粘附的影响. 中国药科大学学报，1995，24 (6)：579 ~ 581
13. 田晖，潘启超. 双苄基异喹啉生物碱蝙蝠葛碱与蝙蝠葛苏林碱逆转多药耐药性的比较研究. 癌症，1996，15 (6)：410 ~ 414

异粉防己碱

【化学名】6,6′,7,12 – Tetramethoxy – 2,2′ – dimethyl – berbaman
【英文名】Isotetrandrine
【异名】异汉防己碱，1 – Isotetrandrine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{38}H_{42}N_2O_6$，622
【来源】
1. 毛叶轮环藤 *Cyclea barbata* (Wall.) Miers 根茎[1]
2. 日本十大功劳 *Mahonia japonica* DC. 叶[2]
3. 头花千金藤（金线吊乌龟）*Stephania cepharantha* Hayata 根[3]
4. 香唐松草 *Thalictrum foetidum* L. 地上部分[4]
5. 梯里亚可拉 *Tiliacora funifera* Engl. ex Diels (= *T. warneckei*) 叶[5]
【ADME/Tox.】
1. 分布

按 250mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃异粉防己碱，分布广泛，以给药后 7h 最高，给药后 10h 开始下降，其药物含量依次为肝、脾、肺、肾、心、脂肪、肌肉、睾丸、脑和血浆。肝脏药物量与血浆药物浓度比值为 2522∶1。各脏器药物浓度皆高于血浆药物浓度。按 25mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射异粉防己碱，分布广泛。给药后 30min，各脏器浓度依次为：肺、肾、脾、肝、心、脑、肌肉、脂肪、睾丸和血浆。血浆药物浓度与肺中药物量的比值为 1∶398。多数脏器的药物分布量随时间延长而下降，但肝脏药物分布量在给药后 4h 达峰值，6 h 后才逐渐下降。各脏器药物浓度皆高于血浆药物浓度[6]。

2. 代谢

使异粉防己碱在 100μg·mL^{-1}浓度下与雄性大鼠肝脏 S9 组分、在 NADPH 生成系统（Tris 缓冲液，pH 7.4，37℃）存在下温育 60min，产生四个代谢产物，原形化合物残留量为 63%。异粉防己碱通过 *N* - 去甲基化作用和异喹啉环氧化得到主要代谢产物 *N* - 去甲基异粉防己碱（*N* - desmethylisotetrandrine），收率近 16%。另外三个微量代谢产物分别鉴定为羟基异粉防己碱（hydroxy - isotetrandrine，收率 6%）、氧化异粉防己碱（oxo - isotetrandrine，收率 7%）和氧化羟基异粉防己碱（oxohydroxy - isotetrandrine 收率 7%）。羟基定位在异喹啉环的杂环部分[7]。

给大鼠灌胃异粉防己碱，胆汁样品中含有 3～4 个极性代谢产物，将这样的胆汁在不同时间内引入未给药大鼠的十二指肠，在血浆中检测到原形化合物[8]。提示其代谢产物可能是异粉防己碱的葡萄糖醛酸苷或其硫酸酯等。

3. 排泄

异粉防己碱的极性代谢产物可经胆汁排泄[8]。

4. 药代动力学

给大鼠单剂量静脉注射异粉防己碱后，其体内血药浓度 - 时间数据符合二房室开放模型[6]。重要药代动力学参数如下：

12.5mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 7.38min，$t_{1/2\beta}$ = 67.1min，CL = 0.564L·kg^{-1}·min^{-1}，V_d = 55.2L·kg^{-1}，V_1 = 19.1L·kg^{-1}，V_2 = 36.2L·kg^{-1}，AUC = 0.022 mg·mL^{-1}·min^{-1}，K_{21} = 0.033min^{-1}，K_{10} = 0.030min^{-1}，K_{12} = 0.046min^{-1}。

25.0mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 7.31min，$t_{1/2\beta}$ = 68.0min，CL = 0.556L·kg^{-1}·min^{-1}，V_d = 54.0L·kg^{-1}，V_1 = 20.0L·kg^{-1}，V_2 = 34.0L·kg^{-1}，AUC = 0.045 mg·mL^{-1}·min^{-1}，K_{21} = 0.037min^{-1}，K_{10} = 0.029min^{-1}，K_{12} = 0.051min^{-1}。

50.0mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2\alpha}$ = 7.33min，$t_{1/2\beta}$ = 97.6min，CL = 0.339L·kg^{-1}·min^{-1}，V_d = 47.1L·kg^{-1}，V_1 = 13.6L·kg^{-1}，V_2 = 33.4L·kg^{-1}，AUC = 0.151 mg·mL^{-1}·min^{-1}，K_{21} = 0.028min^{-1}，K_{10} = 0.028min^{-1}，K_{12} = 0.054min^{-1}。

给大鼠单剂量静脉注射异粉防己碱，异粉防己碱自中央室向周边室分布很快，从血浆中消除亦快。在 12.5～50.0mg·kg^{-1}剂量范围内的消除为线性动力学。但当静脉注射 50.0mg·kg^{-1}时，$t_{1/2\beta}$ = 97.6min，明显延长，CL = 0.339 L·kg^{-1}·min^{-1}，明显减少，曲线下面积超比例增加。提示大剂量给药后在大鼠体内的消除呈非线性动力学。

按 100 或 500mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃给予异粉防己碱，采用非房室计算药代动力学参数，$t_{1/2\beta}$ = 9.01～9.35h，CL = 0.076～0.077L·kg^{-1}·min^{-1}，t_{max} = 4.14～4.34 h。灌胃后 4h 出现第一个峰，然后下降；灌胃后 10h 出现第二个峰。剂量增加，双峰现象更明显[8]。详细的报道[6]有：

100mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2el}$ = （9.35 ± 3.24）h，AUC = （0.50 ± 0.15）mg·mL^{-1}·min^{-1}，CL = （0.076 ± 0.034）L·kg^{-1}·min^{-1}，t_{max} = （4.34 ± 0.56）h，C_{max} = （0.75 ± 0.14）μg·mL^{-1}。

250mg·kg^{-1}剂量：$t_{1/2el}$ = （9.01 ± 3.02）h，AUC = （1.25 ± 0.27）mg·mL^{-1}·min^{-1}，

$CL = (0.077 \pm 0.028)\ L \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$，$t_{max} = (4.14 \pm 0.48)\ h$，$C_{max} = (1.49 \pm 0.65)\ \mu g \cdot mL^{-1}$。

5．毒性和/或不良反应

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 160mg·kg^{-1}；大鼠腹腔注射和灌胃的 LD_{50}分别为 2700mg·kg^{-1}和 6400mg·kg^{-1}[9]。

【生物活性】

1．抗菌和抗炎作用

对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等 10 种细菌的最低抑菌浓度为 100μg·mL^{-1}[10,11]，对实验动物有抗结核作用[12]。抗炎作用与保太松和粉防己碱相当[9]。对组胺释放有抑制作用[13]。

2．抗疟和抗阿米巴活性

对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）的 IC_{50}为 0.16μM，抗阿米巴的 IC_{50}为 22.2μM[14]。

3．抗癌作用

对人鼻咽癌 KB 细胞有很强的细胞毒活性[11,15]。

【分析方法】

HPLC 法分析异粉防己碱在大鼠血浆中的浓度[6]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件：ODS 柱（125mm×4.6mm I.D.，5μm）；流动相为十二烷基磺酸钠－乙腈－水（0.2:47:53），用 3mol·L^{-1}硫酸调 pH 2.0，流速为 1.5mL·min^{-1}，检测波长为 230nm，进样量为 50μL。

系统适用性分析：生物样品杂质对测定无干扰，在 30～4200ng·mL^{-1}范围内线性关系良好，血浆和肝脏匀浆的异粉防己碱回收率分别为 93.7%和 95.5%，精密度较好（CV＜5%）。

样品制备与测定：取大鼠血浆、组织匀浆各 1mL，分别加入内标小檗胺 10μL、乙腈 0.5mL、二氯甲烷 2.5mL。旋涡混合，在 10000rpm 离心 10min，取有机层移入 10mL 离心试管中，剩余水层再用二氯甲烷 2.0mL 同法处理。合并两次萃取液，在 50℃水浴上挥干溶剂，残渣用流动相 150μL 定容，混匀，离心，吸取 50μL 上清进样分析，用内标法定量。

【化学结构谱学数据】

异粉防己碱：白色棱柱状结晶（无水 EtOH），mp 180～182℃；$[\alpha]_D^{20}$ + 161°（*c* 0.7，$CHCl_3$）[5]；mp 178～181.5℃（MeOH）；$[\alpha]_D^{22}$ + 141.9°（*c* 2.0，$CHCl_3$）；UVλ_{max}^{MeOH}nm（logε）：229（4.71），282（3.87）；EI－MS：*m/z* 607（10），396（17），395（57），381（30），198.5（27），198（100），175（30），174（23）。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：2.25（3H，s，*N*－Me），2.55（3H，s，*N*－Me），3.12（3H，s，OMe），3.58（3H，s，OMe），3.71（3H，s，OMe），3.88（3H，s，OMe），5.97－7.23（10H，arom.－H×10）[3]。

【附记】

抗炎和抗癌作用。

参 考 文 献

1. Tomita M, Kozuka M, Satomi M. Studies on the alkaloids of *Menispermaceous* plants. CCXXXV. Alkaloids of *Cyclea barbata* (Wau.) Miers. *Yakugaku Zasshi*, 1967, 87 (8): 1012 ~ 1013
2. Tomita M, Sugamoto M. Studies on the alkaloids of Berberidaceous Plant. XXXⅡ. Alkaloids of *Nandina domestica f. shinananten* Hort.. *Yakugaku Zasshi*, 1961, 81: 1090 ~ 1093
3. Trackie AN, Dwuma – Badu D, Okarter T, *et al*. Constituents of west african medicinal plants. Ⅱ. The isolation of alkaloids from selected *Triclisia* species. *Lloydia*, 1974, 37 (1): 1 ~ 5
4. Mollov NM, Georgiev V St., Panov PP, *et al*. Alkaloids of *Thalictrum foetidum* occurring in Bulgaria. *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, 1967, 20 (4): 333 ~ 335
5. Ayim JS, Dwuma – Badu D, Fiagbe NY, *et al*. Constituents of West African medicinal plants. XXI. Tiliafunimine, a new imino bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Tiliacora funifera*. *J. Nat. Prod.*, 1977, 40 (6): 561 ~ 565
6. 孙卉，等. 异汉防己甲素在大鼠体内的药代动力学及其组织分布. 药学学报，1990，25 (4)：241 ~ 246
7. Wu WN, McKown LA, Gopaul VS. In – vitro metabolism of isotetrandrine, a bisbenzyliso – quinoline alkaloid, in rat hepatic S9 fraction by high – performance liquid chromato graphy – atmospheric pressure ionization mass spectrometry. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, 56 (6): 749 ~ 755
8. 孙卉，等. 大鼠灌胃异汉防己甲素后药 – 时曲线的双峰现象及其机制的初步研究. 中国药理通讯，1988，5 (1)：17 ~ 18
9. Motohide H. Pharmacological actions of isotetrandrine. *Gifu. Daigaku Igakubu Kiyo*, 1969, 17 (2): 257 ~ 278
10. Mitscher LA, Wu WN, Doskotch RWJ. Antimicrobial agents from higher plants. II. Alkaloids from Thalictrum rugosum. *Lloydia* 1972, 35 (2): 167 ~ 176
11. Tomita M, Watanabe W. Studies on the antibacterial activity of some organic compounds in vitro. I. Antibacterial activity of diphenyl ether derivatives on Mycobaterium tuberculosis, Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Yakugaku Zasshi*, 1951, 71: 1198 ~ 1203
12. Hasegawa S, The chemotherapy of tuberculosis. *Indian Med. Record*, 1949, 69: 296 ~ 308
13. Nakamura K, Tsuchiya S, Sugimoto Y, *et al*. Histamine release inhibition activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *Planta Med.*, 1992, 58 (6): 505 ~ 508
14. Marshall SJ, Russell PF, Wright CW, *et al*. *In vitro* antiplasmodial, antiamoebic, and cytotoxic activities of a series of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, 38 (1): 96 ~ 103
15. Kuroda H, Nakazawa S, Katagiri K, *et al*. Antitumor effect of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, 24 (10): 2413 ~ 2420

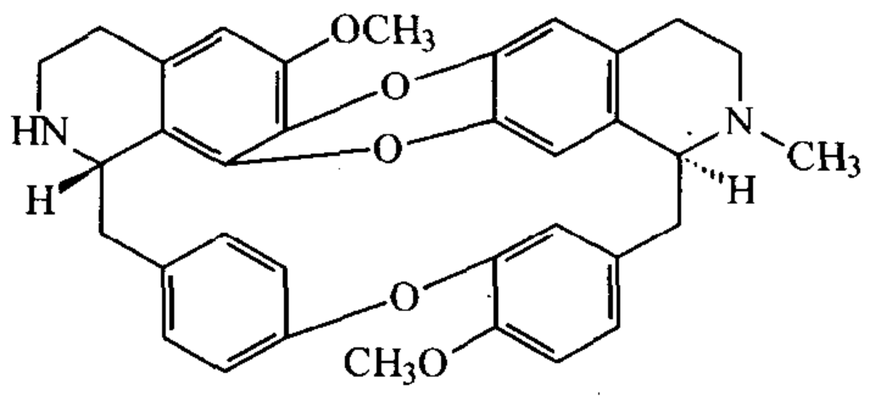
木 防 己 碱

【化学名】(1′α) – 6′, 7 – Epoxy – 6, 12′ – dimethoxy – 2′ – methyl – oxyacanthan

【英文名】Trilobine

【异名】三叶木防己碱，三裂木防己碱，三裂碱，三叶素

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{35}H_{34}N_2O_5$，563

【来源】

1．歪环防己 *Anisocycla grandidieri* H．Bn．的茎[1]

2．*Anisocycla jollyana*（Pierre）Diels[2]

3．硬毛木防己 *Cocculus hirsutus* Diels[2]

4．樟叶木防己 *C．laurifolius* DC．的茎[3]

5．悬垂木防己 *C．pendulus*（Forsk）Diels[2]

6．毛木防己 *C．sarmentosus* Diels 的根[4]

7．木防己 *Cocculus trilobus* DC．的根[5,6]

8．钝角草 *Pachygone ovata* Miers 的根[7]

9．头花千金藤 *Stephania cepharantha* Hayata[3]

10．千金藤 *Stephania japonica*（Thunb．）Miers 的蔓藤[8]

【ADME/Tox．】

1．药代动力学

按 40mg·kg^{-1}剂量给兔静脉注射盐酸木防己碱，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数为：K_{10} = 1.697 ~ 2.348h^{-1}，K_{12} = 4.219 ~ 8.539 h^{-1}，K_{21} = 3.148 ~ 5.555 h^{-1}，$t_{1/2\beta}$ = 0.946 ~ 1.538 h，V_1 = 29.942 ~ 33.306L·kg^{-1}，*AUC* = 0.588 ~ 0.724μg·mL^{-1}·h^{-1}[9]。

2．毒性和/或不良反应

给家兔静脉注射和皮下注射的最小致死量分别为 50mg·kg^{-1}和 150mg·kg^{-1}；给蛙和小鼠皮下注射的最小致死量为 500 ~ 1000mg·kg^{-1}[5]。

【生物活性】

1．抗炎作用

本品硫酸盐有抗炎和治疗关节炎的作用。按 100mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃，对植入棉球肉芽肿的抑制率为 28.8%；对角叉菜足踝肿亦有抗炎作用。对分枝杆菌所致实验性关节炎的抑制作用很强[10]。

本品盐酸盐对蛋清、甲醛和角叉菜性大鼠足跖肿胀，棉球肉芽肿增生及小鼠腹腔毛细血管通透性增加和耳壳肿胀均有显著抑制作用。使大鼠炎性组织释放的 PGE 量明显降低，血浆皮质醇浓度显著升高，胸腺明显萎缩，肾上腺重量明显增加[11]。

2．镇痛解热作用

用小鼠热板法、扭体法和大鼠光热甩尾法测试，均证实盐酸木防己碱有提高痛阈的作用。此作用并无成瘾性。小鼠连续 5 天腹腔注射，不产生耐受性；小鼠连续 7 次腹腔注射

后，再皮下注射烯丙吗啡拮抗不出现跳跃反应。对吗啡成瘾鼠或瘾猴在停吗啡后的戒断综合症状均无替代取消作用[12]。

腹腔注射 80mg·kg^{-1}对酵母发热大鼠有退热作用[12]。

3．降压作用

给猫分别静脉注射盐酸木防己碱 1.25、2.5、5.0、10.0、20.0mg·kg^{-1}，血压下降30～60mmHg，下降的幅度与剂量相关。5mg·kg^{-1}以上剂量，伴有短暂的呼吸抑制。盐酸木防己碱的降压效应与胆碱能 M 受体、N 受体，肾上腺素能 β 受体、α 受体，迷走神经，H_1 与 H_2 组胺受体及神经节无关。因此，静脉注射盐酸木防己碱的降压效应可能与直接扩张血管平滑肌有关[13]。

4．抗心律失常作用

本品可对抗 Aco、Dua 诱发的心律失常，延长心肌细胞动作电位平台期及心房肌 ERP。可能是通过延长 ERP 的消除折返来实现抗心律失常作用[14]。

5．其他作用

本品能麻痹蛙的心肌和骨骼肌。对给予白喉、破伤风、肉毒杆菌外毒素或河豚毒素的小鼠有一定的保护作用[5]。对碘化甲基物的肌松弛作用比箭毒碱强 1.4 倍[15]。

【分析方法】

高效液相色谱法分析兔血浆中盐酸木防己碱的浓度[9]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件：正相硅胶色谱柱，流动相为甲醇－氨水（100∶0.02），流速为 2.0mL·min^{-1}，检测波长为 236nm，柱温为 20℃。硝酸士的宁为内标。

样品处理和测定：在试管中加入一定量的内标溶液，水浴蒸干。在其内加入 1mL 兔血浆，0.1 mol·L^{-1} NaOH 溶液 0.5mL 和含 2% 正丁醇的正己烷 3.0mL，旋涡混合，在 3000rpm 离心 5min，分取上清。血浆层再用含 2% 正丁醇的正己烷萃取两次，每次 2mL。合并萃取液，蒸干，用 100μL 流动相溶解，取 25μL 进样分析。

系统适用性分析：最低检出量 7.2 ng，血浆中最低检出浓度 20ng·mL^{-1}。

【化学结构谱学数据】

木防己碱：结晶（C_6H_6），mp 237℃；$[\alpha]_D$ +305°（*c* 1.26，$CHCl_3$）[1]；IRλ_{max} μ：3.025（NH）[16]；UVλ_{max}^{EtOH}（log ε）：275（sh，3.96），288（3.97），305（3.81）。IRν_{max}^{nujol} cm^{-1}：3450；EI－MS：*m/z* 562 [M]$^+$（59），561（59），335（100），168（45）。^{1}H－NMR（60MHz，$CDCl_3$）δ：1.73（1H，br s，NH），2.60（3H，s，*N*－Me），2.33－3.80（14H，br envelope，CH_2 和 CH），3.88（3H，s，OMe），3.98（3H，s，OMe），6.20－7.50（10H，m，aroma.－H）[7]。

【附记】

本品有降压和镇痛效用，临床治疗风湿痛和高血压等有较显著的效果[14]。

参 考 文 献

1．Schlittler E，Weber N．Uber die alkaloide von *Anisocycla grandidieri* H．Bn．．*Helv．Chim．Acta*，1972，55：2061

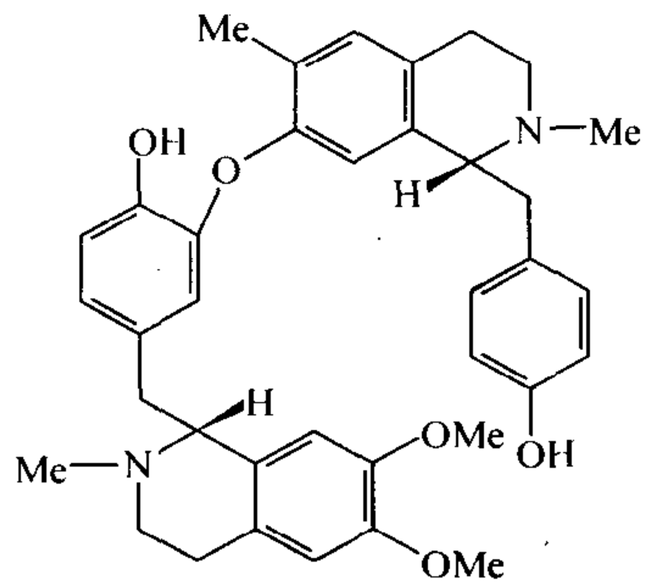
2. Schiff PL. Bisbenzylisoquinoline Alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60 (9): 934 ~ 953
3. Hasegawa S, Tanaka N. Effects of alkaloids on the production of plasma cells and ribonucleic acid. *Japan J. Exptl. Med.*, 1952, 22: 77 ~ 85
4. Tomita M, Kusuda F. Alkaloids of menispermaceous plants. CI. Alkaloids of Cocculus laurif – olius. *Pharm. Bull.*, 1953, 1: 1 ~ 5
5. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1977: 1984
6. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1385
7. Dasgupata S, Bay AB. Constituents of *Pachygone ovata* and pharmacological action of its major leaf alkaloid. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42 (4): 399 ~ 406
8. Hall AM, Chang CJ. Multidrug – Resistance Modulators from *Stephania japonica*. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60 (11): 1193 ~ 1195
9. 徐克意, 等. 盐酸木防己碱的高效液相测定及在兔体内的药代动力学研究. 药学学报, 1987, 22 (9): 704 ~ 707
10. Yamahara J, Sawada T, Fujimura H. Pharmacological action of the alkaloids of menisper – maceous plants. (Ⅱ). Pharmacological actions of trilobine and isotrilobine. *Shoyakugagu Zasshi*, 1974, 28 (2): 96 ~ 101
11. 徐克意, 谭建权, 邱成之, 等. 盐酸木防己碱的抗炎作用. 中国药理学报, 1986, 7 (5): 422 ~ 425
12. 郑林忠, 谭建权, 唐系灿. 盐酸木防己碱的镇痛、解热作用和无成瘾性. 中国药理学报, 1984, 5 (11): 11 ~ 14
13. 谭建权, 楚正绪, 邱成之, 等. 盐酸木防己碱对猫血压的影响. 第二军医大学学报, 1983, 4 (3): 171 ~ 177
14. 周俊杰, 赵更生. 盐酸木防己碱的抗心律失常作用. 中国药理学与毒理学杂志, 1988, 2 (2): 89
15. 傅章才. 陕西产木防己有效成分的分离和注射剂的配制. 陕西新医药, 1981, 10 (6): 55
16. Yamaguchi K. *Spectral Data of Natural Products*. Vol. I, New York: Elsevier Pub. Co., 1970: 564

莲 心 碱

【化学名】4 – [(1,2,3,4 – Tetrahydro – 6,7 – dimethoxy – 2 – methyl – 1 – isoquinolinyl) methyl – 2 – [[1,2,3,4 – tetrahydro – 1 – [(4 – hydroxyphenyl)methyl] – 6 – methoxy – 2 – methyl – 7 – isoquinoliny]oxy]phenol, [*R* – (*R**, *R**)] –

【英文名】Liensinine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{37}H_{42}N_2O_6$，610

【来源】

1．莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn．成熟种子的胚芽[1]。

【ADME/Tox.】

给大鼠按 8.54mg·kg^{-1}剂量静脉给药，于给药后 2、5、10、15、20、35、40、60、90min 取血，血药浓度－时间动力学行为符合二室开放模型，主要药代动力学参数为：A = 10.044μg·mL^{-1}，α = 0.276min^{-1}，B = 1.098μg·mL^{-1}，β = 0.0140min^{-1}，V_c = 0.766L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 2.514min^{-1}，$t_{1/2\beta}$ = 49.522min^{-1}，K_{21} = 0.0398min^{-1}，K_{10} = 0.0970min^{-1}，K_{12} = 0.153min^{-1}，AUC = 114.878μg·min^{-1}·mL^{-1}，CL = 0.0743mL·min^{-1}[2]。

按 6mg·kg^{-1}剂量给家兔经耳缘静脉推注莲心碱，分别于给药后 5、15、30、60、120、180、240、300 和 360min 取血，测得主要药代动力学参数为：α = 0.0835min^{-1}，β = 0.0053min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 8.303min，$t_{1/2\beta}$ = 129.96min，K_{21} = 0.0273min^{-1}，K_{10} = 0.0163min^{-1}，K_{12} = 0.0452min^{-1}，AUC = 132.6712μg·min^{-1}·mL^{-1}，CL = 0.0452mL·min^{-1}[3]。

【生物活性】

1．降压作用

莲心碱有降压作用，作用短暂，其季铵盐作用强而持久。按 10mg·kg^{-1}剂量给麻醉猫静脉注射，血压立即下降至原水平的 40%，10～20min 恢复。按 100mg·kg^{-1}剂量十二指肠给药，约 20min 血压开始下降，2 h 降至原水平的 30%。主要与抑制心肌收缩力，减慢心率有关[4,5]。

2．抗心律失常作用

莲心碱在 1～300μg·mL^{-1}浓度可浓度依赖性地抑制豚鼠乳头肌状细胞快反应动作电位的零相上升幅度，且抑制豚鼠乳头状肌收缩力及最大初级速率、延长动作电位时程，对最大初级速率的抑制作用有频率依赖性。同浓度下，莲心碱的作用强于奎尼丁。莲心碱还能对抗乙酰胆碱缩短零相上升幅度的作用。此外，莲心碱对乌头碱、哇巴因及肾上腺素所致心率失常都有明显的缓解作用，对心肌缺血复灌性心率失常也有一定作用。莲心碱是一种钙拮抗剂，其抗心率失常作用的主要机制在于它能非选择性地阻滞心肌细胞膜的 Na^+，Ca^{2+}，K^+的转运，从而降低了心肌自率性和兴奋性，延长了不应期[4]。

莲心碱有阻断肾上腺素 α_1 受体和抑制细胞内钙释放的作用，从而对平滑肌产生生物学反应[6]。

【分析方法】

HPLC 法分析莲心碱在大鼠体内的药物动力学[2]

仪器：Waters 510 高效液相色谱仪，Waters 484 紫外检测器，Base 810 色谱工作站。

色谱条件：色谱柱为大连依利特科学仪器有限公司产 Hypersil ODS2 柱（200mm × 4.6mm I.D.，5μm）；流动相为乙腈－水－三乙胺 = 25∶75∶0.1，用磷酸调 pH 3.3，流速为 0.8mL·min^{-1}；检测波长为 282nm，室温检测。

色谱条件的确证：血浆对测定无干扰，药物与内标物己酮可可碱的保留时间分别为 7.8min 和 0.5min，分离度 R 为 6.73，理论塔板数分别为 3973 和 10519，对称因子分别为

1.12 和 1.03。本法在 0.036～250μg·mL^{-1}线性关系良好，回归方程为：$A_1/A_2 = 0.3188C - 0.0377$（$r = 0.9999$）；精密度较好，日内和日间精密度均小于 5.3%，最低检测限为 0.026μg。

莲心碱对照品液及内标标准液的配制：精确称取莲心碱 25.0 mg 于 25mL 容量瓶中，用 0.5 mol·L^{-1} HCl 适量溶解，用 0.5 mol·L^{-1} NaOH 调 pH 5.8～6.0，加蒸馏水至刻度，即得 1mg·mL^{-1}浓度的莲心碱对照品液。精确称取己酮可可碱 25mg·mL^{-1}于 25mL 容量瓶中，用流动相稀释至刻度，即得 1mg·mL^{-1}浓度的内标标准液。

莲心碱血浆工作曲线的绘制：精密吸取空白血浆 0.1mL，加入不同量的莲心碱对照品液后混匀，使莲心碱的浓度分别为 0.24、0.662、1.6、2.4、4.8、8.0、12.0、24.0μg·mL^{-1}，加入饱和 Na_2CO_3 溶液 10μL，用 2mL 乙醚－二氯甲烷（2:1）混合液提取，于 40℃水浴氮气下吹干，残渣用 50μL 含有内标液的流动相溶解。以莲心碱和己酮可可碱的峰面积比 A_1/A_2 对莲心碱的浓度 C 进行线形回归，得回归方程为 $A_1/A_2 = 0.3188C - 0.0677$（$r = 0.9999$）。

【化学结构谱学数据】

莲心碱：白色无定形粉末，mp 96～98℃，$[\alpha]_D^{30.6}$ + 15.85°（c 0.883，Me_2CO），$[\alpha]_D$ - 53.6°（c 0.22，Me_2CO）；过氯酸盐 mp 212－214℃，二醋酸酯 mp 124℃[1]。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400（OH），1610，1510，1250，1120（C—O—）；UVλ_{max} nm（log ε）：282.0；EI－MS：m/z 206（100），609 $[M-H]^+$，503 $[M-107]^+$，297，190，107；HR－FAB－MS：m/z 611.3098 $[M+H]^+$（计算值 $C_{37}H_{42}N_2O_6$ + H，611.3121）。^{1}H－NMR（400M，$CDCl_3$）δ：3.66（1H，dd，J = 2.6，9.8Hz，H－1），2.94（1H，m，H_a－3），3.36（1H，m，H_b－3），2.59（1H，m，H_a－4），2.93（1H，m，H_b－4），5.74（1H，s，H－5），6.36（1H，s，H－8），3.63（1H，dt，J = 3.7，9.3Hz，H_a－9），3.10（1H，d，J = 2.7Hz，H_b－9），6.91（1H，d，J = 8.3Hz，H－11），6.72（1H，d，J = 8.2Hz，H－12），6.72（1H，d，J = 8.2Hz，H－14），6.91（1H，d，J = 8.3Hz，H－15），2.50（3H，s，N_2－Me），3.42（3H，s，C_6－OMe），3.50（1H，dd，J = 2.4，9.0Hz，H－1′），2.76（1H，m，H_a－3′），3.17（1H，m，H_b－3′），2.80（1H，m，H_a－4′），2.80（1H，m，H_b－4′），6.56（1H，s，H－5′），6.61（1H，s，H－8′），2.69（1H，dt，J = 4.4，13.3Hz，H_a－9′），3.13（1H，d，J = 2.8Hz，H－9′），6.75（1H，dd，J = 1.7Hz，H－11′），6.73（1H，d，J = 8.2Hz，H－14′），6.43（1H，dd，J = 1.7，8.2Hz，H－15′），2.53（3H，s，$N_{2'}$－Me），3.83（3H，s，$C_{6'}$－OMe），3.82（3H，s，$C_{7'}$－OMe）；^{13}C－NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：64.6（C－1），44.9（C－3），22.5（C－4），127.5（C－4a），111.6（C－5），147.7（C－6），148.4（C－7），118.5（C－8），130.5（C－8a），42.0（C－9），130.9（C－10），130.8（C－11），116.4（C－12），155.4（C－13），116.4（C－14），130.8（C－15），42.5（N_2－Me），55.4（C_6－OMe），65.0（C－1′），47.7（C－3′），26.3（C－4′），124.1（C－4′a），111.6（C－5′），146.4（C－6′），146.5（C－7′），112.4（C－8′），129.9（C－8′a），39.7（C－9′），130.9（C－10′），120.9（C－11′），143.2（C－12′），144.3（C－13′），115.5（C－14′），126.7（C－15′），40.8（$N_{2'}$－Me），55.9（$C_{6'}$－OMe），55.7（$C_{7'}$－OMe）[2]。

【附记】

莲子碱注射液已试用于抗心率失常，取得了一定效果。

参 考 文 献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1962，11：215
2. 许磊，王淑君，陈济民，等. 莲心碱在大鼠体内的药物动力学研究. 沈阳药科大学学报，2001，18（4）：244～246
3. 胡学民，张先洲，蔡鸿生，等. 莲心碱在兔体内药物动力学研究. 中国中药杂志，1992，17（10）：622～624
4. 许磊，姚崇舜，陈济民. 莲心碱的研究概况. 中草药，2000，31（12）：956～958
5. 陈维洲，凌秀珍，丁光生. 莲心碱及其两种季铵盐的降压作用. 药学学报，1962，9（5）：277～279
6. 王园，王嘉陵，冯秀玲，等. 莲心碱对几种平滑肌作用的研究. 中国药理学通报，1994，10（4）：281～283
7. 吴继洲，阮汉利，王嘉陵，等. 莲心碱的波谱解析. 中草药，1998，29（6）：364～367

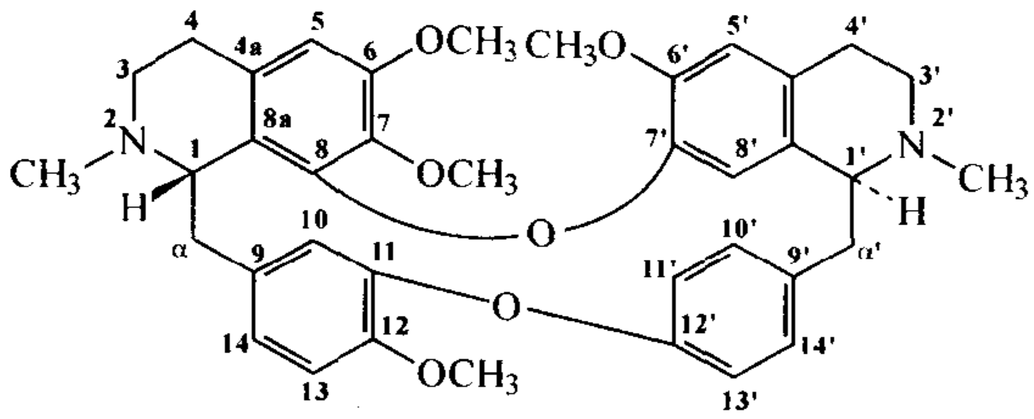
粉 防 己 碱

【化学名】(1β)－6，6′，7，12－Tetramethoxy－2，2′－dimethyl－berbaman

【英文名】Tetrandrine

【异名】汉防己甲素，汉防己碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{38}H_{42}N_2O_6$，622

【来源】

1. 毛叶轮环藤 *Cyclea barbata*（Wall）Miers 根[1]
2. *C. peltata*[2,3]
3. *Menispermum canadense*[2,3]
4. 蝙蝠葛 *M. dauricum* DC. 藤茎[4]
5. 近心形垂克里西 *Triclisia subcordata* Oliv. 的叶[2]
6. 粉防己（汉防己）*Stephania tetrandra* S. Moore 根[3,4]
7. 头花千金藤 *S. cepharantha* Hayata 块根[5]

【ADME/Tox.】

1. 分布

给兔灌胃北豆根水煎剂，24h 摘取脏器，测得心脏、肝脏和肾脏中的粉防己碱平均含

量分别为：27.5ng·g^{-1}、0.348μg·g^{-1}和0.356μg·g^{-1}[6]。

经小鼠尾静脉注射粉防己碱水针剂或微囊剂，在研究的0.0833～72 h内，从血浆、心、肝、脾、肺和肾等皆检出粉防己碱。从不同时间点小鼠在体内各组织中粉防己碱的浓度变化可看出，相同给药剂量下微囊组小鼠肺中粉防己碱浓度比水针剂组高，15min～12h时间内的浓度是水针剂组的2倍以上。在微囊组，粉防己碱在小鼠肺脏中于0.15、0.5、1、2 h时的浓度（78.230、90.867、83.548、76.940μg·mL^{-1}）是肝脏中的（14.649、17.410、14.784、19.564μg·mL^{-1}）5倍左右。在水针剂组，肺脏中粉防己碱的最大浓度为40.065μg·mL^{-1}，低于微囊组，且肝脏及脾脏中粉防己碱的浓度也明显增加。从分布百分数来看，微囊组在肺部的分布百分数也显著高于粉防己碱水针剂组[7]。

给小鼠按6mg·kg^{-1}剂量皮下注射［^{14}C］－粉防己碱双碘甲烷季铵盐后2min，放射性在血、肝、肾、腹肌、隔肌、心、肺、脾、尿、胆囊等皆有分布，以胆汁、尿液和肝脏中放射活性最强。脑中放射性在90min内一直接近本底。血、肾、腹肌、隔肌、肺和脾中药物浓度在20min达峰值，但胆、尿和肝中的分布量不断升高，90min达最高[8]。

2．代谢

粉防己碱在大鼠和人体内大部分以原形存在，少部分在体内转化，可能为粉防己碱－*N*－2′－氧化物异构体和*N*－2′－去甲基粉防己碱[9]。

3．排泄

给小鼠按6mg·kg^{-1}剂量皮下注射［^{14}C］－粉防己碱双碘甲烷季铵盐后10min，尿中排泄最高，90min时的排泄量是给予剂量的13%[8]。代谢产物粉防己碱－*N*－2′－氧化物异构体和*N*－2′－去甲基粉防己碱也经尿液排泄[9]。

4．药代动力学

给犬静脉注射粉防己碱后，其血药浓度－时间曲线出现双峰。给药后5min平均血药浓度为（0.486±0.059）mg·mL^{-1}，给药后2h降到（0.042±0.003）mg·mL^{-1}，4h降到（0.012±0.004）mg·mL^{-1}。$t_{1/2\alpha}$=7.14min，$t_{1/2\beta}$=88min，V_d=（56.9±9.9）L·kg^{-1}，V_c=17.9L·kg^{-1}，CL=38.6L·kg^{-1}·h^{-1}。给兔静脉注射粉防己碱后，其血药浓度－时间曲线出现双峰，其药代动力学特征基本符合二室模型。重要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$=7.20min，$t_{1/2\beta}$=92.68min，V_d=42.10L·kg^{-1}，V_c=14.28L·kg^{-1}，CL=18.6L·kg^{-1}·h^{-1}[10]。

给兔灌胃北豆根水煎剂，主要药代动力学参数为：K_a=0.527 h^{-1}，$t_{1/2(\alpha)}$=1.4 h，$t_{1/2(\beta)}$=5.18h，$t_{1/2}K_a$=1.314 h，K_{21}=0.4312 h^{-1}，K_{10}=0.1534 h^{-1}，K_{12}=0.044 h^{-1}，AUC=105.7μg·h^{-1}·mL^{-1}，t_{max}=4.0 h，C_{max}=5.01μg·mL^{-1}[11]。

采用兔耳缘静脉注射粉防己碱肺靶向聚乳酸（TET－PLA）微球、颈动脉取血方式，以反相高效液相色谱法测定血样中的粉防己碱浓度；应用3p 87药动学程序进行房室模型拟合，计算药动学参数。粉防己碱在家兔体内药动学过程呈二房室模型[12]，主要药代动力学参数为：V=（1.31±0.69）mL·mg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$=（10.62±8.42）min，$t_{1/2\beta}$=（286.49±237.55）min，K_{21}=（0.012±0.006）min^{-1}，K_{10}=（0.025±0.010）min^{-1}，K_{12}=（0.057±0.037）min^{-1}，AUC=（810.33±287.49）μg·min^{-1}·mL^{-1}。TET－PLA微球在兔

体内具有缓释作用。

5．毒性和/或不良反应

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 280mg·kg^{-1}[13]。

【生物活性】

1．抗菌作用

体内和体外试验都证明粉防己碱有抗结核杆菌的作用[7]。

2．对心血管系统的作用

按 7.5mg·kg^{-1}剂量给猫和鼠静脉注射，对实验性心率失常有对抗作用[14,15]；同时对血小板凝聚有抑制作用[16]。

3．抗癌作用

体外对 HeLa 细胞有细胞毒作用；对 P－388、KB－3 和 KB－V1 细胞毒活性的 ED_{50}分别为 0.04、2.1μg·mL^{-1}和 3.7μg·mL^{-1}[1]；体内对小鼠艾氏腹水癌和 S－180 有抑制作用[13]。

4．抗疟活性

体外对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）氯喹敏感株 D－6 和耐氯喹株 W－2 抑制作用的 ED_{50}分别为 179ng·mL^{-1}和 160ng·mL^{-1}[1]。

【分析方法】

1．薄层色谱－荧光法测定粉防己碱在兔体内心肝肾的分布[16]

给兔灌胃北豆根水煎剂，给药后 24h 分别摘取心脏、肝脏和肾脏，用生理盐水匀浆后离心 10min，取上清液 10mL 置于离心试管中，分别用氯仿提取，在 60℃水浴上挥干氯仿，用 50μL 乙醇溶解，用微量注射器取其中 20μL 点于硅胶 GF254 薄层色谱板上，并用 1.0μg·mL^{-1}对照品点样作对照，氯仿－乙醇（6∶1）为展开剂上行展开，吹干溶剂，用紫外分析仪观察荧光斑点。刮下斑点，用乙醇提取，在 λ_{ex} = 470nm 和 λ_{em} = 550nm 条件下，加入 SLS 饱和溶液形成胶束进行测定。

本法的回收率为 96.1%，线性范围为 0.1～100ng·mL^{-1}，线性关系良好，回归方程为 $y = 1.663x + 21.4$（$r = 0.9991$）。

2．HPLC 法测定小鼠血浆中的粉防己碱浓度[17]

仪器：Waters 高效液相色谱仪，Waters 510 型高压泵，Waters™ 486 紫外检测器。

色谱条件：ODS 色谱柱（350mm × 4.6mm I.D.，5μm），流动相为 SDS－乙腈－水（0.062∶70∶30，用硫酸调 pH = 4.0），在临用前经超声脱气处理。检测波长 230nm。流速为 0.7mL·min^{-1}。柱温为室温。内标为盐酸小檗胺。

系统适用性分析：样品经乙醚萃取，粉防己碱在血浆 50～2000ng·mL^{-1}浓度范围内成线性关系。最低检测浓度为 10ng·mL^{-1}；日内和日间平均精密度变异系数分别小于 3.25%和 9.70%。

3．RP－HPLC 法测定粉防己碱的血药浓度[18]

仪器：HP 1100 高效液相色谱仪，二极管阵列检测器。

色谱条件：Hypersil ODS C_{18}色谱柱（350mm × 4.6mm I.D.，5μm），流动相为 MeOH—H_2O（45∶55），在临用前经超声脱气处理。检测波长 210nm。流速为 0.8mL·min^{-1}。内标为

延胡索乙素。

系统适用性分析：粉防己碱在血浆 0.5625 ~ 18μg·mL^{-1}浓度范围内成线性关系，回归方程为 $y = 0.5318x + 0.0688$（$r = 0.9962$）。平均加样回收率 88.5%，日内及日间 RSD 分别为 3.1%和 4.7%。本方法简便、快速、可靠，可为粉防己碱的其他生物样品分析提供参考。

分析样品处理：采用兔耳缘静脉注射给药方式，按不同时间间隔颈动脉取血，分析。

4. 人血浆中汉防己甲素的 HPLC 测定[19]

仪器：HP 1100 高效液相色谱仪，二极管阵列检测器。

色谱条件：Hypersil ODS C_{18}色谱柱（250mm × 4.0mm I.D.，5μm），流动相为甲醇 – 水 = 80:20（v/v），含 0.03%三乙胺。检测波长 282nm。流速为 1.0mL·min^{-1}。内标为安定。

对照品溶液的制备：精密称取汉防己甲素对照品适量，用甲醇配成浓度为 8.66μg·mL^{-1}的对照品贮备液，备用。精密称取内标物安定适量，用甲醇配成浓度为 39μg·mL^{-1}的内标液，备用。

工作曲线的绘制：分别精密吸取对照品储备液适量，用空白血浆配置成 0.289、0.577、1.155、2.309、4.618μg·mL^{-1}浓度的标准血浆溶液。取标准血浆液 600μL 置于具塞离心管内，加入内标液 5μL，乙醚 5mL，密塞，振荡 3min，在 3000rpm 离心 10min。取上清液 4mL，室温 N_2 气流下吹干，用 100μL 流动相溶解，进样 20μL，分析。

系统适用性试验：汉防己甲素在 0.289 ~ 4.618μg·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好，平均加样回收率 95.8%，日内及日间变异小于 5%。方法简便、快速、可靠，可用于汉防己甲素的生物样本分析。

【化学结构谱学数据】

粉防己碱： 无色针状结晶（乙醚），mp 218℃；　$[\alpha]_D^{21}$ + 241.38°（c 0.87，$CHCl_3$）。IRν_{max}^{MeOH} cm^{-1}：1608，1585，1505，1273，1235，1213，1135，1128，1113，1070，1028，845；UVλ_{max}^{MeOH}nm（log ε）：214（4.78），283（3.91）；EI – MS m/z：622（33），621（19），607（6），396（12），395（42），349（7），335（5），198.5（23），198（100），192（10），190（7），176（8），175.5（9），175（39），174（31）[2]。^{1}H – NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ：3.72（1H，d，J = 9.5Hz，H – 1），2.30（3H，s，N – Me），2.87（1H，m，H_a – 3），3.47（1H，m，H_b – 3），2.39（1H，m，H_a – 4），2.89（1H，m，H_b – 4），6.26（1H，s，H – 5），3.70（3H，s，C_6 – OMe），3.15（3H，s，C_7 – OMe），2.48（1H，dd，J = 14.0，1.8Hz，H_a – α），2.67（1H，dd，J = 14.0，10.0Hz，H_b – α），6.52（1H，d，J = 2.2Hz，H – 10），3.88（3H，s，C_{12} – OMe），6.82（1H，d，J = 8.2Hz，H – 13），6.86（1H，dd，J = 8.2，2.2Hz，H – 14），3.84（1H，d，J = 11.0，5.9Hz，H – 1′），2.58（3H，s，N' – Me），2.83（1H，m，H_a – 3′），3.39（1H，m，H_b – 3′），2.69（1H，m，H_a – 4′），2.91（1H，m，H_b – 4′），6.48（1H，s，H – 5′），3.33（3H，s，$C_{6'}$ – OMe），5.96（1H，s，H – 8′），2.75（1H，dd，J = 11.0，12.3Hz，H_a – α′），3.22（1H，dd，J = 12.3，5.9Hz，H_b – α′），6.27（1H，dd，J = 8.2，2.3Hz，H – 10′），6.76（1H，dd，J = 8.2，2.3Hz，H – 11′），7.10（1H，dd，J = 8.2，2.3Hz，H – 13′），7.30（1H，dd，J = 8.2，2.3Hz，H –

14′)；^{13}C - NMR (125.8MHz, $CDCl_3$) δ: 61.2 (C - 1), 42.1 (*N* - Me), 43.9 (C - 3), 21.8 (C - 4), 127.7 (C - 4a), 105.6 (C - 5), 151.2 (C - 6), 55.6 (C_6 - OMe), 137.6 (C - 7), 60.0 (C_7 - OMe), 148.2 (C - 8), 122.6 (C - 8a), 41.7 (C - α), 134.7 (C - 9), 116.0 (C - 10), 149.1 (C - 11), 146.8 (C - 12), 55.9 (C_{12} - OMe), 111.3 (C - 13), 122.6 (C - 14), 63.6 (C - 1′), 42.3 (*N*′ - Me), 45.0 (C - 3′), 24.9 (C - 4′), 127.7 (C - 4′a), 112.5 (C - 5′), 148.4 (C - 6′), 55.6 ($C_{6'}$ - OMe), 143.6 (C - 7′), 120.0 (C - 8′), 127.8 (C - 8′a), 37.9 (C - α′), 134.9 (C - 9′), 132.4 (C - 10′), 121.6 (C - 11′), 153.6 (C - 12′), 121.6 (C - 13′), 129.9 (C - 14′)[1]。

【附记】

对高血压Ⅱ期和Ⅲ期患者口服治疗 110 例，总有效率为 55%；静脉注射的疗效比口服效果为佳[4]。

临床上，对肺癌、晚期直肠癌及矽肺有一定的疗效。小剂量合并放射治疗肺癌 97 例，肺部癌缩小者 60 例，有效率为 61.9%，咳嗽、痰血、胸痛、发热等症状多数有了减轻或消失。所以，粉防己碱是肿瘤放疗的增效药物[20]。

粉防己碱的溴化或碘化二甲基物 - 汉肌松弛剂，可用于针麻手术以及醚麻、腰麻、硬膜外及静脉麻醉等手术。临床配合中麻手术 372 例和 50 例，腹肌松弛有效率分别为 98% 和 95%，呼吸抑制较轻，此优于筒箭毒碱[21~23]。

参 考 文 献

1. Lin LZ, Shieh HL, Angerhofer CK, *et al*. Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Cyclea barbata*. *J*. *Nat*. *Prod*., 1993, 56 (1): 22 ~ 29
2. Dwuma - Badu D, Ayim JSK. Additional alkaloids of Triclisia patens and Triclisia subcordata. *Phytochemistry*, 1975, 14 (11): 2524 ~ 2525
3. Kametani T. *The Chemistryof the Isoquinoline Alkaloids*. Elsevier, New York, 1969: 53
4. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：990，2613
5. Wolff H, Maske H, Stanpfl B, *et al*, Dithizone diabetes . *Pharmakol*., 1952, 216: 440 ~ 456
6. 庞志功，汪宝琪，范春. 北豆根中粉防己碱在兔体内心肝肾的分布研究. 中国药学杂志，1995，30 (8)：491 ~ 492
7. 李凤前，陆彬，陈文彬，等. 肺靶向汉防己甲素缓释微囊的小鼠体内分布. 中国医院药学杂志，200，21 (5)：259 ~ 261
8. 黄如衡. ^{14}C - 汉防己甲素双碘甲烷季铵盐在小白鼠体内的代谢. 药学学报，1982，17 (1)：5 ~ 7
9. 林沐彬，张伟，赵学文，等. 粉防己碱在体内的代谢转化. 药学学报，1982，17 (10)：728 ~ 735
10. 娄建石，等. 粉防己碱在兔体内的药代动力学研究. 中草药，1993，24 (1)：24 ~ 26
11. 庞志功，汪宝琪，范春. 北豆根中粉防己碱的药物代谢动力学研究. 西安医科大学学报，1996，17 (8)：498 ~ 450
12. 程国华，罗佳波. 汉防己甲素肺靶向聚乳酸微球兔体内药动学的研究. 中国药房，2005，16 (10)：736 ~ 738
13. Kuroda H, Nakazawa S, Katagiri K, *et al*., Antitumor effect of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *Chem*. *Pharm*. *Bull*., 1976, 24 (10): 2413 ~ 2420
14. 查力，钱家庆，吕富华. 当归、汉防己甲素、苦参抗实验性心率失常. 药学通报，1981，16 (4)：

53～54
15. 查力，钱家庆，吕富华. 粉防己碱和苦参总碱的抗实验性心率失常作用. 中国药理学报，1981，2（1）：26～28
16. Morimoto Y，Shiraishi N，Utsumi K，*et al*. Inhibition by biscoclaurine alkaloids of platelets aggregation. *Igaku no Ayumi*，1981，117（13）：1083～1086
17. 熊慧瑜，李艳芳，丁岩，等. 建立离子对高效液相色谱法检测小鼠血浆中粉防己碱浓度的测定方法. 中国临床药理学杂志，2004，20（1）：56～59
18. 程国华，桂蜀华，祝晨，等. RP－HPLC法测定汉防己甲素的血药浓度. 中国药师，2004，7（6）：544～545
19. 谭桂山，戴智勇，徐平声，等. 高效液相色谱法测定人血浆中汉防己甲素. 湖南医科大学学报，2000，25（4）：409～410
20. Chen BA，Wang W，Lin GW. Progression on studies of treatment of tumor with tetrandrine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*，2001，21（8）：636～638
21. 中国人民解放军第八医院等. 肌肉松弛剂汉肌松的药理研究及临床观察. 中华医学杂志，1974，54（9）：539～544
22. 苏州医学院中麻研究组. 溴化二甲基汉防己甲素的肌松作用. 中华医学杂志，1976，56（12）：777～778
23. 上海医药工业研究院等. 中药肌肉松弛剂汉肌松的研究. 医药工业，1974，（5）：12～29

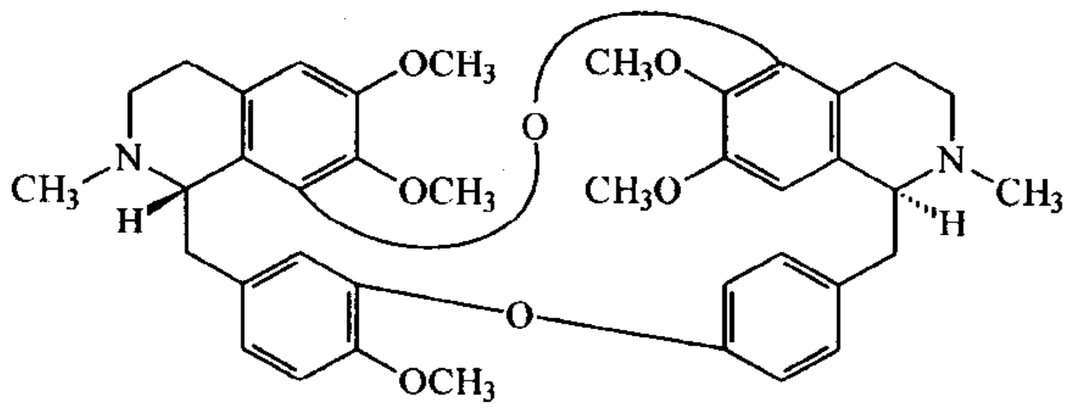
唐松草新碱

【化学名】6,6′,7,7′,12－Pentamethoxy－2,2′－dimethyl－thalidasan

【英文名】Thalidasine

【异名】厚果唐松草次碱；白蓬草达素；唐松草次碱；唐松草达素；粗果白蓬草碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{39}H_{44}N_2O_7$，652

【来源】

1. 粗果唐松草（厚果唐松草）*Thalictrum dasyarpum* Fisch. et Lall.[1,2]
2. 高山唐松草 *T. alpinum* L. 的根[3]
3. 大叶唐松草 *T. faberi* Ulbr.[4,5]
4. 狭叶唐松草 *T. lucidum* L. 的根[6]
5. 小唐松草 *T. minus* L. Race B 的根[7,8]
6. 外卷唐松草 *T. revolutum* DC. 的根[9]
7. 皱纹唐松草 *T. rugosum* Ait. 的根[10]

【ADME/Tox.】

1. 药代动力学[11]

按 24mg·kg^{-1}剂量经尾静脉给小鼠注射唐松草新碱多相脂质体注射液，血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要动力学参数为：$t_{1/2}$ = 23.581min，V_d = 961.32mL·kg^{-1}，CL = 148.62mL·min^{-1}，AUC = 161.483μg·mL^{-1}·min^{-1}。唐松草新碱盐酸盐静脉注射液的血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要动力学参数为：$t_{1/2}$ = 11.123min，V_d = 930.15mL·kg^{-1}，CL = 218.36mL·min^{-1}，AUC = 109.91μg·mL^{-1}·min^{-1}。唐松草新碱多相脂质体注射液的半衰期比唐松草新碱盐酸盐静脉注射液的长，提示唐松草新碱多相脂质体的消除比唐松草新碱盐酸盐慢，脂质体延缓了唐松草新碱向组织的分布，减慢了唐松草新碱从血液循环中消除，使其在体内维持较高的浓度和持续较长时间。

2. 毒性或不良反应

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 520mg·kg^{-1}，静脉注射为 120mg·kg^{-1}[4,5]。

【生物活性与毒性】

1. 抗癌作用

按 200mg·kg^{-1}剂量给予荷瘤大鼠，对瓦克癌瘤 256 有显著的抑制作用[1]；在 70mg·kg^{-1}·日剂量，对小鼠艾氏腹水型癌的抑制率为 50%，对小鼠肉瘤 S_{180}的抑制率为 50%；在 100mg·kg^{-1}·日剂量时，对 Lewis 肺癌的抑制率为 58%[4,5]。

2. 降压作用

对家兔有降低血压的作用[9]。按 4mg·kg^{-1}剂量静脉注射，血压下降 18mmHg，持续时间可达 3min[7,9]，但 12mg·kg^{-1}和 2mg·kg^{-1}剂量下无效[6]。

3. 抗菌作用

对葡萄球菌、粪链球菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌、败血杆菌、痢疾杆菌、变形杆菌、鼠上寒菌、白色念珠菌和鸡沙门氏菌等的生长有抑制作用，最低抑菌浓度为 100μg·mL^{-1}，同样条件下的阳性对照药链霉素的抑菌浓度为 0.39 ~ 100μg·mL^{-1}[6,10,12]。

【分析方法】

HPLC 法测定唐松草新碱的血药浓度[11]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件：Lichrosorb RP－8 色谱柱（250mm × 4.0mm I.D.，10μm），流动相为 MeOH—H_2O（56:44），检测波长为 254nm。流速为 1.0mL·min^{-1}。

系统适用性分析：平均加样回收率 96.1 ± 1.2%。

【化学结构谱学数据】

唐松草新碱：淡黄色无定形固体，mp 105 ~ 107℃；$[\alpha]_D^{27}$ －70°（c 0.89，MeOH）。$UV\lambda_{max}^{EtOH}$nm（log ε）：275（4560），282（4530）；EI－MS m/z：652 $[M]^+$，637，621，425，411，394，379，213，204，190[1,2]。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：7.38，7.75（6H，$2NCH_3$），6.09，6.13，6.25，6.50，6.73（15H，$5OCH_3$），2.46－3.70（9H，ArH）[1]。

参 考 文 献

1. Kupchan SM，Yang TH，Vasilikiotis GS，*et al*. Tumor inhibitors. XLII. Thalidasine，a novel bisbenzyliso-

quinoline alkaloid tumor inhibitor from Thalictrum dasycarpum. *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (12): 3884 ~ 3888
2. Kupchan SM, Yang TH, Vasilikiotis GS, *et al*. Isolation and structural elucidation of thalidasine, a novel bisbenzylisoquinoline alkaloid tumor inhibitor from *Thalictrum dasycarpum*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967, 89: 3075 ~ 3076
3. Wu WN, Beal JL, Doskotch RW, Alkaloids of *Thalictrum*. XXXⅢ. Isolation and characterization of alkaloids from the root of *Thalictrum alpinum*. *J. Nat. Prod.*, 1980, 43 (3): 372 ~ 381
4. 马竹卿. 唐松草新碱的抗肿瘤作用和临床前药理研究. 药学通报, 1980, 15 (7): 334
5. 林隆泽, 花芝芸, 宋纯清, 等. 抗癌植物大叶唐松草化学成分的研究, Ⅰ. 唐松草新碱和 *N* – 去甲唐松草新碱. 化学学报, 1981, 39 (2): 159 ~ 163
6. Wu WN, Beal JL, Mitscher LA, *et al*. Alkaloids of Thalictrum. XV. Isolation and identification of the hypotensive alkaloids of the root of *Thalictrum lucidum*. *Lloydia*, 1976, 39 (4): 204 ~ 211
7. Liao WT, Beal JL, Wu WN, *et al*. Alkaloids of *Thalictrum* XXVII. New hypotensive aporphine – benzylisoquinoline derived dimeric alkaloids from *Thalictrum minus* Race B. *Lloydia*, 1978, 41 (3): 271 ~ 276
8. Liao WT, Beal JL, Wu WN, *et al*. Alkaloids of Thalictrum XXVI. New hypotensive and other alkaloids from *Thalictrum minus* Race B. *Lloydia*, 1978, 41 (3): 257 ~ 263
9. Wu WN, Beal JL, Doskotch RW, *et al*. Alkaloids of Thalictrum. XXII. Isolation of alkaloids with hypotensive and antimicrobial activity from *Thalictrum revolutum*. *Lloydia*, 1977, 40 (5): 508 ~ 514
10. Mitscher LA, Wu WN, Doskotch RW, *et al*. Antimicrobial agents from higher plants. II. Alkaloids from *Thalictrum rugosum*. *Lloydia*, 1972, 35 (2): 167 ~ 76
11. 马宛龙, 黄惠珍, 苏德森, 等. 唐松草新碱两种剂型的药物动力学比较. 沈阳药学院学报, 1988, 5 (4): 235 ~ 237
12. Wu WN, Mitscher LA, Beal JL, *et al*. A note on the isolation and identification of quaternary alkaloids of *Phellodendron wilsonii*. *Lloydia*, 1976, 39 (4): 249 ~ 252

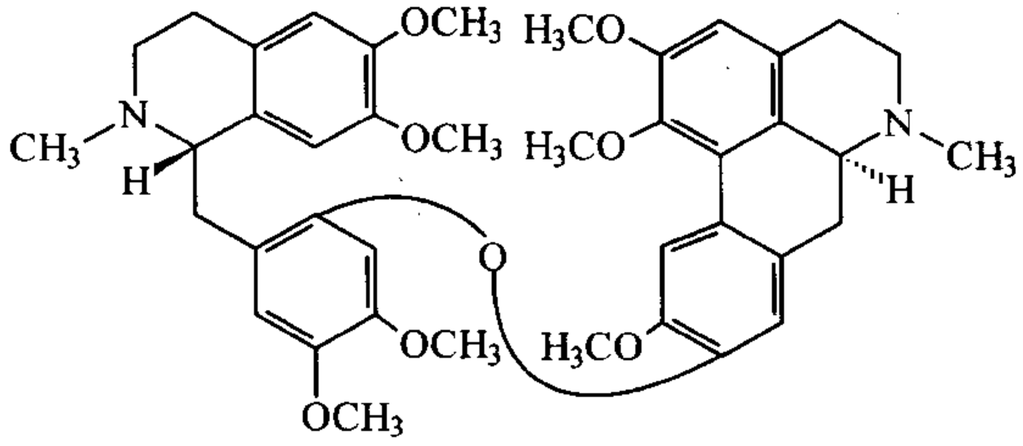
厚果唐松草碱

【化学名】9 – [4,5 – Dimethxy – 2 – [(1,2,3,4 – tetrahydro – 6,7 – dimethoxy – 2 – methyl – 1 – isoquinolinyl) methyl]phenoxy] – 5,6,6a,7 – tetrahydro – 1,2,10 – trimethoxy – 6 – methyl – 4H – Dibenzo [de, g] quinoline, [*S* – (*R**, *R**)] –

【英文名】Thalicarpine

【异名】唐松草碱, 唐松草卡品碱, Thaliblastine, NSC – 68075

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{41}H_{48}N_2O_8$, 696

【来源】

1. 莲叶桐 *Hernandia ovigera* L. 的根皮[1]

2. 粗果唐松草（厚果唐松草）*Thalictrum dasycarpum* Fisch. et. Lall. 的根[2]

3. 异性唐松草 *T. dioicum* L. 的全草[3]

4. 唐松草 *T. polygamum*[4]

5. 外卷唐松草 *T. revolutum* DC. 的根和果实[5-7]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

将大鼠肝脏 S9 组分与厚果唐松草碱在有 NADPH-生成系统存在下温育，原形化合物的残留量为 46%，有八个转化产物生成，*N*-去甲基化得到 *N*-去甲基厚果唐松草碱（*N*-desmethyl thalicarpine，M1，6%），阿朴啡环氧化得到三个微量酮基/羟基化转化产物 M2、M3 和 M4，收率分别为 2%～7%。苄基氧化/还原，得到主要转化产物 M6（28%）和三个微量转化产物 M5、M7 和 M8，收率分别为 2%～7%[8]。

2. 毒性和/或不良反应

临床上，在低于抗肿瘤有效剂量时即出现严重毒性，16 例患者中有 15 例出现严重中枢神经系统和心血管毒性[9]。

小鼠静脉注射的 LD_{50}为 58.6mg·kg^{-1}，腹腔注射的 LD_{50}为 332mg·kg^{-1}[10]和 480mg·kg^{-1}[11]。大鼠静脉注射的 LD_{50}为 78.3mg·kg^{-1}，腹腔注射的 LD_{50}为 284mg·kg^{-1}，灌胃的 LD_{50}为 1500mg·kg^{-1}[12,13]；也见报道大鼠静脉注射的 LD_{50}为 46mg·kg^{-1}，1h 输注的 LD_{50}为 527mg·kg^{-1}，2h 输注的 LD_{50}为 643mg·kg^{-1}[14,15]。

【生物活性】

1. 对心血管系统的作用

给狗和猴静脉注射，可抑制心肌，从而降低心肌收缩力和心率，引起血管扩张、降低血压[9,16,17]。

2. 抗癌作用

对多种肿瘤细胞系细胞的生长都有较强的抑制作用，如大鼠瓦克癌瘤 256、小鼠 Lewis 肺癌、肉瘤 37、艾氏腹水瘤、吉田肉瘤、金生肉瘤、Sa_9 和 HEF 细胞等[12,13,18-20]。对 HeLa 细胞的 ED_{50}为 5μg 分子浓度[21]。对大鼠瓦克癌瘤 256 有抑制作用，抑制率为 90%，治疗指数为 4；对小鼠 Lewis 肺癌的抑制率为 74%。

按 250mg·kg^{-1}剂量给荷瘤小鼠腹腔注射厚果唐松草碱，艾氏腹水瘤小鼠的生命延长率达 114%，腹水淋巴瘤小鼠的生命延长率达 137.2%[22]。

3. 抗菌作用

- 对分枝杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌等均有抑制作用[3,4]

【化学结构谱学数据】

厚果唐松草碱： 无色针状结晶（MeOH），mp 121～123℃；$[\alpha]_D^{25}$ + 131°（*c* 0.1，MeOH)[5]；针状结晶（醋酸己酯），mp 160-161℃；$[\alpha]_D^{25}$ + 133°（*c* 0.83，MeOH），$[\alpha]_D^{25}$ + 89°（*c* 0.88，$CHCl_3$)[2,3,23]。IRν_{max}^{MeOH}cm^{-1}：1608，1585，1505，1273，1235，1213，1135，

1128, 1113, 1070, 1028, 845; UVλ_{max}^{EtOH}nm (log ϵ): 207 (4.50), 279 (4.06), 3.03 (3.70); EI-MS: *m/z* 696 [M]$^+$ (0.001), 695 (0.5), 490 (2.5), 340 (0.6), 324 (0.5), 206 (100)[3]。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.50 (6H, s, *N*-Me×2), 2.53-4.40 (14H, m), 3.57 (3H, s, $C_{7'}$-OMe), 3.77 (6H, s, $C_{4''}$-OMe 和 $C_{5''}$-OMe), 3.80 (3H, s, C_6-OMe), 3.88 (3H, s, C_2-OMe), 3.89 (3H, s, C_{10}-OMe), 6.22 (1H, s, $C_{8'}$-ArH), 6.53 (1H, s, arom.-H), 6.55 (1H, s, arom.-H), 6.60 (2H, s, arom.-H), 6.65 (1H, s, arom.-H), 8.18 (1H, s, arom.-H-11)[3]。

【附记】

抗癌剂。

参　考　文　献

1. Furukawa H, Ueda F, Ito M, *et al*. Alkaloids of *Hernandia ovigera* L. IV. The constituents of *Hernandia ovigera* L. collected in the Bonin Islands. *Yakugaku Zasshi*, 1972, 92 (2): 150~154
2. Kupchan SM, Chakravarti KK, Yoloyama N, *et al*. Thalicarpine, a new hypotensive alkaloid from *Thalictrum dasycarpum*. *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52: 985~993
3. Shamma M, Rothenberg AS, The alkaloids of *Thalictrum dioicum*. *J. Nat. Prod.*, 1978, 41 (2): 169~178
4. Gharbo SA, Beal JL, Doskotch RW, *et al*. Alkaloids of *Thalictrum*. XIV. Isolation of alkaloids having antimicrobial activity from *Thalictrum polygamum*. *Lloydia*, 1973, 36 (3): 349~351
5. Wu WN, Beal JL, Doskotch RW, *et al*. Alkaloids of Thalictrum. XXII. Isolation of alkaloids with hypotensive and antimicrobial activity from *Thalictrum revolutum*. *Lloydia*, 1977, 40 (5): 508~514
6. Jinn Wu, Beal JL, Wu-Nan Wu, *et al*. Alkaloids of Thalictrum. XXXII. Isolation and identification of alkaloids from *Thalictrum revolutum* DC. Fruit. *J. Nat. Prod.*, 1980, 43 (2): 270~277
7. Tomimatsu T, Vorperian E, Beal JL, *et al*. Alkaloids of Thalictrum IV. Isolation of thalicarpine from *T. dasycarpum* and *T. revolutum*. *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54: 1389~1394
8. Wu WN, McKown LA. The in vitro metabolism of thalicarpine, an aporphine-benzyltetrahydroisoquinoline alkaloid, in the rat. API-MS/MS identification of thalicarpine and metabolites. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2002, 30 (1): 141~150
9. Hartwell JL, Sieber SM, *et al*. Types of anticancer agents isolated from plants. *Cancer Treat. Rep.*, 1976, 60 (8): 1031~1067
10. Mircheva I, Stoichkov I. Study of the cumulative toxic effect of thaliblastin. *Farmatsi-ya* (sofia), 1977, 27 (5): 19~22
11. Plam PE, Nick MS, Arnold EP, *et al*. Single- and repeated-dose toxicity of thalicarpine (NSC 68075) in monkeys (A comparison with dogs). *U. S. Nat. Tech. Inform. Serv.*, *PB Rep*. 1971, No. 201914, 164 pp
12. Todorov D, Damyanova M. Studies on the acute toxicity of the antitumer alkaloid thaliblastine. *Probl. Onkol.*, 1975, 3: 53~56
13. Ilarionova M, Maneva K, Todorov D, *et al*. Pathomorphological studies on animals bearing experimental tumors treated with thaliblastine. *Dokl. Akak. Nauk.*, 1975, 33 (5): 719~722
14. Palm PE, Rohovsky MW. Supplemental studies of the single- and repeated-dose toxicity of thalicarpine (NSC 68075) administered by 1- and 2-hour intravenous infusion in rats and rhesus monkeys. *U. S. Nat. Tech.*

Inform. Serv., *PB Rep*. 1973, No. 225832/5GA, 101pp

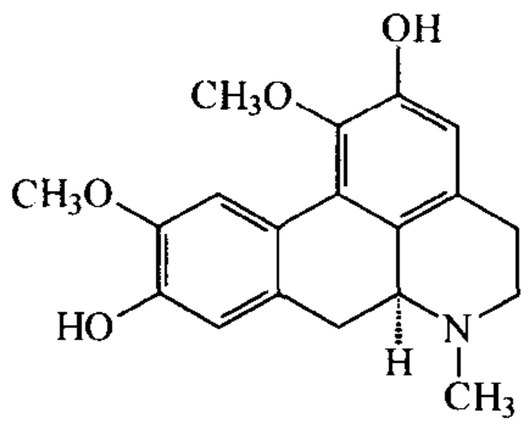
15. Todorov D, Damyanova M. Acute toxicity of the antitumor alkaloid thaliblastine. *Dokl. Bolg. Akak. Nauk*, 1975, 28 (5): 709 ~ 711
16. Herman EH, Chadwick DP. Cardiovascular actions of thalicarpine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1973, 26 (1): 137 ~ 147
17. Herman EH, Chadwick DP. Comparison of the cardio – cascular actions of thalicarpine and its moieties. *Pharmacology*, 1973, 10 (3): 178 ~ 187
18. Malleev A, Stoichkov J, Todorov D, *et al*, Antitumour effect of the alkaloid thaliblastine. *Dokl. Bolg. Akad. Nauk.*, 1975, 28 (15): 713 ~ 715
19. Mircheva I. Selectivity of the antineoplastic effect of thaliblastine. *Dokl. Bolg. Akad. Nauk.*, 1977, 28 (2): 33 ~ 35
20. Cordell GA, Farnsworth NR. Experimental antitumor agents from plants, 1974 – 76. *Lloydia*, 1977, 40 (1): 1 ~ 44
21. Liao LLH, Effect of *d* – tetrandrine and thalicarpine, antitumor plant alkaloids, on *HeLa cells*.. *Proc. Natl. Sci. Counc.*, *Repub. China* 1980, 4 (3): 285 ~ 296
22. Mircheva I, Stoichkov I. Relation of the therapeutic effect to the adminstration schedule of thaliblastine in Ehrlich ascites tumors and lymphoma NK/Ly. *Probl. Onkol.*, 1977, 5: 17 ~ 23
23. Kupchan SM, Yokoyama N. The Structure, configuration and synthesis of thalicarpine, a novel dimeric aporphine – benzylisoquinoline alkaloid. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, 85: 1361 ~ 1165

波 尔 定

【化学名】5,6,6a,7 – Tetrahydro – 1,10 – dimethoxy – 6 – methyl – 4H – dibenzo [de, g] quinoline – 2, 9 – diol, (*S*) –

【英文名】Boldine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{21}NO_4$，327

【来源】

1. 潺槁树里菲木姜子 *Litsea glutinosa* C. B. Rob. 的叶[1]
2. 泥沼木姜子 *L. turfosa* 的树皮[2]
3. *L. wightiana* Hook. f. 树干[3]
4. *Neolitsea konishii* 的叶[4]
5. 舟山新木姜子 *N. sericea* Koidz.[5]

6．檬立米科植物博路都树 *Peumus boldus* Molina 的叶[6]

7．瑞大尼拉木 *Retanlilla ephedra* Brongn.[7]

【ADME/Tox.】

在大鼠离体肝细胞悬浮液中加入波尔定（200μM），在 0～60min 内细胞外波尔定呈时间依赖性衰减。给药后 2min，细胞内波尔定聚集。在整体实验中，给大鼠灌胃或静脉注射波尔定，血浆中波尔定浓度迅速降低，呈一级动力学过程。按 50mg·kg^{-1}或 75mg·kg^{-1}剂量灌胃，30min 内迅速吸收，肝脏中分布量高；脑和心脏中分布量较低。肝脏中分布量最高时，比其在体外抗氧化和保肝作用所需要的浓度还要高[8]。

【生物活性】

波尔定有利尿作用[9]；可抑制大鼠变态反应[10]，有抗过敏作用。对人肝脏微粒体过氧化有保护作用，对链脲霉素所致糖尿病的氧化性亦有保护作用[8,11,12]，因此，有抗氧化作用。波尔定还对 α_1－肾上腺受体亚型 B 和 D 以及 α_2－肾上腺受体亚型 A、B 和 C 具有亲和作用，提示其对 Ca^{2+} 通道和心血管系统的作用[13]。

【化学结构谱学数据】

波尔定： mp 162～164℃（乙醚），$[\alpha]_D$ + 127°（*c* 0.1，EtOH）。UVλ_{max}^{EeOH}nm（log ε）：282（4.15），304（4.15）；EI－MS *m/z*：327，163.5，326，312，298，296，384，282，255，239[1,14]。^{1}H－NMR（200MHz，$CDCl_3$）：δ 2.58（3H，s，NCH_3），3.59（3H，s，OCH_3－1），3.92（3H，s，OCH_3－10），6.64（1H，s，H－3），6.83（1H，s，H－8），7.89（1H，s，H－11）[4]。

参　考　文　献

1．Tewari Sbha，Bhakuni DS，Dhar MM．Aporphine alkaloids of *Lisea glutenosa*．*Pytochemisry*，1972，11（3）：1149～1152

2．Holloway DM，Schienmann F．Co－occurrence of aporphine and biphenyl constituents in *Lisea turfosa*．*Phytochemistry*，1973，12（6）：1503～1505

3．Bhakuni DS，Gupta S．*Planta Med*.，1983，48（1）：52～54

4．Chen KS，Chang FR，Chia YC，*et al*．Chemical constituents of *Neolitsea parvigemma* and *Neolitsea konishii*．*J*．*Chin*．*Chem*．*Soc*.，1998，45：103～110

5．林启寿．中草药成分化学．北京：科学出版社，1977：736

6．Vanhaelen M．Spectrophotometric determination of alkaloids in *Peumus Boldus*．*J*．*Pharm*．*Belg*.，1973，28（3）：291～299

7．Bhakuni DS，Gonzalez C，Sammens PG，*et al*．Alkaloids of *Retanalla ephedra*．*Rev*．*Latinoam*．*Quim*.，1974，20（1－2）：159～167

8．Jimenez I，Speisky H．Biological disposition of boldine：in vitro and in vivo studies．*Phytother*．*Res*.，2000，14（4）：254～260

9．Martha Windholz．Ed．*The Merck Index*，10ed.，New York：Merck & CO．Inc.，1983：184

10．Kikuchi H，Kawaguchi N，Shikawa H．Prophylactic or therapeutic agent for threatment of allergies．Ger．Offen．2，823，266（CL．A61K31/445），14 Dec 1978．

11．Kringstein P，Cederbaum AI．Boldine prevents human liver microsomal lipid peroxidation and inactivation of

cytochrome P4502E1. *Free Radical Biology and Medicine*, 1995, 18 (3): 559 ~ 563
12. Jang YY, Song JH, Shin YK, *et al*. Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin - induced diabetic rats. *Pharmacol. Res.*, 2000, 42 (4): 361 ~ 371
13. Eltze M, Grebe T, Michel MC, *et al*. Affinity profile at α_1 - and α_2 - adrenoceptor subtypes and *in vitro* cardiovascular actions of (+) - boldine. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 443 (1 - 3): 151 ~ 168
14. Jackman LM, Trewella JC, Moniot JL, *et al*. The carbon - 13 NMR spectra of aporphine alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42 (5): 437 ~ 449

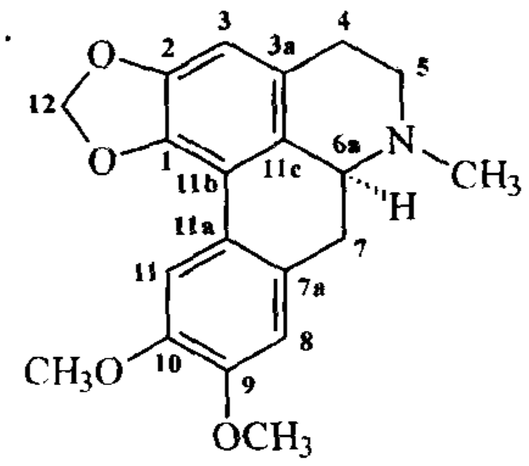
荷包牡丹碱

【化学名】6,7,7a,8 - tetrahydro - 10,11 - di - methoxy - 7 - methyl - 5H - benzo [g] - 1,3 - benzodioxolo - [6,5,4 - de] quinoline, (*S*) -

【英文名】Dicentrine

【异名】*N*,*O* - Dimethylactinodaphnine, Eximine, 山乌龟碱, 痛可宁®

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{21}NO_4$, 339

【来源】

1. 衡州乌药 *Cocculus laurifolius* DC[1]
2. 超群荷包牡丹 *Dicentra eximia*[2]
3. 美丽荷包牡丹 *D. formosa* Walp[3]
4. 奥里根荷包牡丹 *D. oregana* Eastwood[4]
5. 小叶荷包牡丹 *D. pusilla* Sieb. et Zucc.[5] [(*S*) -]
6. 黄花海罂粟 *Glaucium flavum* Grantz.[6]
7. 尖裂片海罂粟 *G. oxylobum* Boiss. & Buhse 的地上部分[7]
8. 蛋黄色海罂粟 *G. vitellinum* Boiss and Buhse. population Seerjan[8]
9. 吕宋青藤 *Illigera luzonensis* Merr. 的茎[9]
10. 月桂树 *Laurus nobilis*[10]
11. 黑壳楠 *Lindera megaphylla* Hemsl. 的根[11 - 13]
12. 山胡椒 *L. oldhamii* Heinsl.[14]
13. 红藤山乌龟 *Stephania brachyandra* Diesl. 的根[15]
14. 荷包地不容 *S. dicentrinifera* H. S. Lo et H. Yang[16]
15. 川南地不容 *S. ebracteata* S. Y. Zhao *et* Lo 的块根[17]

16. 防己科植物汝兰（华千金藤）*S. sinica* 的块根[18]

【ADME/Tox.】

按 10mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射荷包牡丹碱，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型（$C = 0.55e^{-0.20t} + 0.29e^{-0.017t}$），分布迅速，随后是缓慢消除。主要药代动力学参数为：V_d =（12.58 ± 1.11）L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ =（4.32 ± 0.85）min，$t_{1/2\beta}$ =（45.20 ± 7.85）min，C' =（0.51 ± 0.046）L·kg^{-1}·min^{-1}，AUC =（20.95 ± 2.28）μg·min^{-1}·mL^{-1}，$AUMC$ =（1262 ± 354）μg·min^{-2}·mL^{-1}，MRT =（55.18 ± 8.52）min[19]。

【生物活性与毒性】

1. 镇静、镇痛作用

荷包牡丹碱有一定的镇静和镇痛作用[16]。在蛙和哺乳动物中，小剂量可以产生麻醉，大剂量引起抽搐[20]。

2. 对心血管系统的作用

对 α_1－肾上腺素受体有阻断作用。将大鼠的心室细胞用 3μM 的右旋荷包牡丹碱处理，其动作电位持续时间从（59.9 ± 11.3）ms 延长到（201 ± 28.7）ms；可抑制高钾和去甲肾上腺素诱导的大鼠胸大动脉收缩[12]。竞争性抑制去甲肾上腺素和苯肾上腺素诱导的大鼠胸大动脉收缩，对剥离的动脉仍然有效，其作用弱于派唑嗪（prazosin），但强于酚妥拉明（phentolamine）和育亨宾（yohimbine）。在 3～10μM 浓度下抑制去甲肾上腺素诱导的大鼠胸大动脉中磷酸肌醇的形成[13]。左旋荷包牡丹碱有较强的抗心肌缺血、缺氧效应。给豚鼠静脉注射脑垂体后叶素（PPH）诱发急性心肌缺血后按 10mg·kg^{-1}剂量静脉注射左旋荷包牡丹碱，能显著改善豚鼠心电图和心率；夹闭小鼠气管后引起心肌缺氧，按 25mg·kg^{-1}剂量给小鼠腹腔注射左旋荷包牡丹碱，能显著延长小鼠心电消失时间[21]。左旋荷包牡丹碱有抗心律失常的作用。按 10mg·kg^{-1}剂量静脉注射能使 $BaCl_2$ 所致大鼠心律失常迅速转为窦性节律，可明显提高乌头碱所致大鼠室颤和死亡剂量，降低 $CaCl_2$ 所致大鼠和氯仿所致小鼠的室颤发生率和死亡率，对肾上腺素、哇巴因诱发的心律失常有明显的对抗效应，对电刺激下丘脑引起的心律失常有显著的保护效应。右旋荷包牡丹碱也有类似药理活性[22]。用 Langendorff 液灌注兔心和分离兔心细胞做电生理测试，对于自然搏动的心脏，1、3、9μM 的荷包牡丹碱对心率和窦房结、房室结传导影响不显著，但 4.5μM 奎尼丁和 162μM 普鲁卡因胺对心率和窦房结、房室结传导有明显的抑制作用。高剂量的荷包牡丹碱、奎尼丁和普鲁卡因可以显著增加希氏束－浦氏纤维的传导时间，还可以显著增加心房、AV 节和希氏束－浦氏纤维的有效不应期。9μM 的荷包牡丹碱可以延长前室动作电位的持续时间[23]。

100μg·mL^{-1}浓度的荷包牡丹碱，对腺苷二磷酸（ADP，20μmol·L^{-1}）、花生四烯酸（AA，100μmol·L^{-1}）、血小板激活因子（PAF，3.6nmol·L^{-1}）和胶原（10μg·mL^{-1}）诱导的兔血小板聚集有抑制作用[12,9]。浓度大于 30μM 时有微弱的抑制作用，在 150μM 可以完全抑制血小板聚集[13]。

3. 抗肿瘤作用

右旋荷包牡丹碱能延迟肝癌细胞系 HuH－7 的倍增时间而显著抑制其生长，降低肝癌细胞系 HuH－7 和 MS－G2 的体外集落形成率，强烈抑制 DNA 和 RNA 的生物合成。在

MTT检测中，对食道癌细胞系 HCE－6、淋巴癌细胞系 Molt－4 和 CESS、白血病细胞系 HL60 和 K562、肝癌细胞系 MS－G2 有强细胞毒活性。在体外肿瘤生长检测实验中，对重症联合免疫缺陷（SCID）小鼠每次腹腔注射 100μg，一周两次共四周，能显著抑制白血病细胞系 K562 的肿瘤发生率[11]。

（*S*）－荷包牡丹碱对许多肿瘤细胞系均显示细胞毒活性，包括人乳腺癌细胞系BCA－1（$ED_{50}=2.2\mu g\cdot mL^{-1}$），人纤维肉瘤细胞系 HT－1080（$ED_{50}=1.7\mu g\cdot mL^{-1}$），人肺癌细胞系 LUC－1（$ED_{50}=6.1\mu g\cdot mL^{-1}$），人黑色素瘤细胞系 MEL－2（$ED_{50}=3.8\mu g\cdot mL^{-1}$），人结肠癌细胞系 COL－1（$ED_{50}=2.1\mu g\cdot mL^{-1}$），人口腔表皮样癌细胞系 KB（$ED_{50}=1.6\mu g\cdot mL^{-1}$），耐长春碱人口腔表皮样癌细胞系 KB－V1（$ED_{50}=0.9\mu g\cdot mL^{-1}$），鼠淋巴瘤细胞系 P－388（$ED_{50}=0.6\mu g\cdot mL^{-1}$），人表皮样癌细胞系 A－431（$ED_{50}=1.7\mu g\cdot mL^{-1}$），激素依赖人前列腺癌细胞系 LNCaP（$ED_{50}=1.9\mu g\cdot mL^{-1}$），激素依赖人乳腺癌细胞系 ZR－75－1（$ED_{50}=2.8\mu g\cdot mL^{-1}$），人胶质瘤细胞系 U－373（$ED_{50}=1.5\mu g\cdot mL^{-1}$）[24]。

（*S*）－荷包牡丹碱对肿瘤细胞系线粒体有抑制作用，包括：对 Hela 细胞系的 $IC_{50}=33.3\mu M$、对 Mel－5 细胞系的 $IC_{50}=36.3\mu M$、对 HL－60 细胞系的 $IC_{50}=28.3\mu M$、对非癌 3T3 细胞系的 $IC_{50}=35.1\mu M$，而喜树碱作用的 IC_{50}则分别为 0.04μM、0.4μM、0.005μM、2.6μM[25]。

（*S*）－荷包牡丹碱能与 DNA 形成平面构象结合，抑制其解旋，是较强的拓扑异构酶Ⅱ（EC 5.99.1.3）催化抑制剂（$IC_{50}=27\mu M$），但对该酶无毒[26]。本品对酵母拓扑异构酶Ⅰ没有选择性抑制作用[27]。

4．抗真菌作用

荷包牡丹碱有抗真菌活性。在 $300\mu g\cdot mL^{-1}$浓度下，对犬小孢霉（*Microsporum canis*）有中等抑制活性，对石膏样小孢霉（*Microsporum gypseum*）、须毛癣菌（*Trichophyton mentagrophytes*）、絮状表皮癣菌（*Epidermophyton floccosum*）有较强抑制活性[7]。（±）－荷包牡丹碱也有杀菌作用[28]。

5．其他作用

左旋荷包牡丹碱非竞争性拮抗组胺及 Ca^{+}引起的豚鼠结肠带收缩[15]；非竞争性拮抗 5－HT、组胺、K^{+}、Ca^{2+}诱发的大鼠胃底肌条的收缩，具有松弛胃底肌条的作用[29]。

【分析方法】

HPLC 分析法测定大鼠血浆中荷包牡丹碱的含量，研究其药代动力学[19]

仪器：Waters Model 510 高效液相色谱仪，Waters Model 990 光电二极管阵列检测器，日本 Soma 可变波长紫外－可见光检测器。

色谱条件：Nucleosil C_{18}色谱柱（250mm×4.0mm I.D.，5μm），流动相为乙腈－水(35:65，用磷酸调 pH 2.5～2.8)，流速为 $1mL\cdot min^{-1}$，检测波长为 308nm，25℃检测。香豆素为内标化合物。荷包牡丹碱保留时间为 10.23min，香豆素保留时间为 5.91min。

对照品的制备：从黑壳楠（*Lindera megaphylla*）中提取纯化，得（*S*）－荷包牡丹碱。

样品溶液制备与测定：按 $10mg\cdot kg^{-1}$剂量给水合氯醛麻醉大鼠静脉注射荷包牡丹碱，分别于第 2.5、5、10、15、20、30、45、60、90、120、180min 刺心取血 0.3mL。将血转移

入加有肝素的微离心管，在 8000g 离心 3min，得 0.1mL 血浆。加入浓度为 1μg·mL^{-1}的香豆素乙腈溶液 0.2mL，在 8000g 离心 3min，脱去变性蛋白质。取上清作为供试液，每次进样 20μL。

工作曲线与检测限：精密称取荷包牡丹碱对照品适量，用大鼠血浆配成 0.05 ~ 2μg·mL^{-1}的对照品溶液，按上述条件进行测定，绘制工作曲线。对荷包牡丹碱与香豆素峰面积之比 y 与浓度 x 进行回归，$y = 0.809x + 0.016$（$r^2 = 0.999$）。整个研究过程中工作曲线斜率再现性良好，*RSD* 7.32%。大鼠血浆中，荷包牡丹碱检测限为 0.01μg·mL^{-1}，平均回收率为 95.37%。

【化学结构谱学数据】

荷包牡丹碱： 白色针状结晶（无水 EtOH），mp 169℃[30]；长棱柱状结晶（Et_2O），$[\alpha]_D^{17}$ - 63.5°（*c* 1.70，$CHCl_3$）[31]。UVλ nm（logε）：221（4.51），232（sh，4.44），271（sh，4.06），282（4.18），305（4.20），314（sh，4.18）[32]；EI - MS *m/z*：339 $[M]^+$，338，324，307，296，281，265，238[33]。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：2.6，2.7 - 3.4，3.9，6.0，6.1，6.6，6.8，7.7[30]；^{13}C - NMR（DMSO - d_6）δ：141.2（C - 1），147.2（C - 2），106.4（C - 3），126.2（C - 3a），28.7（C - 4），52.9（C - 5），61.9（C - 6a），33.4（C - 7），128.3（C - 7a），110.7（C - 8），148.2（C - 9），146.0（C - 10），111.9（C - 11），122.6（C - 11a），115.8（C - 11b），126.5（C - 11c），100.4（C - 12），43.5（6 - *N* - CH_3），55.4（9 - OCH_3），55.6（10 - OCH_3）[34]。

（-）-荷包牡丹碱，（*R*）-： mp 162 ~ 163℃；[α] D - 53°（*c* 1.0，$CHCl_3$）[35]；mp 169℃[28]；白色片晶（Me_2CO），mp 167 ~ 169℃；$[\alpha]_D^{20}$ - 61°（*c* 0.2，EtOH）。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3000，2925，2840（OMe），1600，1520，1510（芳环），1270（醚链）；UVλ_{max}（log ε）：230（4.52），282（4.17），307（4.31）。^{1}H - NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：7.67（1H，s，H - 11），6.67（1H，s，H - 8），6.52（1H，s，H - 3），6.08（1H，d，*J* = 1.5Hz，—OCH_2O—），5.95（1H，d，*J* = 1.5Hz，—OCH_2O—），3.92（6H，s，C_9 - OCH_3，C_{10} - OCH_3），2.55（3H，s，*N* - CH_3）[17]。

（+）-荷包牡丹碱，（*S*）-： mp 167 ~ 168℃；$[\alpha]_D$ + 55.3°（EtOH）；UVλ_{max} nm（logε）：282（4.19），306（4.23）[36]；mp 168 - 169℃[28]；$[\alpha]_D$ + 57°（*c* 1.0，C_2H_5OH）。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：928，1040。^{1}H - NMR δ：6.51（1H，s，H - 3），2.54（3H，s，*N* - CH_3），6.77（1H，s，H - 8），3.92（6H，s，C_9 - OCH_3，C_{10} - OCH_3），7.67（1H，s，H - 11），5.91（1H，d，*J* = 1.5Hz，H - 12a），6.06（1H，d，*J* = 1.5Hz，H - 12b）[14]。

（±）- Dicentrine： mp 178 - 179℃[28]。

【附记】

用于治疗头痛、腰痛、牙痛、小手术后疼痛及神经衰弱等症[16]。

参　考　文　献

1. Tomita M，Kusuda F. Menispermaceous plants. CII. Alkaloids of *Cocculus laurifolius* DC. structure of laurifoline chloride. *Pharm. Bull.*，1953，1：5

2. Manske RHF. The alkaloids of fumariaceous plants. VII. *Dicentra eximia*. *Can. J. Res.*, 1933, 8: 592
3. Manske RHF. Alkaloids of fumariaceous plants. IX. *Dicentra formosa* Walp. *Can. J. Res.*, 1934, 10: 521
4. Manske RHF. The alkaloids of fumariaceous plants. X. *Dicentra oregana* Eastwood. *Can. J. Res.*, 1934, 10: 765
5. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*, 10ed. Merck & CO. Inc., New Jersey, 1983: 441
6. Lalezari I, Shafiee A, Mahjour M. Major alkaloids of *Glaucium flavum* Grantz, population Ghom. *J. Pharm. Sci.*, 1976, 65 (6): 923 ~ 924
7. Morteza - Semnani K, Amin G, Shidfar MR. Antifungal activity of the methanolic extract and alkaloids of *Glaucium oxylobum*. *Fitoterapia*, 2003, 74: 493 ~ 496
8. Shafiee A, Lalezari I, Rahimi O. Alkaloids of *Papaver* genus IX. Alkaloids of *Glaucium vitellinum* Boiss and Buhse, population Seerjan and *Glaucium pulchrum* Stapf, population Elika. *Lloydia*, 1977, 40 (4): 352 ~ 355
9. Chen KS, Wu YC, Teng CM, *et al*. Bioactive alkaloids from *Illigera luzonensis*. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60 (6): 645 ~ 647
10. Tomita M, Kozuka M, Nakagawa E, *et al*. On the alkaloids of *Laurus nobilis*. *Yakagaku Zasshi*, 1963, 83: 763 ~ 766
11. Huang RL, Chen CC, Huang YL, *et al*. Anti - tumor effects of *d* - dicentrine from the root of *Lindera megaphylla*. *Planta Med.*, 1998, 64: 212 ~ 215
12. Chen CC, Huang YL, Ou JC, *et al*. Bioactive principles from the roots of *Lindera megaphylla*. *Planta Med.*, 1991, 57 (5): 406 ~ 408
13. Teng CM, Yu SM, Ko FN, *et al*. Dicentrine, a natural vascular α_1 - adrenoceptor antagonist, isolated from *Lindera megaphylla*. *Br. J. Pharmacol.*, 1991, 104: 651 ~ 656
14. Lu ST, Wang SJ, Lai PH, *et al*. Alkaloids of Formosan lauraceous plants XV: alkaloids of *Lindera oldhamii* Heinsl. *Yakugaku Zasshi*, 1972, 92 (7): 910 ~ 917
15. 李惠兰，王方材，侯云成，等. *l* - 荷包牡丹碱对豚鼠结肠带收缩的影响. 昆明医学院学报，1994，15 (2)：36 ~ 39
16. 云南省卫生厅编. 云南省药品标准. 昆明：云南科技出版社，1974：316 ~ 318
17. 曾群，闵知大. 川南地不容的生物碱研究. 南京师大学报（自然科学版），1998，21 (4)：73 ~ 75
18. 邹月芝，刘光兴，刘香芸，等. 荧光鉴别法在千金藤植物及生物碱罗通定和痛可宁中的应用. 中国药学杂志，1996，31 (2)：77 ~ 79
19. Tsai TH, Tsai TR, Chou CJ, *et al*. Determination of dicentrine in rat plasma by high - performance liquid chromatography and its application to pharmacokinetics. *J. Chromatogr. B*, 1996, 681 (2): 277 ~ 281
20. Reynolds AK, Randall LO. *Morphine and Related Drugs*. Toronto: University of Toronto Press, 1957: 223
21. 李牧，苏善国，苏彦宏，等. *L* - 荷包牡丹碱对实验性急性心肌缺血缺氧性损伤的保护作用. 昆明医学院学报，1997，18 (9)：63 ~ 64
22. 李惠兰，李牧，苏善国，等. 左旋荷包牡丹碱抗实验性心律失常的研究. 昆明医学院学报，2001，22 (1)：49 ~ 52
23. Young ML, Su MJ, Wu MH, *et al*. The electrophysiological effects of dicentrine on the conduction system of rabbit heart. *Br. J. Pharmacol.*, 1994, 113 (1): 69 ~ 76
24. Likhitwitayawuid K, Angerhofer CK, Chai H, *et al*. Cytotoxic and antimalarial alkaloids from the tubers of *Stephania pierrei*. *J. Nat. Prod.*, 1993, 56 (9): 1468 ~ 1478
25. Stévigny C, Block S, Pauw - Gillet MCD, *et al*. Cytotoxic aporphine alkaloids from *Cassytha filiformis*. *Planta Med.*, 2002, 68: 1042 ~ 1044

26. Woo SH, Sun NJ, Cassady JM, *et al*. Topoisomerase II inhibition by aporphine alkaloids. *Biochem. Pharmacol.*, 1999, 57 (10): 1141 ~ 1145
27. Zhou BN, Johnson RK, Mattern MR, *et al*. Isolation and biochemical characterization of a new topoisomerase I inhibitor from *Ocotea leucoxylon*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63 (2): 217 ~ 221
28. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of alkaloids*. London: Chapman and Hall, 1989: 333
29. 李惠兰，张荣平，叶海涛，等. *L* - 荷包牡丹碱对大鼠胃底肌条收缩效应的影响. 中国中药杂志，2000，25 (7)：426 ~ 428
30. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of spectral data and physical constants for organic compounds*. 2ed, Vol. Ⅲ, Cleveland: CRC Press, 1975: 190
31. Jackman LM, Trewella JC, Moniot JL, *et al*. The carbon - 13 NMR spectra of aporphine alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42 (5): 437 ~ 449
32. Craig JC, Roy SK. Opitcal rotatory dispersion and absolute configuration. II. Aporphine alkaloids. *Tetrahedron*, 1965, 21: 395
33. Jackson AH, Martin JA. Steric effect in the mass spectra of aporphine alkaloids. *J. Chem. Soc. C*, 1966: 2181
34. Ricca GS, Casagrande C. New observation on the proton and carbon - 13 NMR spectra of aporphine alkaloids. *Gazz. Chim. Ital.*, 1979, 109 (1 - 2): 1 ~ 4
35. Casagrande C, Ferrari G. Aporphine alkaloids. I. Alkaloids of a Brazilian *Duguetia*. *Il. Farmaco.*; *Ed. Sci.*, 1970, 25: 442
36. Cava MP, Rao KV, Douglas B, *et al*. Alkaloids of *Cassytha americana* (*C. filiformis L.*). *J. Org. Chem.*, 1968, 33 (6): 2443 ~ 2446

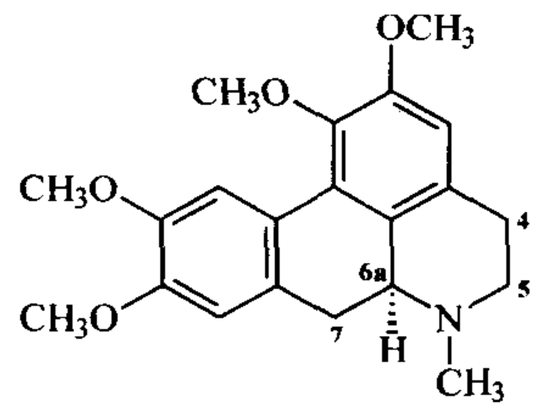
海 罂 粟 碱

【化学名】5，6，6a，7 - Tetrahydro - 1，2，9，10 - retramethoxy - 6 - methyl - 4H - dibenzo [de，g] quinoline，(*S*) -

【化学名】Glaucine

【异名】海罂兰

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{21}H_{25}NO_4$，355

【来源】

1. 黄花海罂粟 *Glaucium flavum* Crantz[1]
2. 山延胡素 *Corydalis bulbosa* DC.（= *C. remota* Fisch. Ex Maxim.）的块茎[2]

【ADME/Tox.】

1. 生物转化

灰色链霉菌［*Streptomyces griseus*（UI1158）］可转化海罂粟碱，产生降海罂粟碱（norglaucine）和2-*O*-去甲基海罂粟碱（2-*O*-demethylglaucine，predicentrine），产率分别为11%和14%。而腐皮镰孢（*Fusarium solani* ATCC 12823）转化海罂粟碱为二去氢海罂粟碱（didehydroglaucine）和降阿朴啡酮（noraporphinone，一种吗啡衍生物），产率分别为60%和21%。如果底物为外消旋海罂粟碱时，腐皮镰孢主要将其转化为去氢化的（+）-（*S*）-海罂粟碱；自发酵液中亦检出旋光活性较强的（-）-（*R*）-海罂粟碱。但是，没有检出*N*-和*O*-去烷基化的海罂粟碱[3]。

2. 吸收

三名志愿受试者体重分别为88kg、68kg和89kg，按60mg剂量单次口服*d*-海罂粟碱，其血药浓度峰值分别为1.5h、2.0h和0.75h，相应的血药浓度分别为200ng·mL^{-1}、285ng·mL^{-1}和255ng·mL^{-1}。

3. 排泄

上述三名志愿受试者从尿液中排泄原形药物为：0～8h，分别为53.2μg、140.8μg和68.5μg；8～24h，分别为6.7μg、16.9μg和10.5μg；24～48h，分别为2.0μg、2.2μg和0μg；48～72h，分别为0μg、1.0μg和0μg。给药后72h内的累计排泄量分别仅占给药剂量的0.10%、0.27%和0.13%。由于未进行粪便和胆汁中的排泄分析，故难以判断其在体内的代谢情况和蓄积情况。

4. 药代动力学

上述三名志愿受试者血浆中*d*-海罂粟碱的$AUC_{0\to 72h}$分别为2076ng·mL^{-1}·h^{-1}、2088ng·mL^{-1}·h^{-1}和685ng·mL^{-1}·h^{-1}，t_{max}、C_{max}和尿中排泄率如上所述。

【生物活性】

1. 抗炎、镇痛作用

本品对动物肉芽组织有抗炎作用、对大鼠足水肿仅有弱的或无作用。对化学、机械及热所致大鼠疼痛无显著镇痛作用[5]。

2. 其他作用

按0.5mg·kg^{-1}剂量皮下注射盐酸海罂粟碱，能抑制电刺激所致猫咳嗽反射；在2～3mg·kg^{-1}剂量时，此作用可持续1～3h，比可待因强，有更高的治疗指数。能延长可溶性环己烯巴比妥或水合氯醛所致睡眠时间。本品还有松弛肌肉、抗肾上腺素、抗变态反应以及抑制条件回避反应等作用[6]。对致敏原所致急性支气管收缩有抑制作用[7]。

【分析方法】

HPLC法测定血样和尿样中的海罂粟碱[4]

仪器：Varian 5000输液泵系统高效液相色谱仪，荧光检测器（20μL流通池）。

色谱条件：LiChrosorb Si 60色谱柱（125mm×4mm，i.d.，5μm），流动相为正己烷-甲醇-四氢呋喃-二乙胺（88.5:7.5:4:0.15），流速为1.5mL·min^{-1}。海罂粟碱（1mg·L^{-1}储备液，每月一配）为对照品。

样品处理：将100μL血清样品与200μL 0.05 mol·L^{-1} NaOH混匀，加载于0.1g硅藻土构成的微柱，平衡15min后用5mL正己烷洗脱。洗脱液于50℃用氮气吹干，残渣用100μL

流动相溶解，进样量为 20μL；尿样与 0.1 mol·L^{-1} NH_4Cl-NH_3 缓冲液（pH 8.1）以 2:1 混合，取 250μL 加载于 0.1 g 硅藻土构成的微柱，其余操作与处理血清样品的方法相同。

【化学结构谱学数据】

海罂粟碱：斜方片针状结晶（醋酸乙酯或乙醚），mp 120℃；$[\alpha]_D^{20}$ + 115°（*c* 3，EtOH）；UVλ_{max}^{MtOH}nm：301；EI - MS *m/z*：355 $[M]^+$（86），354 $[M-H]^+$（100），340 $[M-CH_3]^+$（58），324 $[M-OCH_3]^+$（32）。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：8.10（1H，s，11 - H），6.79（1H，s，8 - H），6.59（1H，s，3 - H），3.93（3H，s，OCH_3），3.91（3H，s，OCH_3），3.88（3H，s，OCH_3），3.66（3H，s，OCH_3），3.03（4H，m，$H_{eq}-4$，$H_{eq}-5$，$H_{eq}-6$，$H_{eq}-7$），2.61（3H，m，$H_{ax}-4$，$H_{ax}-5$，H - 6），2.55（3H，s，*N* - CH_3）；^{13}C - NMR（$CDCl_3$）δ：151.9（C - 2），148.0（C - 9），147.5（C - 10），144.3（C - 1），129.3（C - 7a），128.8（C - 13a），127.1（C - 3b），126.9（C - 11b），124.5（C - 11a），111.7（C - 11），110.9（C - 8），110.4（C - 3），62.5（C - 6a），60.3（OCH_3），60.1（OCH_3），55.9（OCH_3），55.8（OCH_3），53.2（C - 5），43.9（*N* - CH_3），34.5（C - 7），29.2（C - 4）[8]。

二去氢海罂粟碱：结晶（95% EtOH），mp 121.5 ~ 122℃；$[\alpha]_D^{25}$ + 111°（*c* 5.04，EtOH）；UVλ_{max}^{EtOH}nm：280，302；EI - MS *m/z*：353 $[M]^+$（100），352（100），338（88），337（76），335（35），307（29），306（29），294（25），280（51），279（51），176（63）。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：3.08（3H，s，*N* - CH_3），3.28（4H，s，—CH_2-CH_2—），3.93（3H，s，—OCH_3），4.05（9H，s，C_2-OCH_3，C_9-OCH_3，$C_{10}-OCH_3$），6.67（1H，s，能被 D_2O 交换，H - 7），6.93（1H，s，H - 3），7.05（1H，s，H - 8），9.10（1H，s，H - 11）[3]。

【附记】

可试用于治疗哮喘。

参　考　文　献

1. 林启寿. 中草药成分化学，北京：科学出版社，1977：736
2. Go J. Untersuchung über die Bestandteile der koreanischen Corydalis - Knolle（IV）. *Yakugaku Zasshi*，1930，50：933 ~ 940
3. Davis PJ，Wiese D，Rosazza JP. Microbial transformations of glaucine. *J. Chem. Soc.* [Perkin 1]，1977，1：1 ~ 6
4. Fels JP，Lechat P，Rispe R，*et al*. Determination of glaucine in plasma and urine by high - performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*，1984，308：273 ~ 281
5. Nikolov R，Peneva M. Study of the analgesic and anti - inflammatory action of glaucine. *Eksp. Med. Morfol.*，1978，17（4）：190 ~ 194
6. Aleshinskaya EE. Glaucin，a new antitussive preparation. *Khim. Farm. Zh.*，1976，10（1）：144 ~ 147
7. Pons R，Santamaria P，Suchankova J，*et al*. Effects of inhaled glaucine on pulmonary responses to antigen in sensitized guinea pigs. *Eur. J. Pharmacol.*，2000，397（1）：187 ~ 195
8. 许翔鸿，王峥涛，余国奠，等. 延胡索中生物碱成分的研究. 中国药科大学学报，2002，33（6）：483 ~ 486

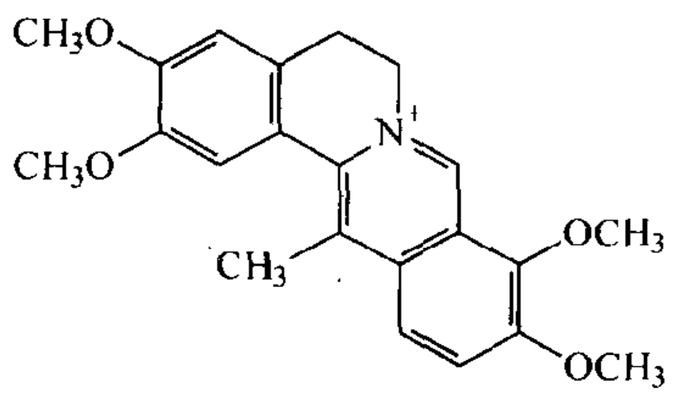
去氢紫堇碱

【化学名】5，6，－Dihydro－2，3，9，10－tetramethoxy－13－methyl－dibenzo［a，g］quinolizinium

【英文名】Dehydrocorydaline

【异名】去氢延胡索素，DHC

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{22}H_{23}NO_4$，365

【来源】

1．延胡索 *Corydalis yanhusuo* W．T．Wang（= *C．bulbosa*）的块茎[1,2]

2．东北延胡索 *C．ambigua* Cham．et schlecht．var．*amurensis Maxim* 的块茎[2]

3．迷延胡索 *C．ambigua* Cham．et schlecht．的块茎[3]

4．细深山紫堇 *C．pallida* Pers var．*tenuis Yatabe* 的全草[4]

【ADME/Tox．】[5,6]

1．分布

静脉或灌胃给予小鼠和大鼠去氢紫堇碱，其在肝脏中呈时间异性分布，在肝脏中滞留时间短。静脉给予后循环进入肝脏就很快分布到非肝脏组织，仅在小叶肝细胞发现去氢紫堇碱，且在全体几乎不发生再分布。灌胃给药，去氢紫堇碱的器官分布是相当有限的，既消化道、肝脏和肾脏。与静脉给药比较，发现去氢紫堇碱存在肝脏首过效应，其在肝脏中的分布随给药途径不同而不同。去氢紫堇碱在正常大鼠和实验性胃溃疡大鼠的体内处置模式没有本质上的区别。

2．代谢

去氢紫堇碱的体内代谢主要是 *O*－去甲基化和随后与葡萄糖醛酸结合。与原形药物相比，代谢产物是微量的。

3．排泄

去氢紫堇碱的排泄途径主要是粪便，尿液和胆汁排泄很少。

【生物活性】

1．抗胃溃疡及抑制胃液分泌

对大鼠实验性胃溃疡，特别是由幽门结扎以及阿司匹林所致溃疡有明显的抑制作用。此两种作用与副交感神经的阻断无关，但可能与体内儿茶酚胺的作用有关[1]。

2．提高耐缺氧力

在小鼠实验中有提高耐缺氧能力，可扩张冠脉，增加冠脉血流量，其作用类似罂粟

碱[7]。

3．松弛血管平滑肌作用

12.5～200μmol·L^{-1}浓度的去氢紫堇碱对大鼠离体胸主动脉环由去甲肾上腺素、KCl 和 $CaCl_2$ 诱发的收缩反应皆呈非竞争性拮抗作用，pD'_2 分别为 5.12、3.83 和 3.49，而且其松弛作用与血管内皮细胞无关。去氢紫堇碱对去甲肾上腺素诱发的血管平滑肌收缩抑制作用与经典钙拮抗剂维拉帕米相似。它对血管平滑肌的松弛作用与外钙内流及内钙释放皆有密切相关性[8]。本品对对豚鼠和家兔有肾上腺素能神经阻断作用[9]。

4．抑制血小板聚集

去氢紫堇碱可增加血小板中 cAMP 的质量浓度，且有抑制血小板聚集的作用[10]。

5．抗变态反应

在Ⅰ型变态反应模型中，给大鼠灌胃 0.5 mmol·kg^{-1}的去氢紫堇碱，有抗变态反应作用，对抗原诱导的末梢肥大细胞组胺的释放也有抑制作用。在Ⅱ型变态反应模型中，无效。在Ⅲ型变态反应模型中，有弱的作用。在Ⅳ型变态反应模型中，有效。因此，去氢紫堇碱不但抑制抗体介导的变态反应，也影响细胞介导的变态反应[11]。

【化学结构谱学数据】

去氢紫堇碱碘化物（$C_{22}H_{23}NO_4^+I^-$）：黄色针状结晶，mp 245－246℃（dec.）[12]。

去氢紫堇碱：黄色晶状粉末；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3386，1604，1522，1276，807；UVλ_{max}^{MeOH} nm：284，336；ESI－MS：m/z 366 $[M+1]^+$。^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：10.67（1H，s），7.91（1H，d，J = 9.1Hz），7.86（1H，d，J = 9.1Hz），7.16（1H，s），6.93（1H，s），5.13（2H，br s），4.36（3H，s，OMe），4.08（3H，s，OMe），4.00（3H，s，OMe），3.94（3H，s，OMe），3.26（2H，br.s），2.97（3H，s，Me）；^{13}C－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：151.4，150.6，147.8，146.5，146.2，133.8，132.3，128.7，125.5，121.8，119.8，119.3，114.0，110.8，63.2，57.3，57.1，56.6，56.3，28.2，18.0[1]。

【附记】

对胃液分泌有抑制作用[13]。

参　考　文　献

1．许翔鸿，王峥涛，余国奠等．延胡索中生物碱成分的研究．中国药科大学学报 2002，33（6）：483～486

2．国家医药管理局中草药情报中心站编．植物药有效成分手册．北京：人民卫生出版社，1983：318～319

3．Dainippon Pharmaceutical Co.，Ltd. Extraction of ulcer－preventive alkaloids from *Corydalis ambigna*. Japan. 1973（'68）Cl 30 A31 Jan. 24，Appl. Jan. 8，1996，2pp，cf. Japan. 15，713（'66）

4．Kaneko H，Naruto S. Constituents of *Corydalis* sps. VII. Studies on the constituents of *corydalis pallida* Pers. var. *tenuis* Yatabe. *Yakugaku Zasshi*，1971，91：101～108

5．Fujii T，Miyazaki H，Nambu K，*et al*. Autoradiographic and biochemical studies of drug distribution in the liver. I. ^{14}C－Dehydrocorydaline. *Eur. J. Drug Metab. Pharma－cokinet.*，1984，9（3）：235～246

6．Fujii T，Miyazaki H，Nambu K，*et al*. Disposition and metabolism of 14C－dehydrocorydaline in mice and rats. *Radioisotopes*，1984，33（8）：519～525

7. 杨企铮，徐实枚，石敬珍. 脱氢延胡索碱的提取和分离. 药学通报 1981，16（7）：404
8. 付彦君，尤春来，张效禹，等. 去氢紫堇碱对大鼠离体胸主动脉平滑肌的作用. 中国药理学与毒理学杂志，2001，15（5）：326～329
9. Kurahashi K，Fujiwara M. Adrenergic neuron blocking action of dehydrocorydaline isolated from *Corydalis bulbosa*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*，1976，54（3）：287～293
10. 郭继东，张国志，何向明. 去氢紫堇碱对兔血小板 cAMP 质量浓度的影响. 北华大学学报（自然科学版），2000，1（4）：312～313
11. Matsuda H，Tokuoka K，Wu J，*et al*. Inhibitory effects of dehydrocorydaline isolated from *Corydalis* Tuber against type I－IV allergic models. *Biol. Pharm. Bull.*，1997，20（4）：431～434
12. Imaseki I，Taguchi H. Studies on the components of *Corydalis* spp. I. Alkaloids of the Chinese Corydalis. On the new base corydalmine and dehydrocorradalmine. *Yakagaku Zasshi*，1962，82：1214～1219
13. 杨文海. 安胃汤治疗反流性食管炎临床观察. 蚌埠医学院学报，2001，26（1）：51

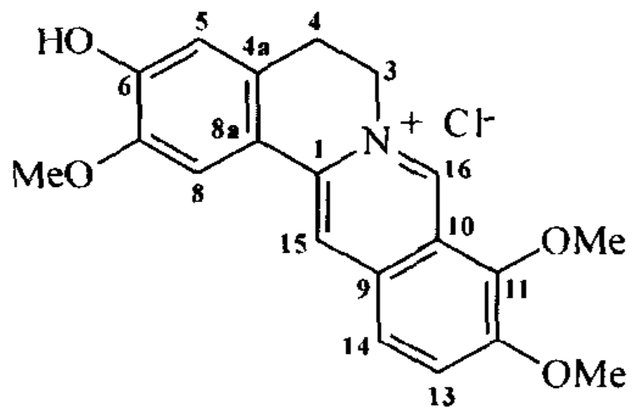
药 根 碱

【化学名】5，6－Dihydro－3－hydroxy－2，9，10－trimethoxydibenzo［*a*，*g*］quinolizinium；7，8，13，13a－Tetradehydro－3－hydroxy－2，9，10－trimethoxyberbinium

【英文名】Jatrorrhizine

【异名】Jateorrhizine，Neprotine，古伦朴根碱，药托根茎素

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{20}NO_4$，337

【来源】

1. 星果草 *Asteropyrum peltatum*（Franch.）Drumm. et Hutch[1,2]
2. 细叶小檗 *Berberis poiretii* Schined. 的根[3]
3. 粉叶小檗 *B. pruinosa* Franch. 的子叶愈伤组织[4]
4. 黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的根茎[5,6]
5. 短萼黄连 *C. chinensis* Franch. var. *brevisepala* W. T. Wang et Hsiao 的根茎[5]
6. 具爪黄连 *C. chinensis* var. *unguiculata* 的根茎[5]
7. 三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 的根茎[5]
8. 古林黄连 *C. gulinensis* 的根茎[5]
9. 线柄黄连 *C. linearisepala* 的根茎[5]
10. 峨眉黄连 *C. omeiensis*（Chen）C. Y. Cheng 的根茎[5]
11. 云南黄连 *C. teeta* Wall.（= *C. teetoides* C. Y. Cheng）的根茎[5]

12. 伏生紫堇 *Corydalis decumbens*（Thunb.）Pers 的块根[7]
13. 黄藤 *Fibraurea recisa* Pierre 的根和根茎[8]
14. 白毛茛 *Hydrastis canadensis* L. 的根[9]
15. 掌叶防己 *Jatrorrhiza palmate*（DC）Miers 的根[10]
16. 冬青叶十大功劳 *Mahonia aquifolium* Nutt. 的茎皮[11-13]
17. 细梗十大功劳 *M. gracilipes*（Oliv.）Fedde 的根[14]
18. 匍匐十大功劳 *M. repens*（Lindl.）G. Don 的根和茎[15]
19. 黄柏 *Phellodendron amurense* Rupr. 的皮[16]
20. 黄叶地不容 *Stephania viridiflavens* H. S. Lo et M. Yang 的块根[17]
21. 多叶唐松草 *Thalictrum foliolosum* DC. 的根茎[18]
22. 狭叶唐松草 *T. lucidum* L. 的根[19]
23. 长柱唐松草 *T. longistylum* DC. 的根[20]
24. 柄果唐松草 *T. podocarpum* Humb 的根[21]
25. 外卷唐松草 *T. revolutum* DC. 的根[22]
26. 心叶青牛胆 *Tinospora cordifolia* Miers 的根[23]

【ADME/Tox.】

给志愿受试者口服盐酸小檗碱（900mg/天，共 3 天），在尿液中可检出药根碱 - 3 - 硫酸酯、去亚甲基小檗碱 - 2 - 硫酸酯和唐松草分定（thalifendine）- 10 - 硫酸酯，去亚甲基小檗碱 - 2 - 硫酸酯为主要排泄产物。此提示药根碱可能以原形药物形式发挥作用[24]。

药根碱在 20℃、浓度为 $2.6\times10^{-3}M\cdot L^{-1}$ 条件下能与人血清白蛋白结合，其离解常数 K_d 为 $7.4\times10^{-6}M\cdot L^{-1}$。其结合较为紧密，相互作用较强，结合位置距血清白蛋白第 214 位色氨酸残基的距离为 2.29nm，结合点可能位于白蛋白的第Ⅱ结合区域内。因此，药根碱进入人体后很可能是由血清白蛋白作为载体运输抵达病变部位而起到治疗作用的[25]。

【生物活性】

1. 抗氧化作用

脂肪氧合酶（lipoxygenase）代谢产物在牛皮癣病理过程中有重要的作用。在药根碱、小檗碱、氧化小檗碱、非洲防己碱、木兰花碱和紫堇块茎碱（corytuberine）中，氧化小檗碱、非洲防己碱和紫堇块茎碱对脂肪氧合酶的抑制活性最强，小檗碱和木兰花碱的抑制作用较低。其抑制作用与抗脂质过氧化作用相关（$r=0.866$）[11]。

2. 对单胺氧化酶的抑制作用

药根碱对大鼠脑线粒体单胺氧化酶（MAO）- A 和 - B 呈现非竞争性抑制作用，IC_{50} 分别为 4 和 62μM。小檗碱仅竞争性抑制 MAO - A 的活性，IC_{50} 为 126μM。巴马丁碱在尽管在 200μM 浓度，对 MAO - A 和 - B 也无抑制作用[6]。

3. 抗菌作用

药根碱对人皮肤真菌体外有很好的抑制作用（MIC 62.5 ~ 125$\mu g\cdot mL^{-1}$），大大强于小檗碱和巴马丁碱（MIC 500 ~ 1000$\mu g\cdot mL^{-1}$）。但药根碱、小檗碱和巴马丁碱对短尾帚霉（*Scopulariopsis brevicaulis*）都有抑制活性[26]。对马拉色氏霉菌（*Malassezia* spp.）生长也有

一定的抑制作用[13]。药根碱对耻垢分支杆菌（*Mycobacterium smegmatis*）的生长也有抑制作用[19]。

4. 抗肿瘤作用

药根碱对肿瘤耐药有逆转作用，在 2μg·mL^{-1}浓度对长春新碱在 KBy 200 细胞的逆转倍数为 5.1 倍[27]。

5. 杀疟原虫活性

药根碱对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）和 *Plasmodium berghei* 有杀虫活性[28,29]。

6. 对心脏的作用

药根碱有抗实验性心率失常的作用[30]；明显增强豚鼠心肌的正性阶梯现象，且其正性肌力作用与外 Ca^{+2}内流有关，不涉及细胞内 Ca^{+2}的释放[31]。药根碱还可拮抗去氧肾上腺素（兔主动脉）和可乐定（clonidine）（大鼠输精管）剂量 - 效应反应曲线。按剂量 10mg·kg^{-1}静脉注射，对毁脊髓大鼠可使甲氧胺（methoxamine）和 B - HT920 累积升压反应曲线平行右移。对电刺激大鼠输精管引起的收缩和刺激大鼠 $C_7 - T_1$ 脊神经导致的心率增快皆呈现双向作用。因此，药根碱可能具有阻断肾上腺素 α_1 受体和对 α_2 受体呈现部分激动的作用[32]。

7. 抗突变活性

在真核试验模型中，药根碱和小檗碱对吖啶橙（AO）诱导的小眼虫（*Euglena gracilis*）突变有拮抗作用，小檗碱的作用更强。此作用与抑制 DNA 拓扑异构酶 I 的活性有关[33]。

【化学结构谱学数据】

药根碱盐酸盐： 红棕色针晶（CH_3Cl），mp 198 ~ 200℃；$IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1}：3400（OH），2900（OCH_3），1600，1530，1510（arom.），1630，1560（C = N），1440，1410，1360，1330，1240（arom. - OCH_3），900，880，820；$UV\lambda_{max}$ nm：225，263，350，385，245（碱性）；345，264，225（酸性）；^{1}H - NMR（200MHz，CF_3COOH）δ：9.47（1H，s，H - 16），8.14（1H，s，H - 15），7.95（1H，d，H - 13），7.90（1H，d，H - 14），7.50（1H，s，H - 8），6.96（1H，s，H - 5），4.84（2H，H_2 - 3），4.31（3H，s，C_{11} - OCH_3），4.17（3H，s，C_{12} - OCH_3），4.09（3H，s，C_7 - OCH_3），3.25（2H，H_2 - 4）[1]。$IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1}：3400（OH），2840（OCH_3），1600，1530，1510（arom.），1635，1565（C = N）；$UV\lambda_{max}^{EtOH}$ nm（logε）：226（4.47），265（4.43），349（4.48），430（3.75）；EI - MS：*m/z* 338 $[M+1]^+$，337，322，150[3]；橙红色针晶，mp 196 - 198℃；^{1}H - NMR（CD_3OD）δ：9.69（1H，s，H - 15），8.73（1H，s，H - 16），8.05（1H，d，J = 9.1Hz，H - 14），7.96（1H，d，J = 9.1Hz，H - 13），7.61（1H，s，H - 8），6.82（1H，s，H - 5），4.88（2H，t，H - 3），4.17，4.06，3.98（每个 3H，s，OMe × 3），3.17（2H，t，H - 4）[10]；^{13}C - NMR（CD_3OD）δ：140.3（C - 1），62.5（C - 3），27.7（C - 4），130.3（C - 4a），110.2（C - 5），151.7（C - 6），149.7（C - 7），115.9（C - 8），123.2（C - 8a），135.5（C - 9），119.4（C - 10），151.9（C - 11），145.7（C - 12），120.9（C - 13），124.4（C - 14），128.2（C - 15），146.1（C - 16），57.7（OMe），57.4（OMe），57.1（OMe）[10]。

药根碱硝酸盐： 黄棕色针晶（EtOH），mp 228 - 229℃（dec.）；$IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1}：3400

(OH), 2840 (OCH_3), 1600, 1530, 1510 (arom.), 1665 (C = N); UVλ_{max}^{EtOH}nm (logϵ): 226 (4.47), 265 (4.43), 349 (4.48), 430 (3.75); ^{1}H - NMR (CF_3COOH) δ: 4.52 (2H, t, J = 6.0Hz, H - 3), 3.14 (2H, t, J = 6.0Hz, H - 4)。

药根碱碘酸盐：红黄色针晶，mp 208 - 210℃。

药根碱氯化物：UVλ_{max}^{EtOH} nm (ϵ): 228 (23400), 241 (20800), 267 (22600), 275 (21000), 352 (25200), 440 (5200)。

【附记】

具有广谱抗菌活性，临床用于抗菌消炎。

参　考　文　献

1. 马元春，张执候，唐祥怡，等. 星果草的化学成分研究. 中国中药杂志，1990，15 (12)：733 ~ 734
2. Nijland MM, van Laer AM, Uffelie OF. The occurrence of jatrorrhizine and columbamine in *Enantia polycarpa* (DC.) Engler and Diels. Paperchromatographic separation of palmatine and berberine. *Pharm Weekbl*. 1966, 101 (18): 405 ~ 407
3. 中国医学科学院药物研究所编. 中草药现代研究（第一卷）. 北京：北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社，1995：81 ~ 82
4. 王东，李启任，杨成兵，等. 粉叶小檗愈伤组织中生物碱的含量变化. 云南大学学报（自然科学版），2000，22 (3)：225 ~ 226
5. 方忻平，王天志，张浩，等. 国产黄连 5 种生物碱的含量测定. 中国中药杂志，1989，14 (2)：33 ~ 35，63
6. Kong LD, Cheng CH, Tan RX. Monoamine oxidase inhibitors from rhizoma of *Coptis chinensis*. *Planta Med.*, 2001, 67 (1): 74 ~ 76
7. 朱大元，宋纯青，高耀良，等. 夏天无碱及其他 11 种化学成分的分离和结构鉴定. 中草药，1980，11 (8)：341 ~ 344
8. 刘润民，赵守训，闵知大，等. 中药黄藤中的季胺生物碱研究. 南京药学院学报，1982，(2)：77 ~ 82
9. Weber HA, Zart MK, Hodges AE, *et al*. Method validation for determination of alkaloid content in goldenseal root powder. *J. AOAC. Int.*, 2003, 86 (3): 476 ~ 483
10. 陈德昌主编. 中药化学对照品工作手册. 北京：中国医药科技出版社，2000：133 ~ 134
11. Misik V, Bezakova L, Malekova L, *et al*. Lipoxygenase inhibition and antioxidant properties of protoberberine and aporphine alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. *Planta Med.*, 1995, 61 (4): 372 ~ 373
12. Ji X, Li Y, Liu H, *et al*. Determination of the alkaloid content in different parts of some *Mahonia plants* by HPCE. *Pharm. Acta Helv.*, 2000, 74 (4): 387 ~ 391
13. Vollekova A, Kostalova D, Sochorova R. Isoquinoline alkaloids from *Mahonia aquifolium* stem bark are active against *Malassezia* spp.. *Folia. Microbiol* (Praha)., 2001, 46 (2): 107 ~ 111
14. 吕光华，陈建民，王立为，等. 细梗十大功劳根的化学成分研究. 华西药学杂志，1995，10 (4)：202 ~ 204
15. Suess TR, Stermitz. Alkaloids of *Mahonia repens* with a brief review of previous work in the genus *Mahonia*. *J. Nat. Prod.*, 1981, 44 (6): 680 ~ 686
16. Bell SE, Bourguignon ES, Dennis AC, *et al*. Identification of dyes on ancient Chinese paper samples using the subtracted shifted Raman spectroscopy method. *Anal. Chem.*, 2000, 72 (1): 234 ~ 239

17. 方圣鼎，王怀女，陈燕，等. 千金藤属生物碱的研究，Ⅱ. 黄叶地不容中的生物碱. 中草药，1981，12（2）：1～3
18. Chattopadhyay SK，Ray AB，Scatkin DJ，*et al*. Quaternary alkaloids of *Thalictrum foliolosum*. *Phytochemistry*，1983，22（11）：2607～2610
19. Wu WN，Beal JL，Mitscher LA，*et al*. Alkaloids of *Thalictrum*. XV. Isolation and identification of the hypotensive alkaloids of the root of *Thalictrum lucidum*. *Lloydia*，1976，39（4）：204～212
20. Wu WN，Beal JL，Leu RP，*et al*. Alkaloids of *thalictrum*. XX. Isolation，identification and structural elucidation of the alkaloids of the root of *Thalictrum longistylum*. *Lloydia*，1977，40（3）：281～289
21. Wu WN，Beal JL，Leu RP，*et al*. Alkaloids of *Thalictrum*. XXI. Isolation and characterization of alkaloids from the roots of *Thalictrum podocarpum*. *Lloydia*，1977，40（4）：384～394
22. Wu WN，Beal JL，Doskotch RW. Alkaloids of *Thalictrum*. XXII. Isolation of alkaloids with hypotensive and antimicrobial activity from *Thalictrum revolutum*. *Lloydia*，1977，40（5）：508～514
23. Sarma DN，Khosa RL，Sahai M. Isolation of jatrorrhizine from *Tinospora cordifolia* roots. *Planta Med.*，1995，61（1）：98～99
24. Pan JF，Yu C，Zhu DY，*et al*. Identification of three sulfate－conjugated metabolites of berberine chloride in healthy volunteers's urine after oral administration. *Acta Pharmacol. Sin.*，2002，23（1）：77～82
25. 陈安家，苏德钊，高继才. 药根碱与血清白蛋白相互作用研究. 山西医科大学学报，1999，30（增刊）：91～92
26. Vollekova A，Kost'alova D，Kettmann V，*et al*. Antifungal activity of *Mahonia aquifolium* extract and its major protoberberine alkaloids. *Phytother. Res.*，2003，17（7）：834～837
27. 张慧珠，杨林，刘淑梅，等. 中药活性成分体外逆转肿瘤细胞多药耐药性的研究. 中药材，2001，24（9）：655～657
28. Wright CW，Marshall SJ，Russell PF，*et al*. *In vitro* antiplasmodial，antiamoebic，and cytotoxic activities of some monomeric isoquinoline alkaloids. *J. Nat. Prod.*，2000，63（12）：1638～1640
29. Vennerstrom JL，Klayman DL. Protoberberine alkaloids as antimalarials. *J. Med. Chem.*，1988，31（6）：1084～1087
30. 后德辉，李玲，王秋娟，等. 五种原小檗碱型化合物对实验性耐缺氧及心率失常的作用. 南京药学院学报，1983，（1）：30～33
31. 熊程亿，方达超. 药根碱对离体豚鼠心房的作用. 中国药理学与毒理学杂志，1989，3（4）：255～257
32. 韩虹，方达超. 药根碱对肾上腺素 *alpha* 受体的阻断作用及部分激动作用. 中国药理学报，1989，10（5）：385～389
33. Cernakova M，Kost'alova D，Kettmann V，*et al*. Potential antimutagenic activity of berberine，a constituent of Mahonia aquifolium. *BMC Complement Altern. Med.*，2002，2（1）：2～5

原 阿 片 碱

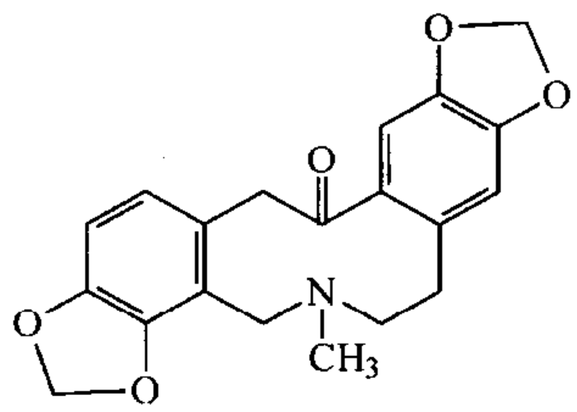
【化学名】4，6，7，14－Tetrahydro－5－methyl－bis［1，3］benzodioxolo［4，5－c：5′，6′－g］azecin－13（5H）－one

【英文名】Protopine

【异名】前鸦片碱，金英花碱，蓝堇碱，普托品，普鲁托品，前陶品，Fumarine，

Macleyine，Corydinine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{19}NO_5$，353

【来源】

1．白屈菜 *Chelidonium majus* L．的根[1]

2．苦地丁 *Corydalis bungeana* Turcz．的全草[2]

3．伏生紫堇 *C．decumbens*（Thunb．）Pers．的块茎[3,4]

4．丽江紫堇 *C．delavayi* Franch．[5]

5．全缘叶元胡 *C．repens* Mandl．Et Muhl．的球茎[6]

6．尖距紫堇 *C．sheareri* S．Moore 的块根（蛇含七）[7]

7．三出延胡索 *C．ternata* 的块茎[8]

8．延胡索 *C．yanhusuo* W．T．Wang 的块茎[1]

9．攀缘指叶紫堇 *Dactylicapnos scandens* Hutch．的根[9]

10．禿疮花 *Dicranostigma leptopodium*（Maxim．）Fedde 的全草[10]

11．药用球果紫堇 *Fumaria officinalis* L．[11]

12．植物南天竹 *Nandina domestica* Thunb．的果实[1]

13．罂粟 *Papaver somniferum* L．的未成熟果实及鸦片[1]

14．酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill．叶[1]

【ADME/Tox．】

1．分布

按 10mg·kg^{-1}剂量经尾静脉给大鼠注射原阿片碱，给药后 5min 即在肺、肾、脾、肠、脑、心、脂肪、睾丸、肝、胃和肌肉等组织中广泛分布，以肺、肾、脾、肠及脑组织中的浓度较高，肺组织浓度最高。给药后 3h，各组织中原阿片碱浓度均明显下降，但此时睾丸、肺中仍维持较高浓度[12,13]。

2．代谢

给马和志愿受试者人口服原阿片碱，在尿液中检出代谢产物 4，6，7，13－四氢－9，10－二羟基－5－甲基－苯并［e］－1，3－苯并二氧［4，5－1］［2］苄辛－12（5H）－酮［4，6，7，13－tetrahydro－9，10－dihydroxy－5－methyl－benzo［e］－1，3－benzodioxolo［4，5－1］［2］benzazecin－12（5H）－one，1］、4，6，7，13－四氢－10－羟基－9－甲氧基－5－甲基－苯并［e］－1，3－苯并二氧［4，5－1］［2］苄辛－12（5H）－酮［4，6，

7，13 - tetrahydro - 10 - hydroxy - 9 - methoxy - 5 - methyl - benzo［e］ - 1，3 - benzodioxolo［4，5 - 1］［2］benzazecin - 12（5H） - one，2］和 4，6，7，13 - 四氢 - 9 - 羟基 - 10 - 甲氧基 - 5 - 甲基 - 苯并［e］ - 1，3 - 苯并二氧［4，5 - 1］［2］苄辛 - 12（5H） - 酮［4，6，7，13 - tetrahydro - 9 - hydroxy - 10 - methoxy - 5 - methyl - benzo［e］ - 1，3 - benzodioxolo［4，5 - 1］［2］benzazecin - 12（5H） - one，3］以及 chelianthifoline（4）、isochelianthifoline（5）、2 - *O* - desmethyl - chelianthifoline（6）。四氢原小檗碱的 N_5 和 C_{13} 桥交叉闭合形成了代谢产物。马和人在这些代谢产物量上基本相同[11]。原阿片碱在大鼠体内经儿茶酚 - *O* - 甲基转移酶作用，2，3 - 二氧亚甲基广泛地去亚甲基化，产生 2 和 3，这些酚羟基代谢产物以共价结合物（葡萄糖醛酸苷或硫酸酯）的形式从尿液排泄[14]。肝脏 CYP2D1 和 CYP2C11 是使原阿片碱去亚甲基的主要代谢酶，CYP1A2 和 CYP3A2 也有一定的作用[15]。

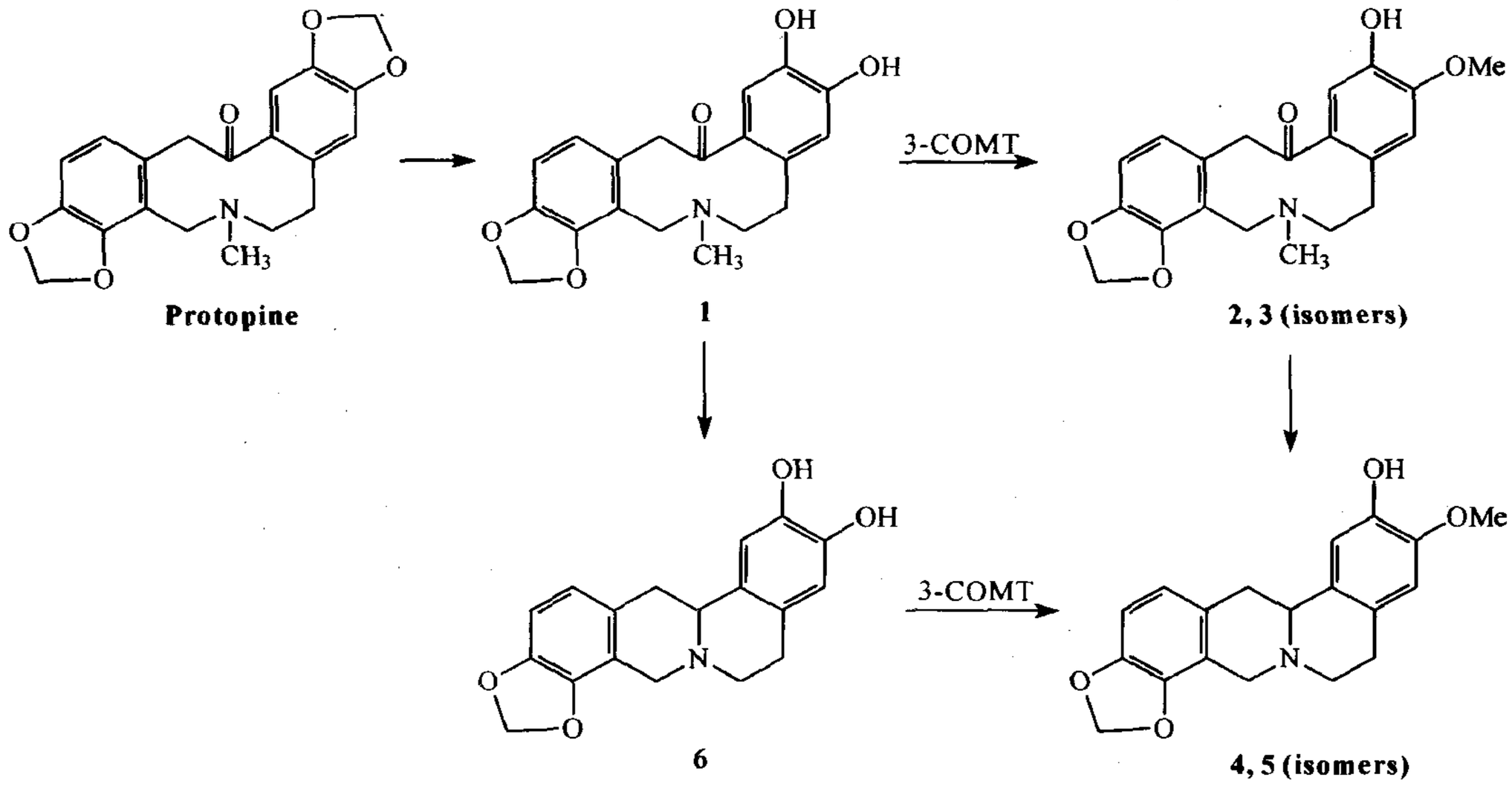


图 5 - 15 原阿片碱在马和人体内代谢过程

3. 排泄

按 10mg·kg^{-1}剂量经尾静脉给大鼠注射原阿片碱，原形原阿片碱迅速自尿中排出，给药后 5min 在尿中即可检测到原形药物，12h 尿中累积排泄量为给予剂量的 30.21%，48h 尿中累积排泄量为给予剂量的 36.87%。48h 自粪便排除仅为给予剂量的 0.35%。24h 从胆汁中排出的原阿片碱仅为给予剂量的 0.16%。给药后 5min 和 15min，原阿片碱与血浆蛋白平均结合率皆低于 1%[12,13]。

4. 药代动力学

按 10mg·kg^{-1}剂量经尾静脉给大鼠注射原阿片碱，其在大鼠体内按一级动力学代谢，呈二室开放模型，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha} = 0.05$ h，$t_{1/2\beta} = 1.85$h，$V_d = 17.28$L，$CL = 6.46$L·h^{-1}，$K_e = 1.52$ h^{-1}，$K_{21} = 3.39$ h^{-1}，$V_1 = 4.24$ L，$K_{12} = 9.24$h^{-1}，$AUC = 1.55$μg·

$h^{-1}\cdot mL^{-1}$。前5个参数说明原阿片碱由中央室向周边室分布快而广，消除迅速，从血浆迅速向组织转移。

按 $10mg\cdot kg^{-1}$剂量给大鼠十二指肠灌胃原阿片碱，血浆中药物主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}=0.06$ h，$t_{1/2\beta}=1.25$ h，$V_d=9.28$ L，$CL=5.13L\cdot h^{-1}$，$t_{max}=0.43h$，$C_{max}=0.20\mu g\cdot mL^{-1}$，$AUC=0.37\mu g\cdot h^{-1}\cdot mL^{-1}$，$F=23.87\%$。大鼠十二指肠灌注原阿片碱，吸收快，由中央室向周边室分布快而广，消除迅速，可能有首过消除的存在；生物利用度低[17]。

5. 毒性

小鼠腹腔注射 LD_{50}为 $0.482\ g\cdot kg^{-1}$[18]。

【分析方法】

1. RP-HPLC 法测定大鼠血浆中原阿片碱[16]

仪器：日本岛津 LC-10A 高效液相色谱仪，LC-10AD 高压泵，SPD-10A 紫外检测器。

色谱条件：反相 ODS 色谱柱（250mm×4.6mm I.D.，5μm），流动相为甲醇-水-10%乙酸（80:20:2），用15%氨水调至 pH 5.6，微孔滤膜过滤后负压脱气 10min。检测波长为285nm，柱温为40℃，速度为 $1.0mL\cdot min^{-1}$。

样品测定：大鼠颈动脉插管取血，肝素抗凝，参考方法2处理，进样分析。

系统适用性分析：工作直线在一系列含有 0.5mL 大鼠血浆的试管中加入不同量对照品溶液，使血浆标准管浓度分别为 0.060、0.125、0.25、0.5、1.0、1.6、$4.0\mu g\cdot mL^{-1}$，按拟订样品处理过程分析，以原阿片碱的峰高为纵坐标，浓度为横坐标，绘制工作直线，计算回归方程和相关系数。回归方程为 $y=2.77x+0.083$（$r=0.998$）。血浆样品在工作直线范围内线性关系良好。

精密度、回收率和定量限：准确配制浓度为 0.125、1.0、$4.0\mu g\cdot mL^{-1}$的原阿片碱血浆样品，一日内经萃取，进样分析后计算3个浓度下的回收率和日内相对标准差。平均回收率分别为 80.6%、96.8%、97 6%；日内 *RSD* 分别为 3.0%、2.6%、1.5%；日间 *RSD* 分别为 6.2%、2.5%、2.1%。信噪比为3时，血浆检测限为 $50ng\cdot mL^{-1}$。

在上述色谱条件下，原阿片碱色谱分离良好，不受杂质峰干扰。保留时间为（5.7±0.1）min。

2. RP-HPLC 法测原阿片碱在大鼠体内分布和排泄[12]

仪器和色谱条件同方法1。

生物样品的制备：大鼠断头处死后取出心、肝、脾、肺、肾、胃、脑、肠、肌肉、脂肪、睾丸，肠组织剪开并刮去内容物清洗。各组织用生理盐水按 1:6 制备组织匀浆（$6mL\cdot g^{-1}$），备用。将粪便干燥后称总重，用生理盐水按 1:15 制成匀浆，在 4000rpm 离心 10min，取上清液，备用。将尿和胆汁各自混匀，记录总体积，装入小试管中，备用。样品在 -50℃保存至测定。

检测方法和色谱行为：

在稀释成 1:15 粪便匀浆的上清液 0.5mL 中加入 $1.0\ mol\cdot L^{-1}$氢氯化钠 0.5mL 混匀，用乙醚提取两次，第1次 4mL，第2次 3mL，每次震荡 4min，将乙醚提取液合并于尖底试管

中，在40℃水浴将乙醚提取液浓缩至1mL，加入0.02mol·L^{-1}硫酸50μL，振荡5min，在4000rpm离心10min，吸取硫酸液25μL进样分析。

取大鼠尿样0.1mL，加入氨－氯化铵缓冲液（pH 10.0）0.5mL混匀，用乙醚提取两次，第1次4mL，第2次3mL，每次震荡4min，以下按上法处理，吸取硫酸液25μL进样分析。取胆汁0.5加入氨－氯化铵缓冲液（pH 10.0）0.5mL混匀，用乙醚提取两次，第1次4mL，第2次3mL，每次震荡4min，以下按上法处理，吸取硫酸液25μL进样分析。大鼠断头处死后取肝脏（尽量吸去组织表面血液），用生理盐水按1:6比例研成匀浆。加入0.2 mol·L^{-1}硫酸0.1mL沉淀蛋白，4000rpm离心10min，取上清液0.5mL，加入0 25 mol·L^{-1}氢氯化钠0.5mL混匀，用乙醚提取两次，第1次4mL，第2次3mL，每次震荡4min，将乙醚提取液合并于尖底试管中，在40℃水浴将乙醚提取液浓缩至1mL，加入0.02 mol·L^{-1}硫酸50μL，振荡5min，在4000rpm离心10min，吸取硫酸液25μL进样分析。脑和其他组织的处理同肝脏。

标准液和空白大鼠生物样品：500μL（尿100μL）使标准管浓度分别为：粪匀浆0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0mg·L^{-1}；尿2.0、4.0、8.0、16.0、32.0、64.0、128.0mg·L^{-1}；胆汁0.1、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0mg·L^{-1}；肝脏0.025、0.05、0.125、0.25、0.5、1.0、2.0mg·L^{-1}；脑组织0.050、0.125、0.250、0.5、1.0、2.0、4.0mg·L^{-1}。按上述样品处理过程分析，以原阿片碱的峰高为纵坐标，浓度为横坐标，绘制工作直线，计算回归方程和相关系数。各样品在工作直线范围内线性关系良好，回归方程为：

粪：$y=0.751x-0.148$（$r=0.998$）；尿：$y=0.675x-1.376$（$r=0.999$）；

胆汁：$y=2.595x+0.016$（$r=0.999$）；肝：$y=0.565x-0.044$（$r=0.999$）；

脑：$y=2.586x-0.016$（$r=0.997$）。

原阿片碱色谱分离良好，不受杂峰干扰。

【生物活性】

1．鸦片成分之一，有促进胆汁分泌的作用。胆汁分泌低的大鼠十二指肠给药，胆汁排出量、胆固醇和胆红素都有增加[19]。

2．有较强的扩张支气管的作用[3]。

3．小鼠腹腔注射70mg·kg^{-1}，终止早期妊娠有效率100%[7]。

4．对肝损伤的保护作用

对肝损伤具有保护作用，在体外能抑制CCl_4引起的肝微粒体脂质过氧化及CCl_4转化；小鼠预先分别灌胃原阿片碱50及100mg·kg^{-1}两次，对CCl_4、硫代乙酰胺、扑热息痛所致的小鼠肝损伤均有保护作用，使SGPT显著降低，肝病理损伤程度减轻[20]。原阿片碱能显著升高肝微粒体，细胞色素P_{450}含量及依赖P_{450}的有关酶活性，而P_{450}在机体解毒过程中起关键作用。这提示原阿片碱提高肝脏解毒功能可能是其抗肝损伤作用的一个环节，通过抑制肝微粒体药物代谢酶阻止化学物质诱导肝毒性[21]。

5．对血小板的作用

具有对抗血小板聚集，影响血小板生物活性物质的释放，保护血小板内部超微结构的作用[21]。

6．对平滑肌的作用

原阿片碱具有松弛多种平滑肌的作用[21,22]。

7．抗心律失常的作用

对乌头碱、毒 K、中枢性心肌缺血再灌注、氯仿、苯肾上腺等引起的心率失常有保护作用，负性频率作用和延长有效不应期是其抗心率失常作用的基础，其机制主要与其阻滞心肌细胞 Na^+ 通道，延长有效不应期有关[21,23]。

8．抗心肌缺血等作用[24]。

9．镇痛作用

原阿片碱对化学刺激和电热刺激引起的疼痛有明显的镇痛作用，但其镇痛作用较吗啡为弱。镇痛作用主要是通过阿片及钙机制，部分是通过肾上腺素能机制[21]。

10．对心脏的作用

原阿片碱具有降低心房自律性、抑制心房肌收缩力、延长其功能性不应期的作用，其负性变频和负性变力效应可能与抑制心肌细胞外钙内流和内钙释放有关[24]。

11．抗疟作用

原阿片碱衍生物具有抗疟作用，有效衍生物抗疟作用机制推测可能是喹啉环有效基因与疟原虫体内 DNA 上环核苷酸中碱基相结合，形成分子复合物干扰核酸的合成，由于疟原虫代谢发生障碍，最终被机体所消灭[21,18]。

12．降压作用

原阿片碱通过直接舒张血管平滑肌，降低外周阻力来实现降压作用[21,25]。

13．其他作用

原阿片碱浓度依赖性地抑制乙酰胆碱酯酶，其抑制方式特殊、可恢复并具有竞争性；用原阿片碱预先处理小鼠，可降低东莨菪碱诱导的记忆衰退[8]。

【化学结构谱学数据】

原阿片碱： 单斜棱柱结晶（乙醇－氯仿），mp 208℃。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1666（—CO—），2777，1492，1265，1047，943，717（—O—CH_2—O—）；UVλ_{max}^{MeOH} nm（logϵ）：290（3.93）[3]；EI－MS：*m/z* 353。^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：6.94（1H，s，H－1），6.68（1H，s，H－4），6.71（2H，s，H－11，H－12），5.98，5.95（各 1H，s，2－O－CH_2—O），3.93（s，CH_2－13），3.61（2H，s，CH_2－8），2.62（2H，br，s，CH_2－6），2.58（2H，s，CH_2－5），1.96（3H，s，*N*－CH_3）[8]；^{13}C－NMR（100MHz，$CDCl_3$）δ：108.17（C－1），146.33（C－2），148.01（C－3），110.48（C－4），31.81（C－5），57.81（C－6），50.80（C－8），117.90（C－8a），146.00（C－9），145.88（C－10），106.73（C－11），125.07（C－12），128.99（C－12a），46.49（C－13），194.93（C－14），136.16（C－14a），101.20（C_2－O－CH_2－O－C_3），100.86（C_9－O－CH_2－O－C_{10}），41.45（*N*－CH_3）[8]。

【附记】

原阿片碱可作为临床防治动脉粥样硬化的有效药物。原阿片碱能显著地抑制正常及内皮素（endothelin 1，ET）诱导的血管平滑肌细胞 VSMC 增殖，并且对 ET 诱导的 VSMC 增殖

抑制作用更明显[22]。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海科学技术出版社，1977：2560，919，726，1564，2304
2. 潘溪庆，关美君，方起程. 苦地丁生物碱的初步研究. 药学通报，1981，16（4）：57
3. 王兆全. 安徽元胡（夏天无）的化学成分研究. 中草药通讯，1977，（8）：349～352
4. 朱大元，宋纯青，高耀良，等. 夏天无碱及其他11种化学成分的分离和结构鉴定. 中草药，1980，11（8）：341～343
5. 罗士德，丽江紫堇的生物碱成分. 云南植物研究，1981，3（2）：185～188
6. 方起程，林茂，周金云，等. 全缘叶元胡生物碱的化学研究. 药学通报，1982，17（1）：3～4
7. 周继明，余朝著，贾元，等. 蛇含七有效成分的研究. 中草药，1981，12（3）：99～100
8. Kim SR，Hwang SY，Jang YP，*et al*. Protopine from *Corydalis ternate* has anticholinesterase and antiamnesic activities. *Planta Medica*，1999，65：218～221
9. 乐开礼，原鸦片碱的解痉镇痛作用. 中国药理学报，1981，2（1）：18～18
10. 畅行若，王宏新，周光治，等. 秃疮花化学成分及组织形态研究. 药物分析，1982，2（5）：273～277
11. Wynne PM，Vine JH，Amiet RG. Protopine alkaloids in horse urine. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*，2004，811（1）：85～91
12. 杨丹莉，黄燮南，孙安盛，等. RP－HPLC法测普鲁托品在大鼠体内分布和排泄. 中国药理学通报，2003，19（4）：444～447
13. 杨丹莉，黄燮南，孙安盛，等. 生物样品中普鲁托品的HPLC测定方法和普鲁托品在大鼠体内药代动力学. 四川生理科学杂志，1999，21（4）：34
14. Paul LD，Maurer HH. Studies on the metabolism and toxicological detection of the Eschscholtzia californica alkaloids californine and protopine in urine using gas chromatography－mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*，2003，789（1）：43～57
15. Paul LD，Springer D，Staack RF，*et al*. Cytochrome P450 isoenzymes involved in rat liver microsomal metabolism of californine and protopine. *Eur. J. Pharmacol.*，2004，485（1－3）：69～79
16. 杨丹莉，黄燮南，孙安盛，等. RP－HPLC法测定大鼠血浆的普鲁托品浓度及其药代动力学研究. 药学学报，2001，36（10）：790～792
17. 杨丹莉，黄燮南，孙安盛，等. RP－HPLC法测定十二指肠给予普鲁托品在大鼠体内的药代动力参数. 遵义医学院学报，2004，27（3）：224～225
18. 赵一，郑家骥，黄世英，等. 普鲁托品衍生物的抗疟实验研究. 药学通报，1981，16（6）：7～10
19. Reynier M，Lagrange E，Haring J. Effect of fumaria extract protopine and papaverine on the biliary secletion of the hypocholerecticrat. *Trau. Soc. Pharm. Montpellier* 1977，37（2）：73～84
20. 魏怀玲，刘耕陶. 紫堇灵、乙酰紫堇灵及原鸦片碱对小鼠实验性肝损伤的保护作用. 药学学报，1997，32（5）：331～336
21. 邓敏，宋秀媛，王家富，等. 普洛托品的药理作用研究进展. 中草药，2001，32（3）：572～574
22. 邓敏，宋秀媛，王家富，等. 普洛托品对兔胸主动脉平滑肌细胞增殖的影响. 中国药理学通报 2001，17（3）：306～309
23. 陆泽安，王德成，陈植和，等. 普鲁托品的抗实验性心律失常作用. 中国药学杂志，1995，30（2）：81～84

24. 余丽梅，孙安盛，吴芹，等. 普鲁托品对豚鼠离体心房生理特性的影响. 中国药理学通报，1999，15（5）：432～434
25. 李斌，黄燮南，吴芹，等. 普鲁托品对大鼠血压的影响. 遵义医学院学报，2003，26（3）：209～212

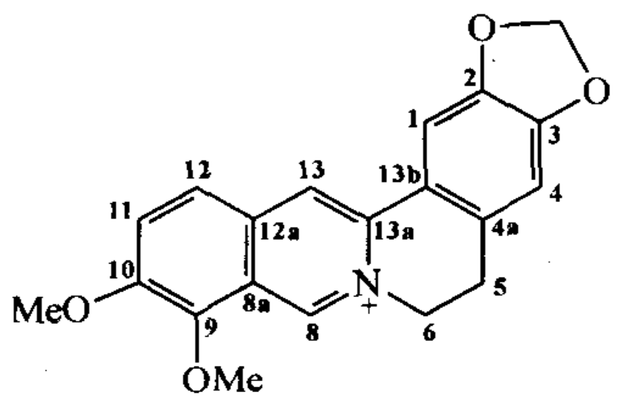
小　檗　碱

【化学名】5，6－Dihydro－9，10－dimethoxybenzo［g］－1，3－benzodioxolo［5，6－a］quinolizinium

【英文名】Berberine

【异名】黄连素，Umbellatine

【结构式】



【分子式及分子量】$[C_{20}H_{18}NO_4]^+$，336

【来源】

1. 九莲小檗 *Berberis julianae* Schneid. 的根
2. 日本小檗 *B. thunbergii* DC. 的根茎和木材部分[1]、根皮和茎
3. 金花小檗 *B. wilsonae* Hemsl. 的根[2]
4. 白屈菜 *Chelidonium majus* L. 的种子[3]
5. 黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的根茎[4]
6. 阔叶十大功劳 *Mahonia bealei* Fort. Carr. 的根、茎和叶[5]
7. 湖北十大功劳 *M. confusa* Sprague 的根、茎和叶[5]
8. 宽苞十大功劳 *M. eurybracteata* 的根、茎和叶[5]
9. 宽叶十大功劳 *M. forgesii* Takeda 的根和茎[5]
10. 细叶十大功劳 *M. fortunei* Lindl. Fedde 的根、茎和叶[5]
11. 细梗十大功劳 *M. gracilipes* Oliv. Fedde 的根、茎和叶[5]
12. 日本十大功劳 *M. japonica*（Thunb.）DC. 的叶[5,6]
13. 黄柏 *Phellodendron amurense* Rupr. 的树皮[7]、果实[8]
14. 头花千金藤（金钱吊乌龟）*Stephania cepharantha* Hayata 的根[9]
15. 酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. 的叶[10]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

小檗碱为季铵碱，一般认为口服吸收缓慢，其口服给药后 4h 达到血浆浓度峰值[11]。因此，口服用于治疗肠道感染。人口服 0.4 g，30min 后血中浓度约为 1μg·mL^{-1}[12]。亦有

报道给小鼠灌胃小檗碱易于吸收，人口服也如此[13]；但犬口服吸收较差[14]。

2. 分布

给小鼠静脉注射^{3}H－小檗碱，立刻出现峰值，19min 消失一半，72 h 仍能检测到其存在。按小于 1/2LD_{50}静脉给予小檗碱，1～4 h 出现峰值，以心、肾、脑分布较高；按稍大于 LD_{50}静脉给予小檗碱，死亡时亦以心、肾、脑分布较高。静脉给予后 1h 和灌胃给药后 6h，皆已通过胎盘屏障；灌胃给药后 6 h 已达胎脑和胎肝[15]。给家兔静脉注射或灌胃给予小檗碱，分布广泛，其中肺中浓度较高，其次为肝、脾、肾、心。小檗碱与家兔血浆蛋白结合率为 38%[16]。

3. 代谢

给志愿受试者每天按 0.9 g 剂量口服盐酸小檗碱，计 3 天，从尿液样品中检出 3 个代谢产物，分别鉴定为：药根碱－3－硫酸酯（jatrorrhizine－3－sulfate）、去亚甲基小檗碱－2－硫酸酯（demethyleneberberine－2－sulfate）和唐松草分定－10－硫酸酯（thalifendine－10－sulfate），去亚甲基小檗碱－2－硫酸酯是主要代谢产物[17]。

4. 排泄

给小鼠静脉注射小檗碱，排泄速度缓慢，72h 总排泄率为 51.46%，以尿液中排泄为主，亦可经胆汁排泄。给大鼠静脉注射或灌胃给予小檗碱，6 天内从尿液和粪便中的排泄率分别为给予剂量的 73%和 10.9%，尿液中的排泄物以原形小檗碱为主，并有代谢产物[16]。

5. 药代动力学

按 10mg·kg^{-1}剂量给大鼠经股静脉注射小檗碱，其在血液、肝脏和胆汁中的消除半衰期 $t_{1/2}$分别为（12.5±1.6）、（29.4±5.7）、（160.0±16.5）min。肝脏中 AUC =（70±14）μg·min^{-1}·mL^{-1}，血液中 AUC =（291±59）μg·min^{-1}·mL^{-1}，在血－胆汁分布比率（$AUC_{胆汁}/AUC_{血液}$）为 7.2，因此，小檗碱在肝脏被代谢，存在肝胆分泌[18]。

按 2mg·kg^{-1}剂量给兔静脉注射小檗碱，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数为：A =（1.52±1.62）μg·mL^{-1}，B =（0.10±0.03）μg·mL^{-1}，α =（22.33±11.04）h^{-1}，β =（0.14±0.02）h^{-1}，V_{ss} =（38.30±12.24）L，AUC =（0.84±0.27）μg·h^{-1}·mL^{-1}，CL =（5.46±1.62）L·h^{-1}，K_{10} =（1.75±1.17）h^{-1}，K_{12} =（18.72±10.41）h^{-1}，K_{21} =（1.99±0.79）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ =（2.32±1.18）min，$t_{1/2\beta}$ =（5.28±1.00）min[19]。

给兔灌胃小檗碱，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，呈现快慢二相，主要药代动力学参数[16]为：$t_{1/2\alpha}$ =（1.41±0.16）h，$t_{1/2\beta}$ =（35.3±1.3）h，K_a =（2.45±0.22）h^{-1}，V_c =（7.9±0.9）L·kg^{-1}，V_d =（20±3）L·kg^{-1}。在给兔静脉注射^{3}H－小檗碱研究中，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，呈现快慢二相，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$ =（1.03±0.11）h，$t_{1/2\beta}$ =（35.8±2.0）h，V_c =（6.66±0.81）L·kg^{-1}，V_d =（22.1±1.7）L·kg^{-1}。说明给兔灌胃小檗碱吸收快，分布广，消除缓慢。

给家兔灌胃三棵针水煎剂，其中的小檗碱在家兔血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数[20]为：β = 0.1025 h^{-1}，α = 0.2681 h^{-1}，K_α = 1.6374 h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ =

0.3869 h，$t_{1/2\beta}$ = 6.76 h，$t_{1/2}K_{\alpha}$ = 0.4232 h，K_{21} = 0.1553 h^{-1}，K_{12} = 0.0384 h^{-1}，K_{10} = 0.1769 h^{-1}，t_{max} = 3 h，C_{max} = 25.2μg·mL^{-1}，AUC = 211.94μg·h^{-1}·mL^{-1}，V = 1.151L，CL = 0.118L·h^{-1}。小檗碱属于中速消除、快速吸收的药物，在动物体内口服可以维持较长时间的有效治疗浓度。

人口服小檗碱 300mg，$t_{1/2}K_a$ = 0.8689 h，$t_{1/2}K_e$ = 2.9415h，t_{max} = 2.3684 h，C_{max} = 394.7μg·L^{-1}[13]。

6. 毒性和/或不良反应

服用治疗量相当安全，不良反应很少，长期服用未见任何毒副反应。灌胃给药对胃有一定的损伤[21]。

【生物活性】

1. 抗癌作用

对移植 Lewis 肺癌纵隔淋巴结转移有抑制作用[22]，对人卵巢癌 SVKO3、人喉癌 Hep－2、人咽癌 Fadu、人原代培养成纤维细胞瘤、小鼠原代培养成纤维细胞瘤和 Hela 细胞等有细胞毒活性，其 IC_{50}小于 0.03μmoL·L^{-1}[23]；对人食管癌细胞的细胞增生有抑制作用[24]。小檗碱还能诱导人白血病 HL－60 细胞凋亡[25]、诱导小鼠巨噬细胞产生白介素－12 p40[26]，对人膀胱肿瘤细胞芳胺 *N*－乙酰基转移酶活性[27]和人结肠癌细胞环氧化酶－2 转化活性等有抑制作用[28]。对小鼠胸腺细胞凋亡也有抑制作用[29]。小檗碱（1～300μmoL·L^{-1}）还可抑制骨髓瘤细胞 $IK_{(V)}$和 $IK_{(ca)}$，IC_{50}近 15μmoL·L^{-1}和 50μmoL·L^{-1}[30]。

2. 抗微生物作用

（1）抗菌作用[31～35]：体外试验证明，对金黄色葡萄球菌、霍乱孤菌、溶血性链球菌、脑膜炎球菌、炭疽杆菌和枯草杆菌等皆有较强的抑菌作用，对白喉杆菌、痢疾杆菌、绿色链球菌有抑制作用，对肺炎杆菌等多种杆菌亦有效，对大肠杆菌、变形杆菌、伤寒杆菌作用较弱，对宋氏痢疾杆菌、副伤寒杆菌、绿脓杆菌则几乎无作用。

（2）抗原虫作用[36～40]：体外试验证明，在 7.5μg·mL^{-1}浓度时对钩端螺旋体有杀灭作用。其硫酸盐在体外和体内皆有抗阿米巴原虫作用，体外效力相当于汉防己甲素的 1/4 和依米丁的 1/128，体内效力相当于汉防己甲素的 1/16。对恶性疟原虫和锥虫有杀灭活性。

3. 抗炎、免疫作用

对大鼠气管变态性炎症[41]和延迟型过敏反应有抑制作用[42]，可抑制血小板和内皮细胞花生四烯酸的代谢[43]。在管间质性肾炎模型中，有免疫抑制作用[44]。对慢性胆囊炎患者，口服有良好效果。灌胃给药和局部给药对 5－羟色胺诱导的后足肿胀有较强的抑制作用，并呈剂量效应。灌胃给药对醋酸诱导的血管透性增加也有抑制作用。还有镇痛活性[21]。

4. 对神经递质、心脏和循环系统的作用

小檗碱对心肌肥大实验性大鼠的交感神经有调节作用[45]，对神经细胞有保护作用[46～48]。小剂量加强小鼠大脑皮层的兴奋过程，大剂量则减弱。还有抗脑缺血等作用[49,50]。在哺乳类动物心脏标本上，小剂量能增强乙酰胆碱的作用，大剂量则表现为对抗作用。对整体动物也是如此，小剂量增强乙酰胆碱或电刺激迷走神经外周端引起的血压下降，大剂量则削弱此种反应。静脉注射或口服给药，对麻醉犬、猫及兔或不麻醉大鼠皆

可引起血压下降。还有某些抗肾上腺激素样作用。小檗碱是心肌 K_{ATP}通道的拮抗剂[51]。对实验动物还有抗心率不齐的作用[52]，保护心脏[53]，对心力衰竭的发生具有保护作用[54,55]。

5．对平滑肌的作用

对子宫、膀胱、支气管、肠胃道等平滑肌皆有兴奋作用，对离体大鼠肠系膜动脉平滑肌有松弛作用[56]。

6．对胆汁分泌及血液的影响

有利胆作用。能增加胆汁形成，使胆汁变稀。在慢性实验中，按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃或按 2mg·kg^{-1}剂量肌内注射，可降低血清胆固醇。

7．降糖作用

小檗碱能通过肝细胞发挥非胰岛素依赖性降糖作用，但不能增加胰岛素的分泌[57]。

8．其他作用

小檗碱能延长戊巴比妥睡眠时间及降低家兔眼内压，还有解热、抗利尿、局部麻醉、镇静、镇痛[21]等作用。

【分析方法】

1．微透析－HPLC 偶联法分析大鼠血、肝和胆汁中的小檗碱浓度[18]

仪器：高效液相色谱仪，美国 BAS PM－80 泵，Varian 紫外检测器。

色谱条件：Zorbax SB－phenyl 色谱柱（150mm×4.6mm I.D.，5μm），流动相为乙腈－甲醇－20mM NaH_2PO_4（pH 3.0）（35:20:45，v/v）和 0.1mM 1－辛烷基磺酸，检测波长为 346nm，流速为 1mL·min^{-1}，柱温为室温。对照品为盐酸小檗碱。

按 10mg·kg^{-1}剂量经股静脉给雄性大鼠注射，同时将微透析探针插入颈静脉向着大鼠右心房、肝中央瓣和胆道，获得生物体液。

系统适用性分析：本法检测限为 10ng·mL^{-1}，在 0.05～50mg·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好，$r=0.995$。

2．HPLC 法分析兔血浆、尿液和胆汁中的小檗碱浓度[19]

仪器：高效液相色谱仪，美国 Beckman 110A 泵，日本日立 638－41 紫外检测器。

色谱条件：ODS 色谱柱（250mm×4.6 mm I.D.，5μm），流动相为 60～63% 乙腈的 0.1%磷酸水溶液（用浓氨水调 pH 6.0），检测波长为 267nm，流速为 1mL·min^{-1}。

系统适用性分析：本法小檗碱在血浆、尿液和胆汁中的检测限分别为 18.1ng·mL^{-1}、2.3ng·mL^{-1}和 90.4ng·mL^{-1}，在沉淀蛋白血浆和有机溶剂提取的尿液和胆汁中的回收率分别为 78.3%和 82.9%。日内和日间 RSD 皆小于 6%。小檗碱在血浆中 18.1～903.5ng·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好，回归方程为 $y=0.6519x-0.0079$（$r^2=0.9996$）；在尿液中 2.3～90.4ng·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好，回归方程为 $y=0.0464x+0.0001$（$r^2=0.9999$）；在胆汁中 90.4～1810ng·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好，回归方程为 $y=0.16514x-0.0212$（$r^2=0.9992$）。

样品处理：按 2mg·kg^{-1}剂量给兔静脉或肌内注射小檗碱，在拟订时间制备血浆、收集尿液和胆汁。血浆样品用乙腈处理沉淀蛋白，尿液和胆汁样品用 5% 2－丙醇的二氯甲烷提取。

3．胶束增敏荧光法测定小檗碱在兔体内的血药浓度[20]

在 RF－540 荧光分光光度计上扫描，激发波长 λ_{ex}为 420nm，发射波长 λ_{em}为 510nm，加 SLS 后无红移紫移现象，荧光强度增加 3 倍。小檗碱浓度在 $2\times10^{-9}\sim8\times10^{-5}$g·mL^{-1}范围内有良好的线性关系，平均回收率为 95.3%。

【化学结构谱学数据】

小檗碱：UVλ_{max}^{EtOH}nm（logϵ）：225（4.64），270（4.02），331（3.88）[58]。EI－MS *m/z*：340（10），339［M$^+$］（45），338（22），324（3），308（6），191（10），174（18），169.5［M］$^{2+}$（5），165（20），164（100），111（16）[59]。^{1}H－NMR：8.68（1H，s，H－13），8.11（1H，d，J_{11-12} = 8.9Hz，H－11），7.99（1H，d，J_{11-12} = 8.9Hz，H－12），7.64（1H，s，H－1），6.94（1H，s，H－4），6.12（2H，s，C_{2-3}－O－CH_2－O），4.23（3H，s，C_9－OCH_3），4.12（3H，s，C_{10}－OCH_3）。

小檗碱羟基化合物：黄色针状结晶（乙醚），mp 145℃。

氯化物的二水合物为黄色结晶，微溶于冷水，易溶于沸水，几乎不溶于冷乙醇、氯仿和乙醚。

小檗碱碘化物：mp 263～265 ℃（dec.）。^{1}H－NMR（361.07MHz，DMSO－d_6）δ：7.79（1H，s，H－1），7.09（1H，s，H－4），3.22（1H，t，J = 5.6Hz，H－5），4.95（1H，t，J = 5.6Hz，H－6），9.91（1H，s，H－8），8.20（1H，d，J = 8.7Hz，H－11），8.01（1H，d，J = 8.7Hz，H－12），8.96（1H，s，H－13），6.17（2H，s，－OCH_2O－），4.07（3H，s，C_9－OMe），4.10（3H，s，C_{10}－OMe）；^{13}C－NMR（90.54MHz，DMSO－d_6）δ：105.4（C－1），147.6（C－2），149.8（C－3），108.4（C－4），130.6（C－4a），26.4（C－5），55.2（C－6），145.4（C－8），121.4（C－8a），143.6（C－9），150.4（C－10），126.7（C－11），123.5（C－12），132.9（C－12a），120.2（C－13），137.4（C－13a），120.4（C－13b），102.1（－OCH_2O－），57.1（C_{10}－OMe），62.0（C_9－OMe）[60]。

【附记】

1．临床应用

主要用于治疗细菌性痢疾、伤寒、肺结核、流行性脑脊髓膜炎、肺脓肿、高血压、布氏杆菌病、急性扁桃体炎、上颌窦炎、口腔颌面部炎、心率失常、糖尿病、胆囊炎、胃病、抗血小板凝聚[61]、肥大性心肌的心衰和慢性充血性心衰[62]。

2．复方药代[63]

由黄连等 6 味中药组成的前列栓，其中黄连是君药，小檗碱是黄连的主要成分。经肛门途径给予家兔前列栓提取物，其中的小檗碱在多数兔体内为一室开放模型，少数呈现为二房室模型，个别只能用统计矩拟合。其中，一房室模型药代动力学参数为：K_e = $(8.264\times10^{-3}\pm5.367\times10^{-3})$ min^{-1}，K_a = （0.311 ± 0.313）min^{-1}，$t_{1/2}K_a$ = （6.702 ± 3.659）min，$t_{1/2}K_e$ = （96.2 ± 37.8）min，t_{max} = （25.057 ± 8.576）min，C_{max} = （178.9 ± 88.9）μg·L^{-1}，*AUC* = （47917.4 ± 23255.6）μg·L^{-1}·min^{-1}。

灌胃给予家兔前列栓提取物，多数兔血药浓度在检测限以下，用一房室模型拟合的药代动力学参数为：K_e = $(1.413\times10^{-4}\pm5.326\times10^{-4})$ min^{-1}，K_a = $(2.011\times10^{-2}\pm0.139$

$\times 10^{-2}$) min^{-1}, $t_{1/2}K_a$ = (34.641 ± 2.386) min, $t_{1/2}K_e$ = (573.368 ± 215.223) min, t_{max} = (147.271 ± 24.165) min, C_{max} = (6.979 ± 2.464) $\mu g \cdot L^{-1}$, AUC = (7725.206 ± 4764.642) $\mu g \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$。

灌胃给药与肛塞给药相比的相对生物利用度仅为26.07%和6.18%。经肛塞给药有以下优点：吸收速度快、血药浓度高、血药有效浓度维持时间长、靶器官前列腺组织内药物浓度相对较高。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：244～245
2. 中国医学科学院药物研究所等. 中药志 I. 北京：人民卫生出版社，1959：464
3. Browińska – Szmalowa Z. Localization of alkaloids in germinating seeds of *chelidonium maius*. *Biul. Inst. Ro ślin Leczniczych*, 1957, 3：132～138
4. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：2022～2023
5. Ji XH, Li Y, Liu HW, *et al*. Determination of the alkaloid content in different parts of some *Mahonia* plants by HPCE. *Pharm. Acta Helv.*, 2000, 74：387～391
6. Tomita M, Inubushi Y, Mizoguchi N. Alkaloids of berberidaceous plants VI. alkaloids of *Mahonia japonica*. *Yakugaku Zasshi*, 1953, 73：776
7. Kunitomo J. Studies on the alkaloids of rutaceous plants XV. alkaloids of *Phellodendron amurense* RupR. var. *japonicum* Ohwz. (1). *Yakugaku Zasshi*, 1961, 81：1370～1371
8. Kunitomo J. Studies on the alkaloids of rutaceous plants XVII. alkaloids of *Phellodendron amurense* Rupr. (7). *Yakugaku Zasshi*, 1962, 82：611～613
9. Hasegawa S, Tanaka N. Effects of alkaloids on the production of plasma cells and of ribonucleic acid. *Japan. J. Exptl. Med*, 1952, 22：77～85
10. Majumder B, Sarkar SN, Dutta PC. Occurrence of cerylalcohol in *Argemone mexicana*. *J. Indian Chem. Soc.*, 1956, 33：351～352
11. Baird AW, Taylor CT, Brayden DJ. Non – antibiotic anti – diarrhoeal drugs: factors affecting oral bioavailability of berberine and loperamide in intestinal tissue. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, 23 (1 – 3)：111～120
12. 王本祥主编. 现代中药药理学. 天津：天津科学技术出版社，1997：304～310
13. 包丽华，李宝馨，杨宝峰，等. 人口服黄连素的药代动力学研究. 中国药理学通报，1997，13 (1)：95
14. 盛美萍，等. 盐酸小檗碱在狗静脉注射和口服药动学研究. 中国药理学通报，1993，9 (1)：64～67
15. 安邸，王文彬. ^3H – 小檗碱的吸收、分布和排泄的初步研究. 北京中医学院学报，1983，2：13～15
16. 熊程亿，施绪保，代宗顺，等. ^3H – 小檗碱在家兔及小鼠体内的药代动力学研究. 中国药理学通报，1989，5 (5)：293～296
17. Pan JF, Yu C, Zhu DY, *et al*. Identification of three sulfate – conjugated metabolites of berberine chloride in healthy volunteers' urine after oral administration. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2002, 23 (1)：77～82
18. Tsai PL, Tsai TH. Simultaneous determination of berberine in rat blood, liver and bile using microdialysis coupled to high – performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 2002, 961：125～130
19. Chen CM, Chang HC. Determination of berberine in plasma, urine and bile by high – performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.*, 1995, 665 (1)：117～123
20. 庞志功，汪宝琪，姜洪涛. 小檗碱的药物代谢动力学. 分析科学学报，1997，13 (1)：51～53

21. Kupeli E, Kosar M, Yesilada E, *et al*. A comparative study on the anti – inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of *Turkish berberis* species. *Life Sci*., 2002, 72 (6): 645 ~ 657
22. Mitani N, Murakami K, Yamaura T, *et al*. Inhibitory effect of berberine on the mediastinal lymph node metastasis produced by orthotopic implantation of Lewis lung carcinoma. *Cancer Lett*., 2001, 165: 35 ~ 42
23. Orfila L, Rodriguez M, Colman T, *et al*. Structural modification of berberine alkaloids in relation to cytotoxic activity *in vitro*. *J*. *Ethnopharmacol*., 2000, 71: 449 ~ 456
24. Iizuka N, Miyamoto K, Okita K, *et al*. Inhibitory effect of coptidis rhizoma and berberine on the proliferation of human esophageal cancer cell lines. *Cancer Lett*., 2000, 148: 19 ~ 25
25. Kuo CL, Chou CC, Yung Benjamin YM. Berberine complexes with DNA in the berber ine – induced apoptosis in human leukemic HL – 60 cells. *Cancer Lett*., 1995, 93: 193 ~ 200
26. Kang BY, Chung SW, Cho DH, *et al*. Involvement of p38 mitogen – activated protein kinase in the induction of interleukin – 12 p40 production in mouse macrophages by berberine, a benzodioxoloquinolizine alkaloid. *Biochem*. *Pharmacol*., 2002, 63: 1901 ~ 1910
27. Chung JG, Wu LT, Chu CB, *et al*. Effects of berberine on arylamine *N* – acetyltransferase activity in human bladder tumour cells. *Food and Chemical Toxicology*, 1999, 37: 319 ~ 326
28. Fukuda K, Hibiya Y, Mutoh M, *et al*. Inhibition by berberine of cyclooxygenase – 2 transcriptional activity in human colon cancer cells. *J*. *Ethnopharmacol*., 1999, 66: 227 ~ 233
29. Miura N, Yamamoto M, Ueki T, *et al*. Inhibition thymocyte apoptosis by berberine. *Biochem*. *Pharmacol*., 1997, 53: 1315 ~ 1322
30. Wu SN, Yu HS, Jan CR, *et al*. Inhibitory effects of berberine on voltage – and calcium – activated potassium currents in human myeloma cells. *Life Sciences*, 1998, 62 (25): 2283 ~ 2294
31. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1977: 2023 ~ 2024
32. Iwasa K, Kamigauchi M, Ueki M, *et al*. Antibacterial activity and structure – activity relationships of berberine analogs. *Eur*. *J*. *Med*. *Chem*., 1996, 31: 469 ~ 478
33. Iwasa K, Kim HS, Wataya Y, *et al*. Antimalarial activity and structure – activity relationships of protoberberine alkaloids. *Eur*. *J*. *Med*. *Chem*., 1998, 33: 65 ~ 69
34. Freile ML, Giannini F, Pucci G, *et al*. Antimicrobial activity of aqueous extracts and of berberine isolated from *Berberis heterophylla*. *Fitoterapia*, 2003, 74: 702 ~ 705
35. Schmeller T, Latz – Bruning B, Wink M. Biochemical activities of berberine, palmatine and sanguinarine mediating chemical defence against microorganisms and herbivores. *Phytochemistry*, 1997, 44: 257 ~ 266
36. Vennerstrom J, Klayman DL. Protoberberine alkaloids as antimalarials. *J*. *Med*. *Chem*., 1988, 31: 1084 ~ 1087
37. Barbosa – Filho JM, Da – Cunha EVL. Alkaloids of the memnispermaceae. In: Cordel GA (Ed.), *The Alkaloids*, 2002, 54: 1 ~ 190
38. Sriwilaijareon N, Petmitr S, Mutirangura A, *et al*. Stage specificity of *Plasmodium falciparum* telomerase and its inhibition by berberine. *Parasitology International*, 2002, 51: 99 ~ 103
39. Tran QL, Tezuka Y, Ueda JY, *et al*. *In vitro* antiplasmodial activity of antimalarial medicinal plants used in Vietnamese traditional medicine. *J*. *Ethnopharmacol*, 2003, 86: 249 ~ 252
40. Freiburghaus F, Kaminsky R, Nkunya M, *et al*. Evaluation of African medicinal plants for their *in vitro* trypanocidal activity. *J*. *Ethnopharmacol*., 1996, 55: 1 ~ 11
41. Damazo AS, Tavares de Lima W, Perretti M, *et al*. Pharmacological modulation of allergic inflammation in the

rat airways and association with mast cell heterogeneity. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, 426: 123 ~ 130

42. Ivanovska N, Philipov S. Study on the anti - inflammatory action *Berberis vulgaris* root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *Int. J. Immunopharmac.*, 1996, 18 (10): 553 ~ 561
43. Huang CG, Chu ZLC, Wei SJ, *et al*. Effect of berberine on arachidonic acid metabolism in rabbit platelets and endothelial cells. *Thrombosis Research*, 2002, 106: 223 ~ 227
44. Marinova EK, Nikolova DB, Popova DN, *et al*. Suppression of experimental autoimmune tubulointerstitial nephritis in BALBrc mice by berberine. *Immunopharmacology*, 2000, 48: 9 ~ 16
45. Hong Y, Hui SSC, Chan BTY, *et al*. Effect of berberine on catecholamine levels in rats with experimental cardiac hypertrophy. *Life Sciences*, 2003, 72: 2499 ~ 2507
46. 吴俊芳，刘少林，潘鑫鑫. 小檗碱对培养大鼠神经细胞缺血性损伤的保护作用. 中国药理学通报，1999，15 (3)：243 ~ 246
47. 吴俊芳，刘少林，潘鑫鑫. 小檗碱对氧化应激损伤中枢神经细胞的保护作用. 中国药学杂志，1999，34 (8)：525 ~ 529
48. 席刚明，余冬子，范华燕，等. 小檗碱对小鼠全脑缺血后神经元凋亡的影响. 中风与神经疾病杂志，2001，18 (5)：292 ~ 293
49. 许逸，李萍，季勇. 小檗碱对脑缺血大鼠软脑膜微循环的影响. 时珍国医国药，2001，12 (12)：1084 ~ 1085
50. 席刚明，余冬子，范华燕，等. 小檗碱对小鼠全脑缺血后神经元凋亡相关基因的影响. 卒中与神经疾病，2001，8 (6)：323 ~ 325
51. Wang YX, Zheng YM, Zhou XB. Inhibitory effects of berberine on ATP - sensitive K + channels in cardiac myocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 316: 307 ~ 315
52. Neto FR, Junior OM, Olivera GB. Antiarrhythmic and electrophysiological effects of the novel K_{ATP} channel opener, rilmakalim, in rabbit cardiac cells. *Gen. Pharmac.*, 1997, 29 (2): 201 ~ 205
53. 罗剑珠，席时芳，施雪筠. 小檗碱对心脏保存作用的实验研究. 北京中医药大学学报，2000，23 (2)：27 ~ 29
54. 周祖玉，徐建国，蓝庭剑. 黄连素对灌流心脏发生心衰的保护作用. 华西医科大学学报，2001，32 (3)：417 ~ 418
55. 周祖玉，孙爱民，徐建国. 黄连素对离体灌流心脏的能量保存作用. 华西医科大学学报，2002，33 (3)：431 ~ 433
56. Ko WH, Yao XQ, Lau CW, *et al*. Vasorelaxant and antiproliferative effects of berberine. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 399: 187 ~ 196
57. 殷峻，胡仁明，唐金凤，等. 小檗碱的体外降糖作用. 上海第二医科大学学报，2001，21 (5)：425 ~ 427
58. Yamaguchi K. *Spectral Data Natural Products* 1. 1970: 549
59. Siwon J, Verpoorte R, Van Essen GFA, *et al*. Studies on indonesian medicinal plants. *Planta Med.*, 1980, 38 (1): 24 ~ 32
60. Blasko G, Cordell GA, Bhamarapravati S, *et al*. Carbon - 13 and assigments of berberine and sanguinarine. *Heterocycles*, 1988, 27 (4): 911 ~ 916
61. 李文栓，刘宝洁，苏红芝. 黄连素的临床新用途. 广西医学，2000，22 (5)：1009 ~ 1011
62. Zeng XH, Zeng XJ, Li YY. Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or iidiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 92: 173 ~ 176
63. 厉将斌，张壮，李曰庆，等. 中药新药前列栓给药途径选择的药动学依据. 北京大学学报（自然科学版），2004，40 (4)：557 ~ 563

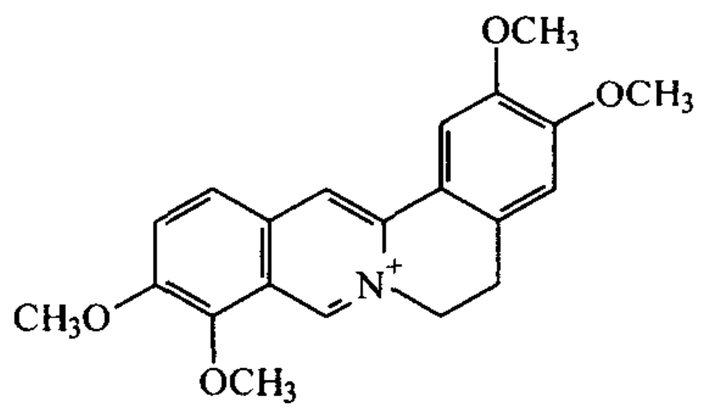
巴 马 亭

【化学名】5，6－Dihydro－2，3，9，10－tetramethoxy－dibenzo［a，g］quinolizinium

【英文名】Palmatine

【异 名】黄藤素，掌叶防己碱，棕榈碱（误名），非洲防己碱，Berbericinine，Columbin，Fibrauretin

【结构式】



【分子式及分子量】$[C_{21}H_{22}NO_4]^+$，352

【来源】

1．黄连藤 *Agrcangelisia loureiri*（Pier.）Diels 的茎[1]

2．打碗花 *Calystegia hederacea* Wall．的根[2]

3．峨嵋黄连 *Coptis omeiensis*（Chen）C．Y．Cheng 的根茎[3]

4．黄连 *C．chinensis* Franch．的根茎[1]

5．膜孔筛藤 *Coscinium fenestratum* 茎和根[4]

6．黄藤 *Fibraurea recisa* Pierre 的茎和根茎[5]

7．掌叶防己（非洲防己）*Jatrorrhiza palmate*（DC.）Miers 的根[6]

8．细叶十大功劳 *Mahonia fortunei*（Lindl.）Fedde 的树干[7]

9．日本十大功劳 *M．japonica*（Thunb.）的叶[8]

10．宽苞十大功劳 *M．leurybracteata* Takeda 的茎[5]

11．匍匐十大功劳 *M．repens*（Lindl.）G．Don[7]

12．黄柏 *Phellodendron amurense* Rupr．的树皮[1]

13．黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid．的树皮[9]

14．红松 *Pinus koraiensis* Sieb．et Zucc．的种子[10]

15．黄叶地不容 *Stephania viridiflavens* H．S．Lo et M．Yang 的根[11]

16．多叶唐松草 *Thlictrum foliolosum* DC．的根茎[1]

17．金果榄 *Tinospora capillipes* Gagn．的块根[1]

【ADME/Tox.】

1．分布

家兔 6 只，平分成两组，各自静脉注射巴马亭 15mg·kg^{-1}。两组分别于 3、20min 解剖取脑，用紫外分光光度法测定脑内巴马亭的含量。在 345nm 波长下，线性范围为 1～15μg·mL^{-1}，灵敏度为 1μg·mL^{-1}，在酸性溶液中的回收率约为 70%。在 3min 时，在大脑

皮层，丘脑和中脑，以及小脑这三部分的含量均为 0～3μg·g^{-1}，均接近于对照组；在20min时，脑组织中上述三部分的含量仍然极微。结果表明，巴马亭很难穿透血脑屏障[12]。

用荧光光谱法研究了巴马亭与人血清白蛋白的相互作用。基于药物白蛋白荧光猝灭机理，测定巴马亭与白蛋白结合常数为 2.18×10^{-5}。这说明两种分子结合较为紧密，因而可以考虑药物进入人体后可能会由血清白蛋白作为载体输运抵达病变部位而起到治疗作用。根据能量转移理论，巴马亭与血清白蛋白的结合位点，经估算与人血清白蛋白第 214 位色氨酸残基的距离为 21.0～，与 Perlman 等人估算的甲状腺素与血清白蛋白结合位点 22～相近。因此，巴马亭与白蛋白的结合位点位于白蛋白的第Ⅱ结合区域内[13]。

2. 毒性和/或不良反应

巴马亭硫氰酸盐小鼠静脉注射 LD_{50}为 0.098mg/10g[1]。

【生物活性】

1. 抗菌作用

对金黄色葡萄球菌和犬小孢子菌的抑制浓度为 500μg·mL^{-1}，对白色念珠菌的抑制浓度为 250μg·mL^{-1}，在 1000μg·mL^{-1}以上时对抗酸性分枝杆菌有抑制作用[14]。对痢疾杆菌、大肠杆菌、乙型链球菌有抑制作用[15]。对 12 种霉菌有不同程度的抑制作用[16]。

2. 抗病毒作用

对亚洲甲型流感病毒均有抑制作用[15]。

3. 中枢神经作用

本品碘化物 20ng·kg^{-1}和 50ng·kg^{-1}小鼠腹腔注射，有降低自发活动和条件反射的作用。100ng·kg^{-1}有降低肌肉紧张的作用[17]。

4. 心血管作用

对离体蛙心有轻度兴奋作用。麻醉兔静脉注射有降低血压作用。有抑制肾上腺素和去甲肾上腺素引起的血压上升作用[1,14]。

5. 抗锥虫作用

本品碘化物对路易锥虫有很强的抑制作用[18]。

6. 对心肌梗死的保护作用

盐酸巴马亭 0.75mg·kg^{-1}，兔耳静脉注射，对兔冠脉所致的心肌梗死，可使梗死范围缩小[19]。

7. 抗心律失常

有抗心律失常作用，可增强心肌收缩率[15]。

【分析方法】

HPLC－FLU 法测定血清中巴马亭（黄藤素）的含量[20]

仪器：高效液相色谱仪，Beckman 110B 泵，Waters 470 荧光检测器。

色谱条件：LiChrosorb SI 60 色谱柱（200mm × 4.0mm I.D.，5μm），流动相为二氯甲烷－甲醇－二乙胺－冰醋酸（90:9:0.4:0.5），流速为 1mL·min^{-1}。荧光激发波长 E_x = 365nm，发射波长 E_m = 510nm。

检测波长为 308nm，25℃检测。香豆素为内标化合物。荷包牡丹碱保留时间为

10.23min，香豆素保留时间为 5.91min。

对照品溶液的制备：精密称取巴马亭对照品适量，用甲醇配制成浓度为 0.5mg·mL^{-1}贮备液，使用时用甲醇稀释成浓度为 0.1μg·mL^{-1}和 5.0ng·mL^{-1}的对照品溶液。精密称取 13－甲基小檗碱适量用甲醇配制成浓度为 0.5mg·mL^{-1}的内标贮备液，使用时用甲醇稀释成浓度约为 5.0ng·mL^{-1}的内标液，置于 4℃冰箱中保存。

生物样品处理：取血清 1mL 置于 10mL 离心管中，加内标液 100μL 和含三氯乙酸 15mg·mL^{-1}的氯仿 5mL，旋涡混合 30s，超声处理 1min 后在 1800×g 离心 4min，分取下层有机相，在 60℃水浴加热，氮气吹干，用二氯乙烷 100μL 将残渣溶解，转入 1mL 具塞塑料离心管中，在 17000×g 离心 2min，吸取上清液 20μL 进样分析。

系统适用性分析：巴马亭最低检测量为 15pg（S/N≥2），血样的最低检测浓度为 0.1ng·mL^{-1}。巴马亭在空白血清 0.10～10.00ng·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好。对巴马亭对内标的峰高比（x）与巴马亭的浓度（y）进行线性回归分析，得回归方程：$y=2.045x-0.0013$（$r=0.9999$）。样品与内标的平均提取回收率均优于 85%。

【化学结构谱学数据】

巴马亭：黄色针晶（$CHCl_3$－MeOH），mp 194～196℃；氯化物，黄色针状结晶（H_2O），mp 197～199℃，味极苦；碘化物，mp 240℃（dec.）；硝酸盐，淡黄色针状结晶（MeOH），mp 240℃（分解）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2844（OCH_3），1606，1525，1513（芳香核），1635，1568（C═N）[5]；UVλ_{max}^{MeOH}nm（log ε）：226（1.40），267（1.47），345（1.53），430（0.32）[11]；EI－MS：m/z 353（M＋1），337（100），322，308，294，278[5]。^{1}H－NMR（500MHz，CD_3OD）δ：9.97（1H，s，H－8），8.81（1H，s，H－13），8.12（1H，d，J＝9.0Hz，H－12），8.01（1H，d，J＝9.0Hz，H－11），7.66（1H，s，H－4），7.05（1H，s，H－1），4.20，4.10，3.99，3.94（4×3H，4×OCH_3，均为 s），3.30（2H，H－5）；^{13}C－NMR（125MHz，CD_3OD）δ：153.8，151.9，150.9，146.4，145.8，139.8，135.3，130.1，128.0，124.4，123.3，121.3，120.5，112.2，109.9，62.5，57.6，57.3，57.0，56.7，27.8[5]。

【附记】

清热解毒。用于妇科炎症、菌痢、肠炎、呼吸道及泌尿道感染、外科感染、眼结膜炎[5]。治疗外科感染、妇科炎症、菌痢、胃肠炎、呼吸道及泌尿道感染、眼结膜炎等 1500 余例，总有效率 90%以上。对霉菌性阴道炎的临床治疗，痊愈率为 81.5%[15]。

参　考　文　献

1. 江苏新医学院编．中药大辞典．上海：上海科学技术出版社，1977：12，95，245，287，559，564，1394，2031，2022
2. 许植方，蒋幼和．金果榄中活性物质分子量的测定．化学学报，1956，22（1）：83～84
3. 王宪凯，杨培全，陈新民．黄连研究第四报，川产野（黄）连根茎中生物碱的研究．药学学报，1964，11：382～388
4. Siwan S，Verpoorte R，Essen GFA，*et al*．Studies on Indonesian medicinal plants III．The alkaloids of *Coscinium fenestratum*．*Planta Med*．，1980，38（1）：24～32

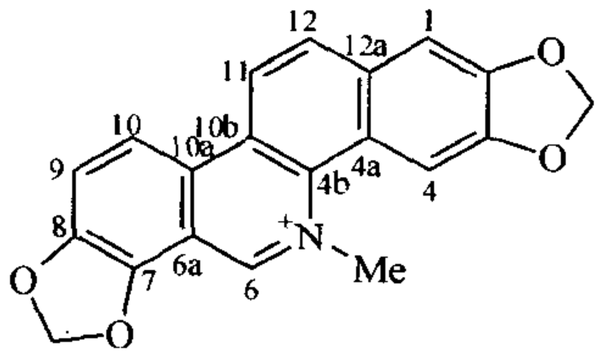
5. 纪秀红，裴茂伟，田景民，等. 宽苞十大功劳茎中生物碱的研究. 中草药，2003，34（11）：980～981
6. Feist K，Dschu GL. Alkaloids of columbo root. Ⅲ. *Arch. Pharm.*，1925，263：294～305
7. Suess TR，Stermitz FR. Alkaloids of *Mahonia repens* with a brief review of previous work in the genus *Mahonia*. *J. Nat. Prod.*，1981，44（6）：680～687
8. Masuo T，Inubushi y，Mizoguchi N. Alkaloids of berberidaceous plants Ⅵ. alkaloids of *Mahonia japonica*. *J. Pharm. Soc. Japan.*，1953，73：776
9. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究（第一分册）. 北京：人民卫生出版社，1972：396
10. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究（第一分册）. 北京：人民卫生出版社，1972：373
11. 方圣鼎，王怀女，陈嬿，等. 千金藤属生物碱的研究Ⅱ. 黄叶地不容中的生物碱. 中草药，1981，12（2）：1～3
12. 金国章，张振德，胥彬. 延胡索的药理研究 XI. 延胡索乙素在机体内的变化. 生理学报，1963，26（4）：347～359
13. 张立伟，赵春贵，董光华，等. 巴马亭与白蛋白相互作用研究. 山西大学学报（自然科学版），1998，21（2）：144～146
14. 陈牧群，齐振有. 巴马亭与延胡索乙素的某些药理比较. 药学学报，1965，12：185～192
15. 孙文基，绳金房. 天然活性成分简明手册. 北京：中国医药科技出版社，1996：429
16. 丛克家，信天成，郭尔玲. 黄藤生物碱的抗霉菌实验及临床观察. 中草药，1980，11（12）：558～559
17. Safta L，Cuparencu B，Pitea M. The central nervous action of palmatine. *Congr. Hung. Pharmacol. Soc.*，1974，2（1）：201～203
18. Hopp KH，Cunningham LV，Bromel MC，*et al*. In vitro antitrypanosomal activity of certain alkaloids against *Trypanosoma lewisi*. *J. Nat. Prod.*，1976，39（5）：375～379，
19. 陈超，方达超. 盐酸巴马汀对心肌梗死的影响. 中草药，1989，20（7）：25～26
20. 张慧，余琛，洪有采，等. HPLC－FLU 法测定血清中黄藤素的含量. 药学学报，2000，35（7）：518～520

血 根 碱

【化学名】13－Methyl－［1，3］benzodioxolo［5，6－c］－1，3－dioxolo［4，5－i］phenanthridinium

【英文名】Sanguinarine

【结构式】



【分子式及分子量】$[C_{20}H_{14}NO_4]^+$，332

【来源】

1．白屈菜 *Chelidonium majus* L．的全草[1]

2．紫堇 *Corydalis incise*（Thumb.）Pers．的块根[2]

3．血水草 *Eomecon chionantha* 的地上部分[3]

4．博落回 *Macleaya cordata*（Willd.）R．Br．的全草[4]

5．美洲血根草 *Sanguinaria Canadensis* L．的根[2]

【ADME/Tox.】

血根碱对重组 CYP1A1 的作用有非竞争性抑制作用，对 CYP1A2 的作用有竞争性抑制作用。对人肝脏 CYP1A2 作用的竞争性抑制呈时间依赖性，但不呈现剂量依赖性[5]。

小鼠静脉注射本品的 LD_{50}为 19.4mg·kg^{-1}，腹腔注射为 10mg·kg^{-1}；可导致肝脏谷胱甘肽和 P_{450}活性降低，山梨醇脱氢酶和丙氨酸转移酶升高[6]，破坏细胞膜的完整性[7]，引起肝损伤。

【生物活性】

1．抗菌作用

血根碱酸性硫酸盐对金黄色葡萄球菌、白假丝酵母和羊毛状小孢霉菌有很强的抗菌作用，对金黄色葡萄球菌最低抑制浓度为 1.95～3.9μg·mL^{-1}；在 717μg·mL^{-1}浓度，对考夫－沃尔克毛菌和絮状表皮癣菌有抑制作用[8,9]。

2．抗锥虫作用

血根碱有抗锥虫作用，对布氏锥虫（*Trypanosoma brucei*）和刚果锥虫（*T．congolense*）血流的形成有抑制作用，ED_{50} < 10mmol·L^{-1}[10]。其硫酸盐和硝酸盐的 1∶40000 溶液对路易锥虫在 24h 后的抑制作用仍为 100%。

3．抗肿瘤作用

血根碱对艾氏腹水瘤有较弱的抑制作用[11]，可使人白血病细胞 K562 死亡[12]，有效对抗子宫颈癌细胞的药物耐受性[13]，对 Hela 细胞 IC_{50}为 0.8mg·mL^{-1}[14]。人前列腺癌细胞体外试验证实其没有特异性的杀死癌细胞的作用，但有很强的细胞毒活性[15]。

4．其他作用

血根碱对中枢神经有麻醉作用，但时间短，随后发展成士的宁样惊厥。可降低胆碱酯酶活力，在 0.23 mmol·L^{-1}浓度可逆性抑制乙酰胆碱酶水解乙酰二胆碱[16]。可提高组织对乙酰胆碱的敏感性，抑制氨基肽酶 N 和二肽酶 IV 的活性，在 50 mmol·L^{-1}浓度的抑制率分别为 82%和 62%[17]。可抑制小鼠单胺氧化酶活性，IC_{50}为 24.5 mmol·L^{-1}[18]。抑制苯基肾上腺素所致离体大鼠胸动脉血管收缩，其机理为抑制 1，4，5－三磷酸肌醇酯（inositol 1，4，5－trisphosphate）的形成，阻滞钙通道[19]。本品特异性作用于酵母细胞的钠泵，在酶的参与下引起 K^+的流出[20]。剂量依赖性地引起小鼠骨骼肌的收缩[21]，兴奋小肠、子宫及唾液腺。

【分析方法】

LC－MS 法分析细胞培养物和大鼠尿液、血浆中血根碱浓度[22]

仪器：高效液相色谱仪，Waters 600 型，510 双泵，Waters 486－UV 检测器和 Waters 474－荧光检测器。

色谱条件：Hypersil Nucleosil C_{18}色谱柱（250mm×4.6mm I.D.，10μm），流动相 A：水

-乙腈（80:20），含0.2%甲酸；流动相B：水-乙腈（5:95），含0.2%甲酸。线性洗脱，100%流动相A转换为100%流动相B，在15min内完成；然后用流动相B洗脱5min。流速为1mL·min^{-1}。荧光激发波长E_x=475 nm，发射波长E_m=577 nm，室温检测。

对照品溶液的制备：精密称取血根碱对照品适量，用水（加少许甲酸增加溶解度）配制成浓度为1.0mg·mL^{-1}（2.7×10^{-3}M）贮备液，使用时用水稀释成浓度为1μg·mL^{-1}。制作工作直线时，配成6个浓度梯度，细胞培养物和大鼠尿液中浓度为10~2000ng·mL^{-1}[$(0.27-54)\times10^{-7}$M]，大鼠血浆中浓度为40~1000ng·mL^{-1}[（1.08~27）$\times10^{-7}$M]。

系统适用性分析：紫外检测量为10~2000ng·mL^{-1}，荧光检测限为0.5ng。细胞培养物和大鼠尿液中最低检测浓度为50ng·mL^{-1}，大鼠血浆中最低检测浓度为100ng·mL^{-1}。在细胞培养物、大鼠尿液和大鼠血浆中的回收率为93%~103%。

【化学结构谱学数据】

游离血根碱：结晶（H_2O），mp 242~243℃（dec.）。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：2940，2880，1600，1460，1350，1320，1240，1080，1030，940，860，820，800；UV$\lambda_{max}^{CH_3OH}$ nm（ε）：323（12300），282（33600），228（29600），207（33200）；MS：*m/z* 204（1），122（33），94（100），93（22），91（11），79（19），55（19），41（28）[23]。^{1}H-NMR（361.07 Mz，DMSO-d_6）δ：7.72（1H，s，H-1），8.24（1H，s，H-4），10.11（1H，s，H-6），8.70（1H，d，*J*=8.7Hz，H-9），8.09（1H，d，*J*=8.7Hz，H-10），8.56（1H，d，*J*=9.2Hz，H-11），8.23（1H，d，*J*=9.2Hz，H-12），4.91（3H，s，5-Me），6.35（2H，s，2，3-OCH_2O），6.61（2H，s，7，8-OCH_2O）[24]；^{13}C-NMR（90.54MHz，DMSO-d_6）δ：105.5（C-1），148.5（C-2），148.5（C-3），131.0（C-4），119.9（C-4a），131.0（C-4b），149.5（C-6），131.9（C-6a），146.0（C-7），147.3（C-8），118.5（C-9），119.7（C-10），126.8（C-10a），125.3（C-10b），117.1（C-11），104.0（C-12），109.2（C-12a），102.7（2，3-OCH_2O-），104.8（7，8-OCH_2O），52.1（*N*-Me）[24]。

【附记】

有较好的抗菌、抗炎作用，对宫颈炎疗效显著。用本品与白屈菜碱混合物制成的1%搽剂治疗皮肤霉菌感染的有效率为100%，外搽或口服治疗皮肤小孢子菌感染亦效果显著[4,10]。

参 考 文 献

1. Leon Jusiak. Separation of *Chelidonium majus* alkaloids by countercurrent cascade extraction. II. *Acta Pol. Pharm.*, 1967, 24 (1): 65~70
2. Dana JF. *N. Y. Med. Phys. J.*, 1827, 6: 218~224
3. 杜芳麓，王实强，谢昭明. 血水草地上部分不同含量四种生物碱含量. 中药材，2000，23（4）：189~190
4. 胡之壁，徐垠，冯胜初，范广进等. 博落回果实中有效成分的研究. 药学学报，1979，14（9）：535~540
5. Vrba J, Kosina P, Ulrichova J, *et al*. Involvement of cytochrome P450 1A in sanguinarine detoxication. *Toxicol. Lett.*, 2004, 151 (2): 375~387
6. Williams MK, Dalvi S, Dalvi RR. Influence of 3-methylcholanthrene pretreatment on sanguinarine toxicity in

mice. *Vet. Hum. Toxicol.*, 2000, 42 (4): 196 ~ 198

7. Ulrichova J, Dvorak Z, Vicar J, *et al*. Cytotoxicity of natural compounds in hepatocyte cell culture models. The case of quaternary benzo [c] phenanthridine alkaloids. *Toxicol. Lett.*, 2001, 125 (1 – 3): 125 ~ 132
8. Tolkachev ON, Vichkanova SA. Dependence of antimicrobial activity on the structure and reactivity of natural quaternary heteroaromatic compounds and their analogs. *Farmatsiya* (*Moscow*), 1978, 27 (1): 38 ~ 41
9. Vichkanova SA, Adgina VV, Izosimova S, *et al*. Search for inhibitors of microorganisms among the alkaloids. *Khim. – Farm. Zh.*, 1978, 12 (2): 101 ~ 107
10. Merschjohann K, Sporer F, Steverding D, *et al*. *In vitro* effect of alkaloids on bloodstream forms of *Trypanosoma brucei* and *T. congolense*. *Planta Med.*, 2001, 67 (7): 623 ~ 627
11. Hladon Boguslaw, Kowalewski Zdzislaw, Bobkiewicz Teresa. Cytotoxic activity of some *Chelidonium maius* alkaloids on human and animal tumor cell cultures *in vitro*. *Ann. Pharm.* (*Poznan*), 1978, 13: 61 ~ 68
12. Weerasinghe P, Hallock S, Tang SC, *et al*. Sanguinarine induces bimodal cell death in K_{562} but not in high Bcl – 2 – expressing JM1 cells. *Pathol. Res. Pract.*, 2001, 197 (11): 717 ~ 726
13. Ding Z, Tang SC, Weerasinghe P, *et al*. The alkaloid sanguinarine is effective against multidrug resistance in human cervical cells via bimodal cell death. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, 63 (8): 1415 ~ 1421
14. Slaninova I, Taborska E, Bochorakova H, *et al*. Interaction of benzo [c] phenanthridine and protoberberine alkaloids with animal and yeast cells. *Cell Biol. Toxicol.*, 2001, 17 (1): 51 ~ 63
15. Debiton E, Madelmont JC, Legault J, *et al*. Sanguinarine – induced apoptosis is associated with an early and severe cellular glutathione depletion. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2003, 51 (6): 474 ~ 482
16. Kuznetsova LP, Nikol'skaia EB, Sochilina EE, *et al*. The inhibition enzymatic hydrolysis of acetylthiocholine by acetylcholinesterase using principal alkaloids isolated from celandine and macleya and their derivatives *Tsitologiia*, 2001, 43 (11): 1046 ~ 1050
17. Sedo A, Vlasicova K, Bartak P, *et al*. Quaternary benzo [c] phenanthridine alkaloids as inhibitors of aminopeptidase N and dipeptidyl peptidase IV. *Phytother. Res.*, 2002, 16 (1): 84 ~ 87
18. Lee SS, Kai M, Lee MK. Inhibitory effects of sanguinarine on monoamine oxidase activity in mouse brain. *Phytother. Res.*, 2001, 15 (2): 167 ~ 169
19. Hu CM, Cheng HW, Cheng YW, *et al*. Mechanisms underlying the induction of vasorelaxation in rat thoracic aorta by sanguinarine. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2001, 85 (1): 47 ~ 53
20. Scheiner – Bobis G. Sanguinarine induces K^+ outflow from yeast cells expressing mammalian sodium pumps. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, 2001, 363 (2): 203 ~ 208
21. Hu CM, Cheng HW, Cheng YW, *et al*. Induction of skeletal muscle contracture and calcium release from isolated sarcoplasmic reticulum vesicles by sanguinarine. *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130 (2): 299 ~ 306
22. Hoellinger H, ReM, Deroussent A, *et al*. Quantitative liquid chromatographic determination of sanguinarine in cell culture medium and in rat urine and plasma. *J. Chromatogr. B*, 2004, 799: 195 ~ 200
23. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: s12
24. Blsk6 G, Cordell GA, Bhamarapravati S. Carbon – 13 nmr assignments of berberine and sanguinarine. *Heterocycles*, 1988, 27 (4): 911 ~ 916

四氢巴马汀

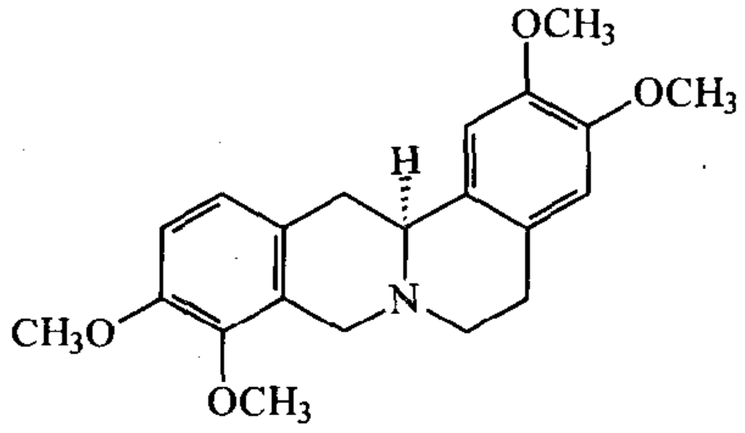
【化学名】(–): 5, 8, 13, 13a – Tetrahydro – 2, 3, 9, 10 – tetramethoxy – 6H – Dibenzo

[a, g] quinolizine, (*S*) -

【英文名】Tetrahydropalmatine

【异名】四氢掌叶防己碱，延胡索乙素（消旋体），颅痛定（左旋体），Corydalis B, Rotundine, Caseanine, Hyndarine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{21}H_{25}NO_4$，355

【来源】

1. 伏生紫堇 *Corydalis decumbens* (Thunb) Pers. 的块茎（消旋体）[1]
2. 黄堇（深山紫堇）*C. pallida* (Thunb) Pers. 的根（左旋体）[2]
3. 小花黄堇 *C. racemosa* (Thunb) Pers. 的全草（消旋体）[3]
4. 延胡索（元胡）*C. yanhusuo* W. T. Wang 的块茎（消旋体）[4-6]
5. 秃叶黄皮树 *Phellodendron chinense* var. *glabriusculum* Schneid. 的树皮[4]
6. 华千金藤 *Stephania sinica* Diels 的根（左旋体）[7]
7. 黄叶地不容 *S. viridiflavens* H. S. Lo et M. Yang 的块根[8,9]

【ADME/Tox.】

1. 分布

给大鼠单次静脉注射^{3}H - DL - 四氢巴马汀，给药 30min 后在心、肺和脑中达到峰值；给药 60min 后在肝脏和肾脏中达到峰值，依放射活性大小顺序依次为肾脏 > 肝脏 > 肺脏 > 心脏 > 脑。达峰值时，肾脏、肝脏、肺脏、心脏和脑组织中的放射活性强度分别为血液中的 43、19、21、6.8 和 3.1 倍。给药后 15min，在脑内已显示有放射活性；给药后 15 ~ 60min，边缘区、纹状体和大脑皮层中的放射活性强度皆高于血液，且在 30min（边缘区和大脑皮层）和 60min（纹状体）放射活性达到峰值。峰值时，边缘区、纹状体和大脑皮层中的放射活性强度分别为血液中的 5.1、1.9 和 3.9 倍。脑内的放射活性强度依其大小顺序依次为边缘区 > 小脑 > 纹状体 > 中脑 > 大脑皮层[10]。四氢巴马汀在肾脏的分布为 5.14$\mu g \cdot g^{-1}$，在肝脏的分布为 1.40$\mu g \cdot g^{-1}$，在心脏的分布为 0.079$\mu g \cdot g^{-1}$[11]。

2. 排泄

给大鼠单次灌胃^{3}H - DL - 四氢巴马汀，给药后 136 h 内，从尿液中排泄的放射活性是给予总放射活性的 70%，从粪便中排泄的放射活性是给予总放射活性的 15%。在 0 ~ 48 h，尿液中排泄的放射活性是尿液中排泄的总放射活性的 76%[10]。

3. 药代动力学

给兔按 10$mg \cdot kg^{-1}$和 5$mg \cdot kg^{-1}$剂量单次静脉注射消旋四氢巴马汀不同剂量后，血药浓

度迅速下降，30min 约下降一半[12]。

按 50mg·kg^{-1}剂量给兔单次经耳静脉注射四氢巴马汀硫酸盐后，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数为：A = （20.3 ± 9.0）μg·mL^{-1}，B = （7.0 ± 3.2）μg·mL^{-1}，α = （0.057 ± 0.002）min^{-1}，β = （0.0048 ± 0.0023）min^{-1}，V_c = （2.1 ± 0.9）L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （12.9 ± 3.5）min，$t_{1/2\beta}$ = （110.3 ± 35.5）min，K_{21} = （0.020 ± 0.014）min^{-1}，K_{10} = （0.014 ± 0.003）min^{-1}，K_{12} = （0.027 ± 0.011）min^{-1}，AUC = （1888.5 ± 286.1）μg·min^{-1}·mL^{-1}，CL = （0.028 ± 0.007）L·kg^{-1}·min^{-1}[13]。给家兔静脉注射四氢巴马汀，其在家兔体内从中央室向周边室分布快，从血浆中消除亦快，中央室 V_c = （2.1 ± 0.9）L·kg^{-1}，说明四氢巴马汀在体内分布广泛。

给家兔灌胃元胡水煎剂，四氢巴马汀血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数为：A = 1.26μg·mL^{-1}，B = 1.17μg·mL^{-1}，α = 0.35 h^{-1}，β = 0.042min^{-1}，K_a = 0.986 h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 1.98 h，$t_{1/2\beta}$ = 16.70 h，$t_{1/2}K_a$ = 0.702 h^{-1}，K_{21} = 0.238 h^{-1}，K_{10} = 0.061 h^{-1}，K_{12} = 0.093 h，AUC = 34.66μg·h^{-1}·mL^{-1}，t_{max} = 2.0 h，C_{max} = 1.83μg·mL^{-1}[14]。由 K_{12}和 K_{21}值说明四氢巴马汀从中央室向周边室分布速度小于周边室返回中央室的速度；由 AUC 值说明四氢巴马汀生物利用度高、吸收好；从其半衰期看，四氢巴马汀属于长半衰期药物，能保持较长的血浆浓度。

按 40mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃 *dl*－四氢巴马汀，平均血药浓度－时间曲线各时间点血浆中左旋体的浓度皆明显高于右旋体的浓度，从两对映体浓度比值的平均值可见两对映体浓度比值呈上升趋势，在吸收相和分布相前期浓度比值随给药时间延长而明显增大，至 4h 后选择性差异的上升趋势减缓，血药浓度越小比值越大，至 12h *l*－四氢巴马汀与 *d*－四氢巴马汀浓度比值约为 6，然后基本保持恒定至 24h。它们的主要药代动力学参数[14]如下：

d－四氢巴马汀：$t_{1/2}$ = （4.4 ± 1.4）h，AUC_{0-t} = （2.0 ± 0.4）μg·h^{-1}·mL^{-1}，$AUC_{0-\infty}$ = （2.0 ± 0.4）μg·h^{-1}·mL^{-1}，C_{max} = （1.0 ± 0.3）μg·mL^{-1}，t_{max} = （0.56 ± 0.17）h，MRT = （4.7 ± 2.4）h。

l－四氢巴马汀：$t_{1/2}$ = （5 ± 3）h，AUC_{0-t} = （5.9 ± 1.8）μg·h^{-1}·mL^{-1}，$AUC_{0-\infty}$ = （6.4 ± 2.2）μg·h^{-1}·mL^{-1}，C_{max} = （1.7 ± 0.5）μg·mL^{-1}，t_{max} = （0.56 ± 0.17）h，MRT = （8 ± 6）h。

配对 *t*－检验结果表明 *d*－四氢巴马汀和 *l*－四氢巴马汀两对映体的 AUC、MRT 和 C_{max}皆有显著性差异，而 t_{max}相同。

这些结果表明：四氢巴马汀在大鼠体内的药代动力学过程存在显著的立体选择性。给大鼠灌胃四氢巴马汀后血浆中 *l*－四氢巴马汀的浓度始终高于 *d*－四氢巴马汀的浓度，*l*－四氢巴马汀的 AUC、C_{max}和 MRT 的均值分别为 *d*－四氢巴马汀的 3.17 倍、1.75 倍和 1.82 倍，说明 *l*－四氢巴马汀被吸收的程度高于 *d*－四氢巴马汀。*l*－四氢巴马汀的 $t_{1/2}$较大，表明其消除速率慢于 *d*－四氢巴马汀。

4. 毒性

小鼠静脉注射 LD_{50}为 151 ~ 158mg·kg^{-1}[4]。

【生物活性】

消旋体四氢巴马汀有明显的镇痛、催眠、镇静[15]，钙拮抗作用以及抑制血小板聚集等[16,17]及降血压作用，给予小鼠四氢巴马汀硫酸盐有显著的镇痛作用。

【分析方法】

1．高效液相色谱法分析兔血浆中消旋四氢巴马汀浓度[12,13]

仪器：高效液相色谱仪，Waters 510 泵，紫外检测器。

色谱条件：YGW－C_{18}色谱柱（250mm×4.0mm I.D.，5μm），流动相：甲醇－水（70:30），流速为 1mL·min^{-1}。检测为波长 286nm 或 281nm。安定为内标。

工作直线的制作：分别取不同浓度的消旋四氢巴马汀对照品 50mL，挥干，再加空白家兔血浆 0.5mL，使消旋四氢巴马汀的血浆浓度分别为 0.1、0.25、0.5、2.0、4.0、8.0、16.0、40.0mg·L^{-1}，对样品进行预处理。以消旋四氢巴马汀色谱峰高 y 对消旋四氢巴马汀的血浆浓度 x 进行线性回归计算，得回归方程 $y = 0.289997x + 5.61 \times 10^{-5}$（$r = 0.998$）。各样本预处理后，甲醇定容，注入色谱系统分析。

系统适用性分析：线性范围为 0.625～40μg·L^{-1}，最低检测浓度为 0.06μg·L^{-1}，日内和日间 *RSD* 小于 6.9%。

分析样品制备：给家兔按 5mg·kg^{-1}和 10mg·kg^{-1}剂量经颈外静脉给药，3min 内注完。在给药前和给药后 5min、15min、30min、1h、2h、3h 采静脉血 1.5mL，肝素抗凝，离心，取上清液进行分析。

2．高效液相色谱法分析大鼠血浆中 *d*－四氢巴马汀和 *l*－四氢巴马汀[14]

仪器：岛津 LC－10A 高效液相色谱仪，LC－10ATvp 型溶剂输送泵，SPD－10Avp 型可变波长紫外检测器，CTO－10ASvp 柱温箱。

色谱条件：非手性色谱条件：Kromasil C_{18}色谱柱（150mm×4.6mm I.D.，5μm）和 C18 预柱（10×4.6mm I.D.，10μm），流动相：乙腈－0.1%磷酸（用三乙胺调至 pH 6.15）(47:53)，流速为 1mL·min^{-1}。检测为波长 230nm，室温检测。手性色谱条件：Chiralcel OJ－H 手性柱（250×4.6mm I.D.，5μm；Daicel Chemicals，日本），配有手性 OJ 预柱（10×4mm I.D.，10μm）；流动相为无水乙醇，流速为 0.5mL·min^{-1}，检测波长为 230nm，柱温为 30℃。

血浆样品处理和测定：取大鼠血浆 0.2mL 置于 5mL 具塞离心试管中，加入 1mol·L^{-1} NaOH 50μL，混匀。加正己烷－异丙醇（95:5）混合溶剂 1.5mL，涡旋振荡 2min，在 4000rpm 离心 10min，准确移取上层有机相 1.2mL，在 45℃空气流吹干。残余物以流动相 100μL 溶解，精密吸取 80μL 注入非手性色谱系统。收集紫外检测器后 *dl*－四氢巴马汀色谱峰流分（约 1mL），在 45℃空气流吹 15min，取出，加入 1 mol·L^{-1} NaOH 100μL，混匀，加正己烷－异丙醇（95:5）混合溶剂 3.0mL，涡旋振荡，离心，准确移取上层有机相 2.4mL，于 45℃空气流吹干。残余物以流动相 80μL 溶解，精密吸取 60μL 注入手性色谱系统，依法分析。

在非手性色谱条件下，*dl*－四氢巴马汀保留时间为 8.2min，理论塔板数为 5200。收集非手性柱分离后的 *dl*－四氢巴马汀色谱峰流分，经上述预处理后注入 OJ 柱手性色谱系统，*d*－四氢巴马汀与 *l*－四氢巴马汀得到基线分离，保留时间分别为 16.9min 和 19.9min，

对映体间的分离度（Rs）为 1.51。

其他分析四氢巴马汀在生物体内浓度或分布的方法还有同位素标记分析法[10]、胶束荧光法[18]和紫外二阶导数光谱法[19]等。

【化学结构谱学数据】

左旋四氢巴马汀：结晶（稀 MeOH），mp 147℃；$[\alpha]_D^{25}$ -291°（c 0.8，95% MeOH），盐酸盐 mp 210℃。

右旋四氢巴马汀：结晶（MeOH），mp141 ~ 142℃；$[\alpha]_D^{25}$ +292°（c 0.8，95% MeOH）。

消旋四氢巴马汀：结晶（MeOH + H_2O），mp 148 ~ 149℃；盐酸盐为针状结晶（MeOH），mp 215 ~ 216℃。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2830（OCH_3），1500，1520，1615（芳香核）；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：282（3.82）[20]，UVλ_{max}^{MtOH}nm（log ε）：230（肩，3.35），273（3.06）；EI - MS *m/z*：355 $[M]^+$，190，164，149。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：2.71（2H，t，$C_5 - H_2$），3.17（2H，t，$C_6 - H_2$），2.92（2H，m，$C_{13} - H_2$），4.26 和 3.54（2H，AB，d，J = 16Hz，$C_8 - H_2$），3.88（12H，s，$OCH_3 \times 4$），6.62，6.73，6.82，6.85（4H，s，arom. - H）；^{13}C - NMR（67.8MHz，$CDCl_3$）δ：29.1（C - 5），36.3（C - 13），51.5（C - 6），54.0（C - 8），55.8（C_2 - OMe），55.8（C_{10} - OMe），56.0（C_3 - OMe），59.3（C - 13a），60.1（C_9 - OMe），108.6（C - 1），111.0（C - 11），111.3（C - 4），123.8（C - 12），126.8（C - 8a），127.7（C - 4a），128.6（C - 12a），129.7（C - 14a），145.0（C - 10），147.4（C - 2），147.4（C - 3），150.2（C - 9）[21]。

【附记】

本品治疗胃肠道和肝胆系统疾病引起的疼痛效果较佳；对外伤和手术疼痛、周围神经痛、肢痛的效果较差；对头痛和脑震荡头痛有一定疗效。左旋四氢巴马亭的止痛和催眠作用较消旋体四氢巴马亭强，服药后 15min 起效，2h 后作用消失，特别适用于不能入睡的患者。本品还可用于胃溃疡和十二指肠溃疡性疼痛、月经痛、分娩后宫缩痛、紧张性失眠、痉挛性咳嗽等。内服 100mg 四氢巴马亭治疗各种疼痛 9 例，有效率为 100%，平均起效时间为 20′30″[7]。

本品对高血压病的第Ⅰ和第Ⅱ期疗效较显著。口服吸收好，维持 3h 左右[6]。

参　考　文　献

1. Naruto S，Namba K，Kaneko H，*et al*. Constituent of *Corydalis* species. IX. Alkaloids from several tuberous corydalis species. *Phytochemistry*，1972，11（8）：2462 ~ 2463
2. Kametani T，Ihara M，Honda T. Two new alkaloids；kokemanine and the morphina nclienone - type alkaloids，pallidine，from *Corydalis* species. *J. Chem. Soc*. D，1969，（22）：1301
3. Lin CN. Alkaloids of formosan corydalis species. Ⅱ. Alkaloids of *Corydalis* racemosa. *Hua Hsueh* 1971，（1）：22 ~ 23
4. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：919 - 22，2031 ~ 2036
5. 徐学健，胡培华. 延胡索注射液制法的改进. 药学通报，1979，14（7）：307 ~ 308
6. 柯铭清编著. 中草药有效成分理化和药理特性. 湖南：湖南科学技术出版社，1980：190
7. 中国人民解放军空军桂林医院. 金不换有效成分提取和镇痛的研究. 医药工业，1971，（7）：17 ~ 22

8. 方圣鼎，王怀女，陈嬿. 千金藤碱生物碱的研究Ⅱ. 黄叶地不容中的生物碱. 中草药，1981，12（2）：49～51
9. 成桂仁，王桂青，文永新. 广西地不容生物的研究. 中草药，1981，12（4）：150～152
10. 沈子龙，李克俭，马志清，等. ^{3}H－DL－四氢巴马汀在大鼠体内的分布和排泄. 南京药学院学报，1986，17（1）：24～27
11. 庞志功，汪宝琪，汪丛莹，等. 延胡索乙素在兔体内的分布滞留研究. 分析化学，1994，22（6）：612～614
12. 韩振华，牛小麟. 消旋四氢巴马汀在兔体内的药动学和药效学研究. 西安医科大学学报，1999，20（4）：454～456，464
13. 马小亚，梁颖彬，邢建峰，等. 反相高效液相色谱法测定血浆中左旋四氢巴马汀浓度. 药物分析，1994，14（2）：13～15
14. 洪战英，范国荣，柴逸峰，等. 延胡索乙素在大鼠体内的立体选择性药代动力学. 药学学报，2005，40（8）：746～749
15. Xu B，Jin GZ. Some pharmacological properties of Corydalis B（tetrahydropalmatine）and its related compounds. *Sci. Sin.*，1964，13（4）：601～605
16. Huang K，Dai GZ，Li XH，*et al*. Blocking L－calcium current by *l*－tetrahydropalmatine in single ventricular myocyte of Guinea pigs. *Acta Pharmacol. Sin.*，1999，20（10）：907～911
17. 邢建峰，王美纳，马小亚，等. *dl*－四氢巴马汀对实验性脑血栓形成及体外血小板聚集的抑制作用. 中国药理学通报，1997，13（3）：258～260
18. 庞志功，汪宝琪，汪丛莹，等. 兔血浆中延胡索乙素药代动力学的研究. 药物分析杂志，1995，15（3）：13～16
19. 刘布鸣，等. 紫外二阶导数光谱法测定血浆中延胡索乙素的方法研究. 药物分析杂志，1988，8（5）：299～301
20. 曾群，闵知大. 川南地不容的生物碱研究. 南京师大学报（自然科学版），1998，24（4）：73～75
21. Miyazawa M，Yoshio K，Ishikawa Y，*et al*，Insecticidal alkaloids from *Corydalis bulbosa* against *Drosophila melanogaster*. *J. Agric. Food Chem.*，1998，46：1914～1919

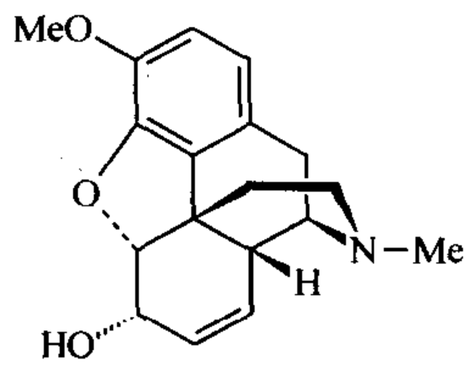
可 待 因

【化学名】（5α，6α）－7，8－Didehydro－4，5－epoxy－3－methoxy－17－methyl－morphinan－6－ol

【英文名】Codeine

【异名】Methylmorphine，Codicept，Morphine monomethyl ether，Morphine 3－methyl ether

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{21}NO_3$，299

【来源】

1．大红罂粟 *Papaver bracteatum* L．的壳[1]

2．罂粟 *P．somniferum* L．的果实、种子、壳[2-7]

3．金线吊乌龟 *Stephania cepharantha* Hayata 的块根[8]

【ADME/Tox.】

1．吸收

按 1mg·kg^{-1}剂量给健康志愿受试者口服可待因，吸收率为 20%[9]。

2．分布

分别按 10、20、40、60mg·kg^{-1}·d^{-1}剂量每天给大鼠腹腔注射可待因，计 5 天，分析 1cm^2 新生毛可待因及其代谢产物的含量。给药后 14 天，新生毛中平均可待因含量分别为 0.29、0.57、0.96、1.93ng·mg^{-1}毛，其代谢产物吗啡的平均含量分别为 0.15、0.28、0.49、0.79ng·mg^{-1}毛。按 20mg·kg^{-1}或 40mg·kg^{-1}剂量单次腹腔注射，血浆中可待因峰值浓度分别为 1441ng·mL^{-1}和 2452ng·mL^{-1}，相对于时间曲线的 *AUC* 分别为 699ng·h·mL^{-1}和 1581ng·h·mL^{-1}。在毛中检测到吗啡葡萄糖醛酸苷（而不是可待因葡萄糖醛酸苷）。按 40mg·kg^{-1}·d^{-1}剂量给大鼠恒速灌注可待因，计 5 天，毛中可待因含量为（2.92 ± 0.72）ng·mg^{-1}毛，且与给予剂量成比例增加，同时亦检测到代谢产物吗啡葡萄糖醛酸苷；其 *AUC* 与腹腔给药基本相同[10]。也有报道人口服可待因，在毛发中仅能检测到可待因，其含量与给予剂量成正比，但没有检测到吗啡以及可待因和吗啡的葡萄糖醛酸苷[11]。

3．代谢

CYP2D6 催化可待因 *O* - 去甲基化作用，产生多种代谢产物[12]。在微粒体酶（1mg·mL^{-1}微粒体蛋白）代谢研究中，在从开始到 30min 内，*N* - 和 *O* - 去甲基化作用是线性的。最适反应的 pH 稍有不同，*N* - 去甲基化作用为 pH 8.0，*O* - 去甲基化作用为 pH 7.8。*N* - 去甲基化作用的动力学参数（V_{max} = 5.6nmol·min^{-1}·mg^{-1}蛋白；K_m = 714μM）比 *O* - 去甲基化作用（V_{max} = 0.75nmol·min^{-1}·mg^{-1}蛋白；K_m = 149μM）高。因此，*N* - 去甲基化作用占优势地位[13]。不同人代谢可待因的能力不同，存在着药物基因组差异[14]。按 100mg 剂量口服给予疼痛患者可待因[15]，其中 8 名是鹰爪豆碱（sparteine）贫乏代谢者，66 名是鹰爪豆碱旺盛代谢者。制备给药后 1 h 的血清，收集给药后 12h 的累积尿液。在鹰爪豆碱贫乏代谢者血清中，吗啡和吗啡 - 6 - 葡萄糖醛酸苷低于检测限，约为 1.5nmol × 1^{-1}和 2nmol × 1^{-1}。

按 30mg·kg^{-1}单一剂量给健康志愿受试者口服可待因磷酸盐，其在体内转化产生六个代谢产物，分别为：可待因 - 6 - 葡萄糖醛酸苷（占 81.0% ± 9.3%）、降可待因（2.16% ± 1.44%）、吗啡（0.56% ± 0.39%）、吗啡 - 3 - 葡萄糖醛酸苷（2.10% ± 1.24%）、吗啡 - 6 - 葡萄糖醛酸苷（0.80% ± 0.63%）和降吗啡（2.44% ± 2.42%）（图 5 - 16）。八名志愿受试者中有二名不能进行 *O* - 脱烷基化反应，即不能使可待因转化为吗啡，缺乏 CYP2D6 异构酶[16]。

不同种属动物（小鼠、大鼠、豚鼠、家兔）代谢可待因的能力不同，按 10mg·kg^{-1}剂量给动物皮下注射可待因，累计 24h 尿液中的原形药物可待因、可待因葡萄糖醛酸苷、游

离的吗啡和吗啡－3－葡萄糖醛酸苷：小鼠分别为给予剂量的6.8%、1.6%、0.8%和7.6%；大鼠分别为给予剂量的1.6%、0.2%、4.3%和23.9%；豚鼠分别为给予剂量的1.6%、39.8%、0.2%和1.6%；家兔分别为给予剂量的2.2%、24.5%、1.3%和17.9%。尿液中排泄的吗啡－6－葡萄糖醛酸苷，豚鼠是给予可待因剂量的0.7%，家兔是1.9%，而在小鼠和大鼠没有检测到。降可待因仅在小鼠尿液中检出[17]。因此，小鼠、大鼠、豚鼠和家兔都能使其进行葡萄糖醛酸苷化，通过氧化性 *N*－和 *O*－去甲机基化作用进行代谢，但转化量不同。

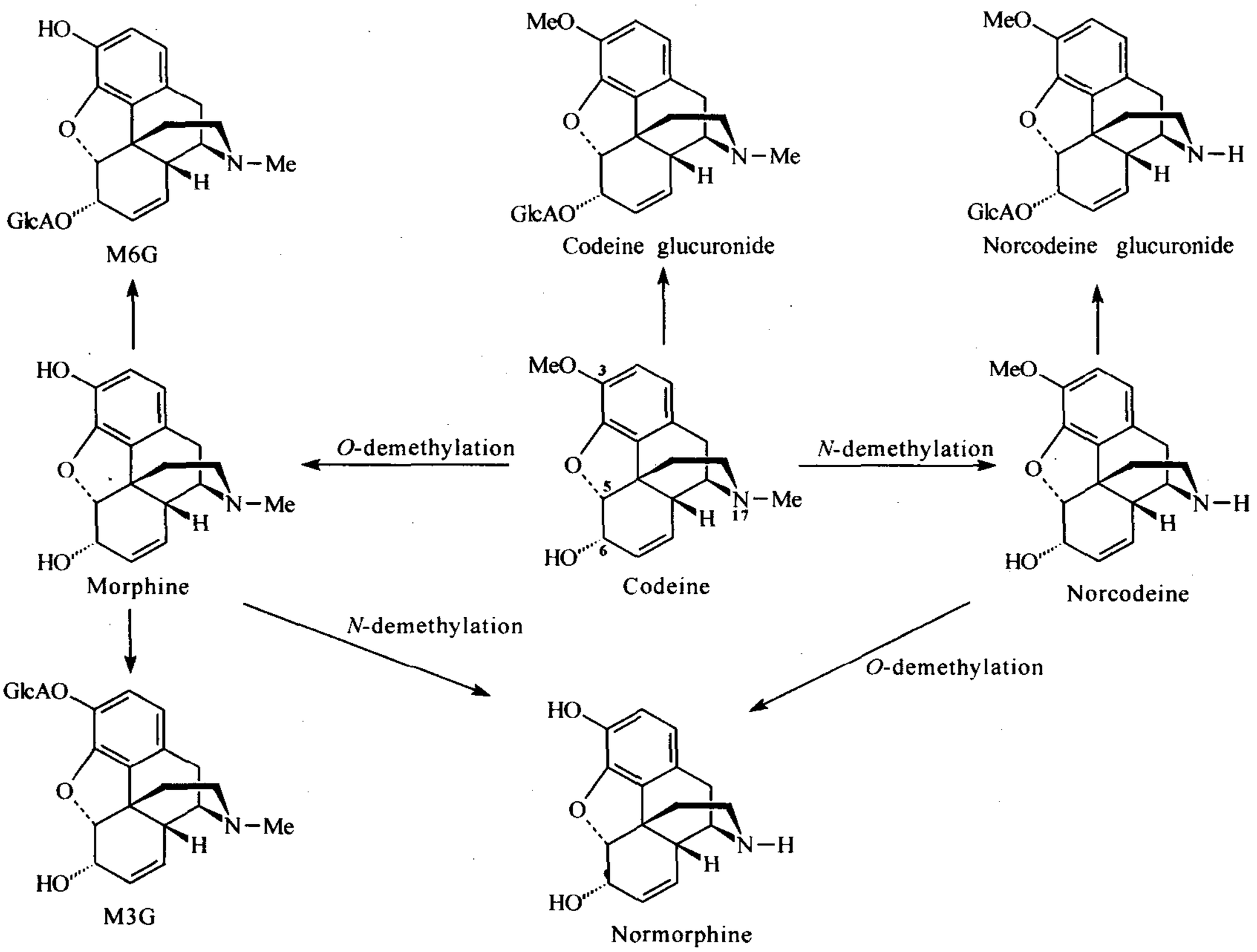


图5－16 可待因在体内的生物转化过程

给豚鼠皮下注射可待因，在胆汁中分离、鉴定出其代谢产物可待因酮（codeinone）和吗啡酮（morphinone）以及（8*S*）－（2－羟基乙基巯基）二氢可待因酮［(8*S*)－（2－hydroxyethylthio）dihydrocodeinone］和（8*S*）－（2－羟基乙基巯基）二氢吗啡酮［（8*S*）－(2－hydroxyethylthio）dihydromorphinone］。给药后6h，可待因酮和吗啡酮的产率分别为给予可待因剂量的10.5 and 2.7%[18]。

4．排泄

口服或灌胃可待因，在尿液中检出吗啡（morphine）、降吗啡（normorphine）、吗啡－6－葡萄糖醛酸苷（morphine－6－glucuronide）、可待因、降可待因（norcodeine）和吗啡－

3－葡萄糖醛酸苷（morphine－3－glucuronide）[19,20]。

按 1mg·kg^{-1}剂量给健康志愿受试者口服可待因，第一次尿液中即检出吗啡；但在给药后 30h 尿液中已检测不到可待因；给药后 68 h 在尿液中仅能检测到吗啡。给药后 18h，可待因/吗啡的比率相反。吗啡的总清除率比可待因高，可待因和吗啡的半衰期分别为 5.1h 和 13.6h[9]。

按 60mg·kg^{-1}和 120mg·kg^{-1}剂量给健康男性志愿受试者肌注可待因，从尿液排泄的可待因及其代谢产物主要出现在给药后的 24h。最初总可待因/总吗啡的比率大于 1，然后衰减。四位志愿受试者中的两位，可待因/吗啡的比率在清除相衰减到 1 以下。一位志愿受试者在终末清除相可检出吗啡，但检测不到可待因（因此，用尿液中是否含有可待因来推测是否服用过可待因是不可靠的）[21]。

分别按 25mg·kg^{-1}和 50mg·kg^{-1}单一剂量给健康志愿受试者口服可待因两周，在 96h 累计尿液中，吗啡和可待因的比率是 2.3%～23.3%，平均 9.8%，随着时间延长，比率增加。可待因在尿液中的清除比吗啡快[22]。

5．药代动力学

分别按 25mg·kg^{-1}和 50mg·kg^{-1}单一剂量给健康志愿受试者口服可待因两周，血浆中可待因－6－葡萄糖醛酸苷的 *AUC* 最高，给药后 1～2h 可待因及其代谢产物浓度达峰值。吗啡－3－葡萄糖醛酸苷的清除比可待因－6－葡萄糖醛酸苷高[22]。

按 30mg·kg^{-1}单一剂量给健康志愿受试者口服可待因磷酸盐，在半衰期上，可待因为（1.47±0.32）h，可待因－6－葡萄糖醛酸苷为（2.75±0.79）h，吗啡－3－葡萄糖醛酸苷为（1.71±0.51）h。可待因的系统清除率为（2280±840）mL·min^{-1}，肾清除率为（93.8±29.8）mL·min^{-1}，可待因－6－葡萄糖醛酸苷的肾清除率为（122±39.2）mL·min^{-1}。可待因－6－葡萄糖醛酸苷的血浆中 *AUC* 比可待因约高 10 倍。在体实验中，可待因和可待因－6－葡萄糖醛酸苷与血浆蛋白的结合率分别为 56.1%±2.5%和 34.0%±3.6%；离体实验中的血浆蛋白结合率，降可待因是 23.5%±2.9%，吗啡是 46.5%±2.4%，降吗啡是 23.5%±3.5%，吗啡－3－葡萄糖醛酸苷是 27.0%±0.8%，吗啡－6－葡萄糖醛酸苷是 36.7%±3.8%[16]。

在一组比较性实验里，按 50mg·kg^{-1}单一剂量给健康中国和高加索白种人志愿受试者口服可待因磷酸盐，中国人血浆可待因平均 C_{max} = 445nmol·L^{-1}和 *AUC* = 1660nmol·L^{-1}·h^{-1}，明显高于高加索白种人 C_{max} = 292nmol·L^{-1}，*AUC* = 1010nmol·L^{-1}·h^{-1}；中国人的血浆可待因清除能力低，半衰期长；部分葡萄糖醛酸苷共价结合物的清除为（0.79±0.14）L·h^{-1}·kg^{-1}，明显低于高加索白种人［（1.42±0.48）L·h^{-1}·kg^{-1}］；两者给药后 48h 累计尿液中排泄率相似，中国人为 82.2%，高加索白种人为 84.4%，原形药物排泄中国人（5.7%）高于高加索白种人（3.3%）；中国人的可待因与其代谢产物 6－葡萄糖醛酸苷、吗啡、降可待因的 *AUC* 比率分别为 1∶9、35∶1、4∶1，高加索白种人分别为 1∶15、50∶1、6∶1。在可待因和它的主要代谢产物的肾清除率上，两个人种没有本质上的区别。中国人代谢可待因能力低，主要体现在葡萄糖醛酸苷共价结合物上[23]。中国人种对可待因的代谢能力低于高加索人种；肝肾功能低下者对吗啡的代谢低于健康人。这些差异主要可能是肝组织葡萄糖醛酸化的效应差异所引起。

【生物活性】

可待因的镇痛作用弱于吗啡，比解热镇痛药强。不产生睡眠，欣快症与成瘾性较低，便秘和抑制呼吸作用比吗啡轻。可待因还有镇咳作用强。

【分析方法】

1．HPLC 法测定血浆和尿液中的可待因及其代谢产物[19,20]

仪器：高效液相色谱仪，6000A 泵，紫外检测器和 Coulochem 5100A 电化学检测器。

色谱条件：分析样品经 C_{18}固相萃取柱萃取，然后经反相 C_8 柱 HPLC 分析。色谱柱为 Zorbax C C_{18}柱（150mm×4.6mm I.D.，5μm）；流动相为缓冲液（5mM NaH_2PO_4－0.70mM 十二烷基磺酸钠，pH 2.35）－乙腈（77∶23），在紫外 214nm 下检测可待因、降可待因、可待因－6－葡萄糖醛酸苷、降可待因葡萄糖醛酸苷，血浆中每个代谢产物的检测限为 0.02nmol·mL^{-1}；在电化学 200 mV［250 mV（E1）和 350mV（E2），］下检测吗啡－6－葡萄糖醛酸苷、降吗啡和吗啡，血浆中每个代谢产物的检测限为 0.003nmol·mL^{-1}。在血浆中，每个代谢产物的回收率和日间偏差 *RSD* 分别为 63.40%～77.90%和 3.49%～16.77%；在尿液中分别为 64.98%～90.13%和 2.93%～9.96%。（方法的吗啡－3－葡萄糖醛酸苷回收率为 55%，可待因、降可待因、吗啡和吗啡－6－葡萄糖醛酸苷为 90%）。

系统适用性分析：血浆中，可待因在 33.40～1336.0n*M*、降可待因在 26.39～527.94n*M*、可待因－6－葡萄糖醛酸苷在 102.92～20584n*M*、吗啡在 3.16～158.14n*M*、降吗啡在 5.96～715.78n*M*、吗啡－6－葡萄糖醛酸苷在 3.28～131.22n*M* 和吗啡－3－葡萄糖醛酸苷在 24.44～814.74n*M* 等浓度下线性关系良好；在稀释尿液（0.2mL 尿液加 0.8mL 水）中，可待因在 167.0～6680.0n*M*、降可待因在 131.99～2639.7n*M*、可待因－6－葡萄糖醛酸苷在 462.48～92495n*M*、吗啡在 15.81～632.56n*M*、降吗啡在 29.82～3578.9nM、吗啡－6－葡萄糖醛酸苷在 27.34～1640.2n*M* 和吗啡－3－葡萄糖醛酸苷在 122.21～4073.7n*M* 等浓度下线性关系良好。外标法测定其含量。有回归方程：①吗啡－3－葡萄糖醛酸苷，血浆：$y = 2.95x - 0.02$（$r^2 = 0.9905$）；尿液：$y = 1.13x + 0.03$（$r^2 = 0.9967$）。②可待因－6－葡萄糖醛酸苷，血浆：$y = 1.16x + 0.20$（$r^2 = 0.9984$）；尿液：$y = 0.49x + 0.38$（$r^2 = 0.9941$）。③降可待因葡萄糖醛酸苷，血浆：$y = 1.20x + 0.10$（$r^2 = 0.9974$）；尿液：$y = 0.54x + 0.08$（$r^2 = 0.9955$）。④降可待因，血浆：$y = 0.70x + 0.001$（$r^2 = 0.9980$）；尿液：$y = 0.30x + 0.007$（$r^2 = 0.9944$）。⑤可待因，血浆：$y = 0.54x - 0.004$（$r^2 = 0.9941$）；尿液：$y = 0.26x + 0.009$（$r^2 = 0.9945$）。⑥吗啡－6－葡萄糖醛酸苷，血浆：$y = 1306.3x - 2.38$（$r^2 = 0.9967$）；尿液：$y = 232.85x + 7.22$（$r^2 = 0.9942$）。⑦降吗啡，血浆：$y = 1325.0x - 20.46$（$r^2 = 0.9957$）；尿液：$y = 183.77x + 9.80$（$r^2 = 0.9914$）。⑧吗啡，血浆：$y = 2701.1x - 5.19$（$r^2 = 0.9970$）；尿液：$y = 416.44x + 8.37$（$r^2 = 0.9940$）。

2．离子对－HPLC 法测定人血浆和尿液中的可待因及其代谢产物[24]

仪器：高效液相色谱仪，LKB 2150 泵，441 型紫外检测器和 Coulochem 5100A 电化学检测器，第一电极 0.25V，第二电极 0.35V。

色谱条件：分析样品经 Sep－Pak C_{18}固相萃取柱萃取，然后经反相 C_8 柱 HPLC 分析。色谱柱为 Spherisorb S3 ODS2 柱（100mm×4.0mm I.D.，3μm）；流动相为 30mM KH_2PO_4 缓

冲液（用磷酸调 pH 2.1，含有 3m*M* 十二烷基磺酸钠）－乙腈（78:22），在紫外 214nm 下检测可待因、降可待因、可待因－6－葡萄糖醛酸苷、降可待因葡萄糖醛酸苷，流速为 1.5mL·min^{-1}。检测波长参考方法 1。

系统适用性分析：在紫外 214nm 下检测可待因、降可待因、可待因－6－葡萄糖醛酸苷、降可待因－6－葡萄糖醛酸苷和吗啡－3－葡萄糖醛酸苷，检测限从 3nmol·L^{-1}（吗啡－3－葡萄糖醛酸苷）到 20nmol·L^{-1}（可待因）；用电化学方法检测吗啡、吗啡－6－葡萄糖醛酸苷和降吗啡，检测限从 0.4nmol·L^{-1}（吗啡－6－葡萄糖醛酸苷）到 20nmol·L^{-1}（降吗啡）；相关系数皆优于 0.998。

3．GC－MS 法分析人毛发中的可待因[25]

仪器：Hewlett－Packard 5890 气相色谱仪，Hewlett－Packard 5970 质谱仪。HP－5MS 色谱柱（25m×0.20mm I.D.），He 为载气，流速为 0.6mL·min^{-1}。进样口温度为 280℃，操作为无分流模式 0.70min；柱温为程序升温，80～280℃，40℃·min^{-1}；初始停留 0.70min，终了停留 0.50min，然后 260～290℃，3℃·min^{-1}；终了停留 10min。质谱离子化模式为 EI。

口服阿片制剂或可卡因、苯甲酰基爱康宁（Benzoylecgonine），用 0.1*N* 磷酸缓冲液（pH 5）提取毛发样品，测定其中的吗啡、6－单乙酰基吗啡、可待因、可卡因和苯甲酰基爱康宁。这 5 种物质的回收率分别为 90%、81%、90%、86%、90%。可卡因、6－单乙酰基吗啡和苯甲酰基爱康宁的最低检测限量分别为 0.05、0.08、0.2ng·mg^{-1}。

4．毛细管区域电泳法分析尿液中可待因及其代谢产物[26]

仪器：高效毛细管电泳仪。

色谱条件：毛细管柱为聚酰亚胺熔融石英毛细管（70cm 长，o.d.360μm，i.d.25μm）。缓冲溶液为磷酸缓冲溶液（0.06mol·L^{-1}，pH 8.4）；进样电压 12kV，进样时间 10 s；运行电压 12kV。

系统适用性分析：在 0.90 V（vs.Ag/AgCl）响应值良好。可待因线性范围从 $3.1\times10^{-7}-2.5\times10^{-5}$mol·L^{-1}（$r=0.9996$），吗啡线性范围从 $1.9\times10^{-7}-1.5\times10^{-5}$mol·L^{-1}（$r=0.9999$）。可待因和吗啡的检测限分别为 1.6×10^{-7}mol·L^{-1}和 6.8×10^{-8}mol·L^{-1}。

【化学结构谱学数据】

可待因：一水合物为斜方半面棒条状结晶或平片状结晶（水或稀乙醇），mp 154～156℃；$[\alpha]_D^{15}$－136°（*c* 2，EtOH）；$[\alpha]_D^{15}$－112°（*c* 2，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3400，3010，2930，2800，1650，1610，1510，1460，1390，1320，1280，1250，1110，1050，980，930，820，800，760，720，680；UV$\lambda_{max}^{H_2O}$nm（ε）：284（1585）；EI－MS：*m/z* 299（100），229（26），300（21），298（13），214（12），282（10），242（9），230（8）[27]。^{1}H－NMR（$CHCl_3$）δ：3.40（1H，H－2），6.16（3H，C_3－OMe），5.15（1H，d，*J* = 6.4Hz，H－5β），5.84（1H，H－6β），4.29（1H，d，*J* = 9.6Hz，H－7），4.74（1H，d，*J* = 9.6Hz，H－8），6.63（1H，dd，*J* = 3.2，5.6Hz，H－9α），6.92（1H，d，*J* = 18.4Hz，H－10），7.56（3H，*N*－Me）[28]；^{13}C－NMR（15.09MHz，$CDCl_3$）δ：119.3（C－1），112.8（C－2），142.0（C－3），146.2（C－4），91.3（C－5），66.4（C－6），133.2（C－7），128.1（C－8），58.7（C－9），20.4（C－10），127.0（C－11），130.9（C－12），43.0（C－13），40.7（C－14），35.8（C－15），46.4（C－16），43.0（*N*－Me），56.2（C_3－OMe）[29]。

【附记】

临床用于治疗中重度癌痛[1]，与解热镇痛药并用而增加其镇痛作用。亦用于不适于或禁用吗啡的场合。常用作镇咳药[7]。

参 考 文 献

1. Kuppers FJEM, Salmink CA, Bastart M, *et al*. Alkaloids of *Papaver bracteatum* presence of codeine, neopine and alpinine. *Phytochemistry*, 1976, 15 (3): 444 ~ 445
2. Massicot J. Biosynthesis of the opium alkaloids, biosynthesis of alkaloids in *poppy* seedings. *Ann. Pharm. Franc.*, 1961, (19): 44 ~ 52
3. Bognar R, Gaal G, Gorecki P, *et al*. Isolation of the main alkaloids of *Papaver somniferum*. *Herba Hung*, 1969, 8 (1 – 2): 195 ~ 198
4. Gracza P, Uerzar – Petri G. Effect of cytokinins on the morphological characteristics and the level of alkaloids in *Papaver somniferum*. *Poste. Dziedzinie. Lekv. Kosl., Pr. Ref. Dosw. Wygloszone. Symp.*, 1970, 182 ~ 189
5. Khanna P, Khanna R. Production of major alkaloids from *in vitro* tissue cultures of *Papaver somniferum Linn*. *Indian J. Exp. Biol.*, 1976, 14 (5): 628 ~ 630
6. Grove MD, Spencer GFW, Marjorie V. Morphine and codeine in *poppy* seed. *J. Agric. Food Chem.*, 1976, 24 (4): 896 ~ 897
7. El – Kheir YM. Alkaloids of the stamens of *Papaver somniferum*. *Planta Med.*, 1975, 27 (3): 275 ~ 280
8. Hasegawa S, Tanaka N. Effects of alkaloids on the production of plasma cells and of ribonucleic acid. *Japan. J. Exptl. Med.*, 1952, 22: 77 ~ 85
9. Lafargue P, Benech H, Chaminade P, *et al*. Study of urinary excretion of codeine and morphine after oral ingestion of codeine. *Ann. Pharm. Fr.*, 1995, 53 (2): 66 ~ 74
10. Gygi SP, Colon F, Raftogianis RB, *et al*. Dose – related distribution of codeine and its metabolites into rat hair. *Drug Metab. Dispos.*, 1996, 24 (3): 282 ~ 287
11. Rollins DE, Wilkins DG, Krueger GG. Codeine disposition in human hair after single and multiple doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 50 (5): 391 ~ 397
12. Yue QY, Alm C, Svensson JO, *et al*. Quantification of the *O* – and *N* – demethylated and the glucuronidated metabolites of codeine relative to the debrisoquine metabolic ratio in urine in ultrarapid, rapid, and poor debrisoquine hydroxylators. *Ther. Drug Monit.*, 1997, 19 (5): 539 ~ 542
13. Duquette PH, Peterson FJ, Crankshaw DL, *et al*. Studies of the metabolic *N* – and *O* – demethylation of [6 – ^{3}H] codeine. *Drug Metab. Dispos.*, 1983, 11 (5): 477 ~ 480
14. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. Br. J. Anaesth., 2002, 89 (6): 839 ~ 845
15. Poulsen L, Riishede L, Brosen K, *et al*. Codeine in post – operative pain. Study of the influence of sparteine phenotype and serum concentrations of morphine and morphine – 6 – glucuronide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 54 (6): 451 ~ 454
16. Vree TB, Verwey – van Wissen CP. Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm. Drug Dispos.*, 1992, 13 (6): 445 ~ 460
17. Oguri K, Hanioka N, Yoshimura H. Species differences in metabolism of codeine: urinary excretion of codeine glucuronide, morphine – 3 – glucuronide and morphine – 6 – glucuronide in mice, rats, guinea pigs and rabbits.

Xenobiotica, 1990, 20 (7): 683 ~ 688

18. Ishida T, Yano M, Toki S. In vivo formation of codeinone and morphinone from codeine. Isolation and identification from guinea pig bile. *Drug Metab. Dispos.*, 1991, 19 (5): 895 ~ 899
19. He H, Shay SD, Caraco Y, *et al*. Simultaneous determination of codeine and its seven metabolites in plasma and urine by high – performance liquid chromatography with ultraviolet and electrochemical detection. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci.*, 1998, 708 (1 – 2): 185 ~ 193
20. Haffen E, Paintaud G, Berard M, *et al*. On the assessment of drug metabolism by assays of codeine and its main metabolites. *Ther. Drug Monit.*, 2000, 22 (3): 258 ~ 265
21. Cone EJ, Welch P, Paul BD, *et al*. Forensic drug testing for opiates, Ⅲ. Urinary excretion rates of morphine and codeine following codeine administration. *J. Anal. Toxicol.*, 1991, 15 (4): 161 ~ 166
22. Lafolie P, Beck O, Lin Z, *et al*. Urine and plasma pharmacokinetics of codeine in healthy volunteers: implications for drugs – of – abuse testing. *J. Anal. Toxicol.*, 1996, 20 (7): 541 ~ 546
23. Yue QY, Svensson JO, Sjoqvist F, *et al*. A comparison of the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in healthy Chinese and Caucasian extensive hydroxylators of debrisoquine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1991, 31 (6): 643 ~ 647
24. Svensson JO, Yue QY, Sawe J. Determination of codeine and metabolites in plasma and urine using ion – pair high – performance liquid chromatography. *J. chromatogr. B*, 1995, 674: 49 ~ 55
25. Romolo FS, Rotolo MC, Palmi I, *et al*. Optimized conditions for simultaneous determination of opiates, cocaine and benzoylecgonine in hair samples by GC – MS. *Forensic Science International*, 2003, 138: 17 ~ 26
26. Zhou TS, Yu H, Hu Q, *et al*. Determination of codeine and its metabolite in human urine by CE with amperometric detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2002, 30: 13 ~ 19
27. Jeanette MS, Grasselli G. *Atlas of spectral data and physical constants for organic compounds* Ⅲ. 2ed., 1975: 74
28. Okuda S, Yamaguchi S, Kawazoe Y, *et al*. Studies on morphine alkaloids I. nuclear magnetic resonance spectral studies on morphine alkaloids (I). *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, 12 (1): 104 ~ 112
29. Terui Y, Tori K, Maeda S, *et al*. ^{13}C – NMR spectra of morphine alkaloids, codeine, thebaine and sinomenine and related compounds. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 33: 2853 ~ 2856

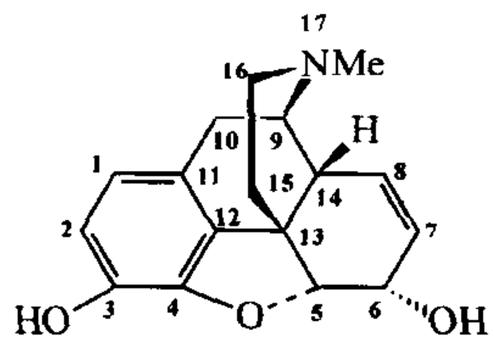
吗 啡

【化学名】(5α, 6α) – 7, 8 – Didehydro – 4, 5 – epoxy – 17 – methyl – morphinan – 3, 6 – diol

【英文名】Morphine

【异名】Morphium, Morphia, Morphina

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{19}NO_3$, 285

【来源】

1. 近东罂粟 *Papaver orientale* L. 的种子[1]

2. 丽春花 *P. rhoeas* L. 的种皮[2]

3. 罂粟 *P. somniferum* L. 的种子、果实液汁（阿片）[1,3-6]

4. 头花千金藤（金线吊乌龟） *Stephania cepharantha* Hayata[7]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给大鼠皮下注射吗啡（盐酸盐或游离吗啡）乳剂，游离吗啡释放缓慢。在 24h 内，游离吗啡的吸收率为 45%，吗啡盐酸盐的吸收率为 99%[8]。口服给药的血药浓度已有很多研究[9]。吗啡容易从肠道、鼻黏膜和肺吸收，肌肉和皮下注射皆吸收较迅速，口服药效比注射药效差[10]。口服吗啡在胃肠道中吸收迅速，由于肠壁和肝脏吗啡的葡萄糖醛酸化反应，吗啡仅有 30%～40%作为具有生物活性的游离吗啡进入体内，由于个体间首过差异，低者仅达 15%，高者可达 49%。

按 10mg 剂量给志愿受试者静脉注射或直肠给予吗啡盐酸盐，直肠给药的生物利用度为 53.3% ± 17.8%，血药峰值为（59 ± 16）min，此时血药浓度为（16.3 ± 8.7）$ng \cdot mL^{-1}$。直肠给药存在着直肠首过作用[11]。吗啡在胃肠道的吸收程度不一，空肠 > 十二指肠 > 回肠 > 中肠 > 直肠，在胃中难于吸收。在空肠 - 十二指肠，吗啡的跨膜转运有载体介导，H^+ 浓度梯度可刺激其主动转运；在其他各肠段，吗啡的吸收可能为被动扩散机制[12]。

总之，除经皮肤渗透给予吗啡外，其他各种途径给予吗啡皆可吸收。

2. 分布

给癌症患者皮下注射吗啡，脑脊髓液中吗啡剂量与其代谢产物吗啡 - 3 - *O* - 葡萄糖醛酸苷（M3G）和吗啡 - 6 - *O* - 葡萄糖醛酸苷（M6G）的浓度呈明显的相关性；而在血浆中，相关性不明显。脑脊髓液/血浆的吗啡比率是 0.36 ± 0.07，M3G 的平均稳态浓度超过吗啡。吗啡/M3G/M6G 比率在脑脊髓液是 1:15:0.5 M，在血浆中是 1:31:1M。脑脊髓液中 M3G 和 M6G 的浓度分别近血浆中的 8%和 10%。血浆和脑脊髓液中的 M3G、脑脊髓液中的 M6G 与给予剂量呈相关性。脑脊髓液中的吗啡、M3G 和 M6G 与镇痛和副作用等不呈相关性[13]。

口服给药，血浆和脑脊髓液中的吗啡、M3G 和 M6G 与给予剂量呈线性相关性。在稳态时，脑脊髓液与血浆中吗啡的比率是 0.8 ± 0.1，M3G 和 M6G 的平均稳态浓度超过吗啡。在脑脊髓液，吗啡/M3G/M6G 比率是 1:47:5W 或 1:34:4M；在血浆中是 1:150:23W 或 1:109:17M。脑脊髓液中 M3G 和 M6G 的稳态浓度是血浆中的 15%～18%。镇痛测定证明与脑脊髓液中的 M3G 或 M3G/吗啡的比率没有相关性，而与 M6G 有相关性。M6G 在脑脊髓液中的浓度很高[14]。

急性吗啡染毒大鼠，心肌和血液中吗啡浓度明显高于脑组织，慢性吗啡染毒大鼠中，心肌、血液和脑组织中吗啡浓度基本相同[15]。说明给药量及给药持续时间对吗啡在大鼠机体内的分布有影响。

按 $8mg \cdot kg^{-1}$ 剂量给大鼠经腹腔注射盐酸吗啡，吗啡主要分布在心肌、肝脏、胰岛、小肠、肾脏、肾上腺、胃、舌下腺和颌下腺中。腹腔注射吗啡 10min 后即可在大鼠的心肌、小肠绒毛柱状上皮、肝细胞、肝小叶间胆管上皮细胞、胰腺、胰腺导管上皮细胞及脾

脏检测出吗啡；注射吗啡 20min 后，肾小管上皮细胞、胃壁细胞、肾上腺、舌下腺和颌下腺导管上皮细胞出现吗啡染色。注射吗啡 40min 后，体内吗啡逐渐消退，160min 后仅在心肌和胃可检测到吗啡[16]。

在人尸检报告[17]中，脑、肝脏和肾脏中的 M6G 浓度与 M3G 有密切相关性。

许多研究证明：吗啡经吸收后，分布于人体多数组织内。进入机体后经循环系统迅速分布于人体大多数组织中，包括实质性脏器、空腔脏器及体液、皮肤、毛发，吗啡还可通过血脑屏障和胎盘组织。

3．代谢

吗啡进入机体发生转化的主要部位是肝脏，在肝脏内吗啡葡萄糖醛酸化又是肝脏转化的主要途径，肾、脑、肠、肺等组织对吗啡也有代谢作用。吗啡在肠壁中的生物转化率高于肝脏；离体的肾、脑细胞和离体的肝、肠壁细胞同样可以使吗啡发生葡萄糖醛酸化过程。

将等量吗啡经静脉和经口服给药，不论静脉还是口服，吗啡在人体内肝、肾、脑等器官内代谢为降吗啡（normorphine）、M3G 和 M6G，但口服和静脉注射的代谢动力学指数不同，提示口服吗啡存在肠肝循环[18]。通过以治疗量连续给病人口服吗啡来研究人体内吗啡的代谢，证实肝脏、肾脏是吗啡及其代谢物的主要代谢器官[19]。较大分子的吗啡代谢物 M3G 通过肝窦和肝毛细胆管进入胆汁内可能调节体内吗啡的代谢[20]。

经脑室注射吗啡，吗啡进入人体大脑组织内，3 h 后脑脊液中检测出 M3G 和 M6G，说明大脑组织具有代谢吗啡的功能[21]。结合状态的吗啡不能通过血脑屏障，只有游离状态的吗啡可通过血脑屏障进入脑组织，代谢为 M3G 和 M6G，而且大脑对吗啡的代谢功能与肝脏相比很微弱[22]。由于代谢产物 M6G 镇痛效能是吗啡镇痛效能的 27～67 倍，因此，脑组织内少量的 M6G 即可发挥镇痛效果[23]。吗啡首过肺脏时有 7.1% 的首过潴留，因此，肺组织参与了吗啡在机体内的代谢过程[24]。给麻醉新西兰兔分别经主动脉、颈静脉、门静脉和十二指肠给予吗啡，证实肺脏、小肠及肝脏参与吗啡进入机体的首过排泄作用，且肺脏、肝脏和小肠对吗啡的首过排泄率分别为 0.33、0.52 和 0.65[25]。皮肤组织对吗啡的降解亦有一定的作用。

药物的葡萄糖醛酸苷化排泄是一个一般性的常识，给予癌症患者吗啡，在尿液样品中除得到 M3G、M6G、降吗啡葡萄糖醛酸苷外，还得到了吗啡－3－葡萄糖苷（morphine－3－glucoside）和吗啡－6－葡萄糖苷（morphine－6－glucoside）[26]。

按 25mg·kg^{-1}剂量给豚鼠皮下注射吗啡，在给药 4h 累计胆汁中鉴定出吗啡酮（morphinone）、吗啡酮－谷胱甘肽共价结合物、吗啡和 M3G，分别为给予剂量的 1.27%、9.35%、1.13%和 7.54%。同时也鉴定出微量的代谢产物吗啡－谷胱甘肽共价结合物和微量的、衍生自吗啡酮－谷胱甘肽共价结合物的代谢产物吗啡酮－半胱氨酸共价结合物[27]。

不同种属动物代谢吗啡产生的代谢产物不同，给予动物吗啡，从豚鼠尿液中得到吗啡 *N*－氧化物（morphine *N*－oxide）；从豚鼠、大鼠和兔尿液中分离或检测到 α－二氢吗啡（α－dihydromorphine）和 β－二氢吗啡（β－dihydromorphine）；从豚鼠、大鼠、兔和猫尿液中鉴定出单羟基吗啡；在豚鼠和大鼠尿液中也初步鉴定出二羟基吗啡。兔尿液中也有二羟基吗啡的迹象。在豚鼠尿液中尚鉴定出 β－异吗啡（β－isomorphine）或 γ－异吗啡（γ－iso-

morphine)[28]。

给予小鼠、大鼠、兔、豚鼠、猫、狗和猴吗啡，除狗外，在所有动物尿液的酸水解产物中鉴定出二氢吗啡酮（dihydromorphinone)。在所有动物尿液中也检测出游离形和共价结合形的降吗啡。按 25mg·kg^{-1}剂量给予吗啡硫酸盐 28 天，豚鼠转化吗啡为二氢吗啡酮没有变化[29]。

按 240mg/d 剂量给予志愿受试者吗啡硫酸盐，从尿液中分离出代谢产物 M3G、M6G、吗啡 3，6－二葡萄糖醛酸苷（morphine 3，6－diglucuronide)、吗啡 3－硫酸酯（morphine 3－ethereal sulfate)、降吗啡、降吗啡 6－葡萄糖醛酸苷和降吗啡 3－葡萄糖醛酸苷[30]。

尽管吗啡在生物体内能转化为诸多的代谢产物，但 M3G 和 M6G 是主要的代谢产物。

4．排泄

吗啡和吗啡的代谢产物主要经肾脏随尿液排泄，胆汁、汗液和唾液也能排泄少量的吗啡及其代谢产物。进一步用结扎大鼠肾蒂的方法证实了肾脏是机体内清除吗啡及其代谢物的主要器官[18]。肾脏不仅排泄吗啡，还有分泌和重吸收吗啡及其代谢物的作用[19]。人体肺组织对吗啡亦具有排泄作用[24]。

5．药代动力学

给羊静脉注射吗啡，羊体内总吗啡清除率为 1.63 L·min^{-1}，肝脏清除率为 1.01L·min^{-1}，肾脏清除率为 0.55 L·min^{-1}，而肺、脑、心和肠未检测到明显的清除率。肝、肾对吗啡的清除率与吗啡给予量无关[31]。

按 21.0μmoL·kg^{-1}剂量分别给幼龄和老龄大鼠皮下注射吗啡[32]，镇痛和药代动力学参数如表 5－2。

表 5－2 大鼠皮下注射吗啡的镇痛和药代动力学参数

参数	幼龄大鼠	老龄大鼠
镇痛 *AUC*（%min)	8625	8897
血浆中吗啡		
C_{max}（μmoL·L^{-1})	4.52 ± 0.63	5.12 ± 0.56
t_{max}（min)	15	30
表观 $t_{1/2}$（min)	32.5	35.1
AUC（0－∞）（μmoL·min^{-1}·L^{-1})	353	349
脑中吗啡		
C_{max}（nmoL·g^{-1})	1.14 ± 0.46	0.93 ± 0.26
t_{max}（min)	45	60
AUC（nmoL·min^{-1}·g^{-1})	106	101
血浆中 M3G		未计算
C_{max}（μmoL·L^{-1})	1.81 ± 0.81	8.25 ± 3.65
t_{max}（min)	30	45
表观 $t_{1/2}$（min)	38.8	
AUC（μmoL·min^{-1}·L^{-1})	163	825
肌苷清除率（mL·min^{-1}·100 g^{-1})	0.81 ± 0.19	0.54 ± 0.25

按 21.7μmoL·kg^{-1}剂量分别给幼龄和老龄大鼠皮下注射 M6G，镇痛和药代动力学参数如表 5－3。

表 5－3　大鼠皮下注射 M6G 的镇痛和药代动力学参数

参数	幼龄大鼠	老龄大鼠
镇痛 *AUC*（%min）	15555	27577
血浆中 M6G		
C_{max}（μmoL·L^{-1}）	23.0 ± 5.6	23.7 ± 4.6
t_{max}（min）	15	15
表观 $t_{1/2}$（min）	20.9	33.8
AUC（0－∞）（μmoL·min^{-1}·L^{-1}）	1301	2126
肌苷清除率（mL·min^{-1}·100 g－1）	0.80 ± 0.23	0.63 ± 0.20

按 0.5mg·kg^{-1}剂量给予九名神经疾患（年龄 19～69 岁）静脉灌输（30min）吗啡五水硫酸盐，采集给药达 48 h 的血浆和脑脊髓液（CSF），用群体药代动力学模型进行分析。吗啡从血浆中清除迅速［总清除率为 1838mL·min^{-1}（95% CI 1668，2001mL·min^{-1}）］，葡萄糖醛酸苷代谢产物的清除非常缓慢［M3G＝44.5mL·min^{-1}（35.1，53.9mL·min^{-1}）；M6G＝42.1mL·min^{-1}（36.4、47.7mL·min^{-1}）］。吗啡的中央室分布体积为 12.7 L（11.1、14.3L）；从中央室进入到 CSF 亦迅速，但 M3G 和 M6G 缓慢。吗啡、M3G 和 M6G 的 C_{max}分别为 102、417min 和 443min，向 CSF 转运需与 P－糖蛋白结合后进行转运[33]。

总之，吗啡进入机体后迅速广泛分布于人体多数脏器内，发挥着生物学效应。人体的肝、肾、大脑、小肠、皮肤等组织对吗啡进行转化、转运、排泄和降解。

6．毒性和/或不良反应

吗啡的不良反应或毒性包括呼吸抑制、便秘、以及耐受性、欣快感和成瘾性等。小鼠皮下注射的 LD_{50}为 500mg·kg^{-1}。

【生物活性】

吗啡有镇静作用和止咳作用；有很强的中枢性镇痛作用，能提高痛阈，减少恐惧。抑制蛋白激酶 C（不是蛋白激酶 A）减弱大鼠下丘脑－垂体－肾上腺轴的吗啡戒除刺激[34]。

按 1.0、3.16 或 10.0mg·kg^{-1}剂量给大鼠皮下注射 M6G 或按 0.1、0.316、1.0 mg 剂量给大鼠脑室内注射 M6G，产生很强的镇痛作用。M6G 能降低 NK 细胞活性、淋巴细胞增殖和 γ－干扰素产生。因此，M6G 亦有免疫调节作用[35]。

【分析方法】

1．血浆样品中吗啡和可待因的测定[36]

仪器：TSP P1000 XR 泵高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件：色谱柱为 Waters Symmetry C_{18}柱（150mm × 3.9 mm I.D.，5μm），流动相为庚磺酸钠（3mmol·L^{-1}）－甲醇－冰醋酸－三乙胺（215∶85∶3∶0.12，v/v）。检测波长为 240nm。流速为 0.8mL·min^{-1}；进样量为 50μL。烯丙吗啡（Nalorphine）为内标物质。

对照品溶液的制备：分别取对照品适量，用 0.9% NaCl 水溶液溶解，配成盐酸吗啡浓

度为 60μg·mL^{-1}，盐酸氢吗啡酮浓度为 180μg·mL^{-1}。

样品制备过程：50μL 烯丙吗啡（12mg·L^{-1}），50μL 吗啡和可待因稀释对照品液，5mLTris 缓冲液，5mL 无药物血浆。未知样品：50μL 烯丙吗啡（12mg·L^{-1}）加入到 1mL 血浆中。应用 C_{18} Bond Elut（3mL，200 mg）固相萃取柱。先依次用 2mL 甲醇和 2mL 水预处理固相萃取柱，然后上样。先用去离子水 1mL×2 洗脱，再用 0.5mL×2 乙腈水溶液洗脱。目的化合物用 0.5mL×3、0.05 mol·L^{-1}盐酸溶液（10%乙腈水溶液）洗脱在 5mL 聚丙烯管中。在氮气流下（40℃）挥去洗脱液，加入 50μL 流动相，进样分析。

回归方程：吗啡，$y = 2.5 \times 10^{-3}x + 14.5 \times 10^{-3}$（$r = 0.999$）

可待因，$y = 2.1 \times 10^{-3}x + 26 \times 10^{-3}$（$r = 0.999$）

吗啡、可待因和烯丙吗啡的回收率分别为 85%、80%和 86%；吗啡和可待因的最低定量检测限分别为 50ng·mL^{-1}。

2. 人血浆样品中吗啡、吗啡－3－葡萄糖醛酸苷（M3G）和吗啡－6－葡萄糖醛酸苷（M6G）的测定[37-40]

仪器：岛津 LC－10AD 泵高效液相色谱仪，Coulochem Ⅱ电化学检测器，偶联 5020 模式防护池和 5011 分析池；偶联岛津 10AUV。

色谱条件：防护和第一、第二电极分别为 500、400 和 700mV；检测波长为 210 nm。室温（22±2℃）分离，柱温（23℃）。色谱柱为 Supelcosil LC_8－DB 柱（150mm×4.6mm I.D.，5μm），偶联 Supelcosil LC_8－DB 保护柱（20mm×4.6mm I.D.）；流动相为 0.05moL·L^{-1} KH_2PO_4（pH 2.5）－MeCN－MeOH（94∶5∶1，v/v），含有 4mmoL·L^{-1}庚磺酸。流速为 1.0mL·min^{-1}。*N*－乙基降吗啡（*N*－ethyl－nor－morphine）为内标物质。

对照品溶液的制备：分别取对照品和内标物质适量，配成浓度为 1mg·mL^{-1}；吗啡和内标物质用甲醇配制，M3G 和 M6G 分别用蒸馏水配制。用前将吗啡、M3G 和 M6G 分别用蒸馏水稀释为 100、10、1μg·mL^{-1}和 100ng·mL^{-1}浓度梯度，内标物质用蒸馏水稀释为 10μg·mL^{-1}。

样品制备过程：肘静脉取无药物血液 20μL～7mL，肝素（25 000IU）为抗凝剂。取全血在 1500×g 离心 10min，得到血浆。

受试者口服 30mg 吗啡后 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、16、24h 后取血，处理，进样分析。

回归方程：吗啡，$y = 0.008162x + 0.004848$（$r > 0.997$）；

M3G，$y = 0.003876x + 0.06022$（$r > 0.997$）；

M6G，$y = 0.0048075x + 0.104009$（$r > 0.997$）。

M3G 和 M6G 的最低检测线为 10ng·mL^{-1}。

3. 气质联用法检测血浆中吗啡浓度[41]

仪器：HP6890 气相色谱仪和 5973 质谱仪。

色谱条件：HP－5MS 甲苯硅氧烷毛细管柱（30m×0.25 mm I.D.，0.25μm），载气为高纯度的氦气，流速为 1.5mL·min^{-1}。进样口温度为 250℃，监测器温度为 280℃。柱温采用程序升温：150℃保持 1min，以 40℃/min 程序升温至 250℃，保持 5min。选择离子模式（SIM）检测吗啡（质荷比 $m/z = 414$）和纳洛芬（$m/z = 440$）。保留时间分别为 5.3min 和

6.1min。

对照品溶液的配制：准确称取吗啡对照品 2.2mg，用 5mL 甲醇溶液配制成浓度为 440μg·mL^{-1}的对照品储备液。检测当日新鲜配制浓度分别为 220、110、55、11 和 2.2μg·mL^{-1}的吗啡对照品溶液。纳洛芬为内标物质，储备液浓度为 10μg·mL^{-1}，放于 -20℃中保存。

标准血浆样品的配制：在 1mL 血浆中准确加入上述吗啡对照品溶液各 10μL，使其浓度分别为 2.2、1.1、0.55、0.11、0.022μg·mL^{-1}。

吗啡提取和衍生化：用甲醇 5mL、双蒸水 5mL、硼酸盐缓冲液（pH 8.5）5mL 以 2mL·min^{-1}的速度依次洗脱 C_{18}固相萃取柱，进行预处理。在 1mL 标准血浆样品中加入纳洛芬 0.4μg，然后加入硼酸盐缓冲液（pH 8.5），振荡，在 3500rpm 条件下离心 10min；吸取上清液，以 1mL·min^{-1}速度洗脱预处理的 C_{18}固相萃取柱。样品过 C_{18}固相萃取柱后，用双蒸水 2mL、醋酸盐缓冲液（pH 4）1mL、甲醇 2mL 以 2mL·min^{-1}速度清洗 C_{18}固相萃取柱。将 C_{18}固相萃取柱在真空中干燥 5min，以新鲜配制的二氯甲烷 - 异丙醇 - 饱和氨水（80:20:2）混合液 2mL 重力洗脱。洗脱液用氮气吹干，加入 50μL 衍生化试剂 PFPA，70℃中孵育 60min，然后氮气吹干。残留物中加入 20μL 乙酸乙脂溶解，吸取 1μL 进样分析。

工作直线的制作：2.2 ~ 0.022μg·mL^{-1}不同浓度梯度的标准血浆样品配制后，按上述方法提取并衍生化，测得吗啡及纳洛芬的峰面积，以两者比值为纵坐标，以吗啡浓度为横坐标，绘制吗啡标准曲线，得回归方程 $y = 15.738x + 0.7023$。最低检测浓度为 1ng·mL^{-1}，吗啡工作直线在 2.2 ~ 0.022μg·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好（$R^2 > 0.99$）。本法回收率范围为 91% ~ 98%，日内精密度 2.4% ~ 6.0%，日间精密度 2.3% ~ 7.0%。该方法简便可行、准确灵敏。

4. 其他方法

目前已发展了胶束高效毛细管电泳法测定吗啡的方法[42]、免疫亲和法提取血液中的吗啡、M3G 和 M6G，利用 HPLC 测定其含量[43,44]。

【化学结构谱学数据】

吗啡：短斜方棱柱状结晶（苯甲醚），mp 254℃（dec）；$[\alpha]_D^{25}$ - 132°（MeOH）；无色针晶（无水），mp 254 ~ 256.4℃（dec）；$[\alpha]_D^{25}$ - 126°（*c* 2.32，MeOH）[45]。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}（盐酸盐）：3400（OH），2800（NH），1645（C = C），1502（arom.C = C），1312（C - N），1068（C - O - C），790（1，2，3，4 - 取代苯 C - H）；UV$\lambda_{max}^{0.1NHCl}$nm（ε）：285（1580）[46]；SIM - MS：*m/z* 285 $[M]^+$，268 $[M - OH]^+$，256 $[M - 29]^+$，242 $[M - 43]^+$，228，215，200，174，162，124[47]。^{13}C - NMR（25.03MHz，DMSO - d_6）δ：118.6（C - 1），116.4（C - 2），138.5（C - 3），146.3（C - 4），91.5（C - 5），66.4（C - 6），133.4（C - 7），128.5（C - 8），58.1（C - 9），20.2（C - 10），125.5（C - 11），131.0（C - 12），43.0（C - 13），40.6（C - 14），35.6（C - 15），46.1（C - 16），42.8（*N* - Me）[48]。

（+）- 吗啡：无色棱晶，mp 253 - 255℃；$[\alpha]_D^{25}$ + 132.1°（*c* 0.49，MeOH）；mp 247 - 248℃；$[\alpha]_D^{25}$ + 132.1°（*c* 0.383，MeOH）[49]。

【附记】

1. 临床应用

吗啡及其衍生物是临床解除剧烈疼痛的主要药物。一般用于急性疼痛，如严重外伤、烧伤及某些剧烈疼痛[50]。

2. 降吗啡的代谢和排泄

按 20mg·kg^{-1}剂量给犬皮下注射吗啡盐酸盐，给药后 144h 内从尿液排泄的游离形和共价结合形降吗啡分别为给予剂量的 32%和 32%，其中 80%是在给药后 9h 内排泄的。粪便中排泄的游离形降吗啡是给予剂量的 1%。尿液代谢产物中有降吗啡、降吗啡－3－葡萄糖醛酸苷、二氢降吗啡和去氢降吗啡[51]。

参 考 文 献

1. Stermitz FR, Rapoport H. The biosynthesis of opium alkaloids. Alkaloid interconversions in Papaver somniferum and P. orientale. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83 (19): 4045 ~ 4050
2. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究（第一分册）. 北京：人民卫生出版社，1972: 432
3. Grove MD, Spencer GF, Wakeman MV, *et al*. Morphine and codeine in poppy seed. *J. Agric. Food Chem.*, 1976, 24 (4): 896 ~ 897
4. Achor LB, Geiling EMK. Isolation and purification of semimicro quantities of morphine. *Anal. Chem.*, 1954, 26 (6): 1061 ~ 1062
5. Van Etten CH, Earle FR, McGuire TA, *et al*. Ion exchange separation of morphine prior to its determination in Papaver somniferum. *Anal. Chem.*, 1956, 28 (5): 867 ~ 870
6. Brekke OL, Mustakas GC, Hubbard JE, *et al*. Opium alkaloids, morphine extraction from domestically grown opium poppy. *J. Agric. Food Chem.*, 1958, 6 (12): 927 ~ 929
7. Hasegawa S, Tanaka N. Effects of alkaloids on the production of plasma cells and of ribonucleic acid. *Japan. J. Exptl. Med.*, 1952, 22: 77 ~ 85
8. Salem A, Hope W. Absorption of morphine from a slow－release emulsion used to induce morphine dependence in rats. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 1998, 40 (3): 159 ~ 164
9. Collins S, Faura CC, Moore RA, *et al*. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J. Pain Sym. Manag.*, 1998, 16 (6): 388 ~ 402
10. 马崇德，等. 尿中吗啡薄层色谱定性检测的研究. 甘肃医药，1992，11 (6): 337 ~ 340
11. Jonsson T, Christensen CB, Jordening H, The bioavailability of rectally administered morphine. *Pharmacol. Toxicol.*, 1988, 62 (4): 203 ~ 205
12. Tan T, Kuramoto M, Takahashi T, *et al*. Characteristics of the gastrointestinal absorption of morphine in rats. *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37 (1): 168 ~ 173
13. Wolff T, Samuelsson H, Hedner T, *et al*. Concentrations of morphine and morphine metabo－lites in CSF and plasma during continuous subcutaneous morphine administration in cancer pain patients. *Pain*, 1996, 68 (2－3): 209 ~ 216
14. Wolff T, Samuelsson H, Hedner T. Morphine and morphine metabolites concentration in cerebrospinal fluid and plasma in cancer pain patients after slow－release oral morphine administration. *Pain*, 1995, 62: 147 ~ 154
15. Wendy KWW, SoterD. Plasma, cardiac tissue and brain morphine concentration in acute and chronic morphine－treated rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physicol.*, 1989, 16 (2): 117
16. 徐振波，吴家文，汪秉康，等. 急性吗啡染毒大鼠体内吗啡的定位研究. 华西医科大学学报，1998，

29 (1): 29 ~ 32

17. Klingmann A, Skopp G, Pedal I, *et al*. Distribution of morphine and morphine glucuronides in body tissue and fluids – postmortem findings in brief survival. *Arch*. *Kriminol*., 2000, 206 (1 – 2): 38 ~ 49
18. Hasselstrom J, Sawe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrition. *Clin*. *Pharmacokinet*., 1993, 24 (4): 344 ~ 354
19. Somogyi AA, Nation RL. Plasma concentritions and renal clearance of morphine, morphine – 3 – glucuronide and morphine – 6 – glucuronide in cancer patients receiving morphine. *Clin*. *Pharmacokinet*., 1993, 24 (5): 413 ~ 420
20. Miline RW, Jensen RH. Comparison of the disposition of hepatically generated morphine3 – glucuronide and morphine – 6 – glucuronide in isolated perfused liver from the guinea pig. *Pharm*. *Res*., 1997, 14 (8): 1014 ~ 1018
21. Sandouk P, Serrie A. Presence of morphine metabolites in human cerebrospinal fluid after intracerebroventricular administration of morphine. *Eur*. *J*. *Drug Metab*. *Pharmacokinet*., 1991, 3: 166 ~ 171
22. Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol*. *Scand*., 1997, 41 (1 pt 2): 116
23. Christie J, Markowsky SJ. Acuta trauma alters morphine clearance. *J*. *Trauma*, 1995, 39 (4): 749 ~ 752
24. Boer F, Bovill JG. Uptake of sufentanil, alfentanil and morphine in the lungs of patients about to undergo coronary artery surgery. *Br*. *J*. *Anaesth*., 1992, 68 (4): 370 ~ 375
25. Abdallah C, Besner JG. Presystemic elimination of morphine in anesthetized rabbits. *Drug Metab*. *Dispos*., 1995, 23 (5): 584 ~ 589
26. Chen XY, Zhao LM, Zhong DF. A novel metabolic pathway of morphine: formation of morphine glucosides in cancer patients. *Br*. *J*. *Clin*. *Pharmacol*., 2003, 55 (6): 570 ~ 578
27. Kumagai Y, Todaka T, Toki S. A new metabolic pathway of morphine: *in vivo* and *in vitro* formation of morphinone and morphine – glutathione adduct in guinea pig. *J*. *Pharmacol*. *Exp*. *Ther*., 1990, 255 (2): 504 ~ 510
28. Yeh SY, Krebs HA, Gorodetzky CW. Isolation and identification of morphine *N* – oxide alpha – and beta – dihydromorphines, beta – or gamma – isomorphine, and hydroxylated morphine as morphine metabolites in several mammalian species. *J*. *Pharm*. *Sci*., 1979, 68 (2): 133 ~ 140
29. Yeh SY, McQuinn RL, Gorodetzky CW. Biotransformation of morphine to dihydromorphinone and normorphine in the mouse, rat, rabbit, guinea pig, cat, dog, and monkey. *Drug Metab*. *Dispos*., 1977, 5 (4): 335 ~ 342
30. Yeh SY, Gorodetzky CW, Krebs HA. Isolation and identification of morphine 3 – and 6 – glucuronides, morphine 3, 6 – diglucuronide, morphine 3 – ethereal sulfate, normorphine, and normorphine 6 – glucuronide as morphine metabolites in humans. *J*. *Pharm*. *Sci*., 1977, 66 (9): 1288 ~ 1293
31. Sloan PA. Mather LE. Physiological disposition of *i*. *v*. morphine in sheep. *Br*. *J*. *Anaesth*., 1991, 67 (4): 378 ~ 386
32. Van Crugten, Jacoba T, Somogyi A, *et al*. The effect of old age on the disposition and anti – nociceptive response of morphine and morphine – 6β – glucuronide in the rat. *Pain*, 1997, 71 (2): 199 ~ 205
33. Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, *et al*. Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine – 3 – glucuronide and morphine – 6 – glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short – term infusion of morphine. *Br*. *J*. *Clin*. *Pharmacol*., 2002, 54 (6): 592 ~ 603
34. Cerezo M, Laorden ML, Milanes MV. Inhibition of protein kinase C but not protein kinase A attenuates morphine withdrawal excitation of rat hypothalamus – pituitary – adrenal axis. *Euro*. *J*. *Pharmacol*., 2002, 452 (1): 57 ~ 66

35. Carrigan KA, Lysle DT. Morphine – 6 beta – glucuronide induces potent immunomodulation. *Int. Immunopharmacol.*, 2001, 1 (5): 821 ~ 831
36. Freiermuth M, Plasse JC. Determination morphine and codeine in plasma by HPLC following solid phase extraction. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1997, 15: 759 ~ 764
37. Ary K, Rona K. LC determination of morphine and morphine glucuronides in human plasma by coulometric and UV detection. *J. Pharma. Biomed. Anal.*, 2001, 26: 179 ~ 187
38. Ashby M, Fleming B, Wood M, *et al*. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997, 14 (3): 157 ~ 167
39. Milne RW, Nation RI, Reynolds GD, *et al*. High – performance liquid chromatographic determination of morphine and its 3 – and 6 – glucuronide metabolites: improvements to the mothod and application to stability studies. *J. chromatogr.*, 1991, 565: 457 ~ 464
40. van Crugten JT, Somogyi AA, Nation RL, *et al*. Kinetic – dynamic relationships of morphine (M) and morphine – 6 – glucuronide (M6G) in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.*, 1991, 18: 63
41. 唐昱英，罗南富，刘进. 一种快速灵敏的血浆吗啡浓度气质联用检测方法. 中国药物依赖性杂志，2004，13 (4)：306 ~ 309
42. Trenerry VC, Robert WR, James R. Determination of morphine and related alkaloids in crude morphine, poppy straw and opium preparations by micellar electrokinetic capillary chromato – graphy. *J. Chromatogr. A*, 1995, 718 (1): 217 ~ 225
43. Beike J, Kohler H, Brinkmann B, *et al*. Immunoaffinity extraction of morphine, morph – ine – 3 – glu – curonide and morphine – 6 – glucuronide from blood of heroin victims for simultaneous high performance liquid chromatographic determination. *J. Chromarogr. A*, 1999, 726 (1 – 2): 111 ~ 119
44. Hupka Y, Beike J, Roegener J, *et al*. HPLC with laser – induced native fluorescence detection for morphine and morphine glucuronides from blood after immunoaffinity extraction. Int. J. Legal. Med., 2005 Jan 19; [Epub ahead of print]
45. Gates M, Tschudi G. The synthesis of morphine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78 (7): 1380 ~ 1393
46. 第八改正日本药局方第一部解说书. 1971, C – 481
47. Wheeler DMS, Kinstle TH, Rinehart KL, Jr. Mass spectral studies of alkaloids related to morphine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89 (17): 4494 ~ 4501
48. Carroll FI, Moreland CG, Brine GA, *et al*. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectra of morphine alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1976, 41 (6): 996 ~ 1001
49. Iijima I, Minamikawa J, Jacobson AE, *et al*. Studies in the (+) – morphinan series. 4. A markedly improved synthesis of (+) – morphine. *J. Org. Chem.*, 1978, 43 (7): 1462 ~ 1463
50. 王东文，施永初. 吗啡的临床应用进展. 药学实践杂志，2000，18 (6)：365 ~ 367
51. Yeh SY, McQuinn RL, Krebs HA, *et al*. Metabolism and excretion of normorphine in dogs. *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67 (6): 878 ~ 880

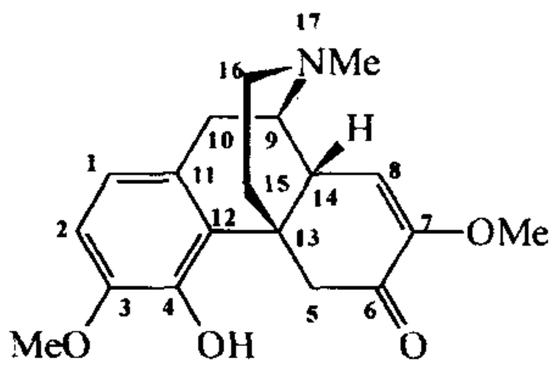
青 藤 碱

【化学名】(9α, 13α, 14α) – 7, 8 – Didehydro – 4 – hydroxy – 3, 7 – dimethoxy – 17 – methyl – morphinan – 6 – one

【英文名】Sinomenine

【异名】青风藤碱，防己碱，毛防己碱，Coculine，Kukoline

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{23}NO_4$，329

【来源】

1．蝙蝠葛 *Menispermum dauricum* DC．的叶[1]

2．清藤（青风藤，防己）*Sinomenium acutum* Rehd．et．Wils．（= *Cocculus diversifolius* Miq.）的茎和根[2]

【ADME/Tox.】

1．吸收

在不同动物皮肤渗透性的研究表明，青藤碱在小鼠皮肤、裸鼠皮肤、家兔皮肤、大鼠皮肤、猪耳皮肤及人体皮肤的透皮速率常数分别为 46.67 ± 16.35、40.34 ± 8.40、17.60 ± 9.46、23.71 ± 8.79、44.56 ± 11.27、38.33 ± 13.81，从大到小以小鼠 > 猪耳 > 裸鼠 > 人 > 大鼠 > 家兔的顺序排列，以裸鼠及猪耳皮肤的透皮速率常数与人体皮肤较为接近[3]。

采用大鼠在体回流模型，研究盐酸青藤碱在不同肠段的吸收特性，结果表明：青藤碱在十二指肠与空肠之间单位面积的吸收速度常数有显著性差异，而在十二指肠与回肠、结肠之间无显著性差异，且空肠与回肠、空肠与结肠以及回肠与结肠之间均无显著性差异。因此，青藤碱在大鼠肠道的不同部位吸收特性相似[4]。

按 90mg·kg^{-1}剂量单次给大鼠灌胃青藤碱，生物利用度约为 80%[5]。

2．分布

按 150mg·kg^{-1}·天剂量给大鼠腹腔注射青藤碱，单次给药、连续给药 6 周或给药 6 周后停药 1 周三种给药方案，一次给药或多次给药，脏器中青藤碱含量皆以肝脏为高，其次为心、肾、肺、脑，在睾丸中没有检测到青藤碱。停药 1 周后脏器中青藤碱含量皆低于可检测浓度。青藤碱的分布不但与大循环、血流丰富的脏器相关，且在不同的组织中可能具有不同的亲和力。青藤碱在体内无蓄积作用[6]。

按 90mg·kg^{-1}剂量单次给大鼠灌胃青藤碱，给药后 45min 在体内广泛分布，从高到低依次为肾脏、肝脏、肺脏、脾脏、心脏、脑和睾丸；给药后 90min，在各脏器中的分布明显降低。青藤碱在肝脏和肾脏中最高，提示它们是青藤碱代谢和清除的场所。青藤碱与大鼠和家兔血浆蛋白的结合率为 4μg·mL^{-1}，与白蛋白的结合率大于 60%，与 α－1 酸性糖蛋白的结合率仅为 33%[5]。

3．排泄

按 80mg 剂量给志愿受试者口服盐酸青藤碱，体内消除为一级动力学过程。给药后 48h 从尿液中累计排泄量是给药剂量的约 27%，原形药物从尿液排泄较少，提示青藤碱可

能在体内发生生物转化[7]。

4. 药代动力学

按 20mg·kg^{-1}剂量给兔经耳缘静脉缓慢推注青藤碱，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数为：A = 3.00443μg·mL^{-1}，B = 2.96188μg·mL^{-1}，α = 1.11155 h^{-1}，β = 0.25348h^{-1}，V_c = 3.35216L·kg^{-1}，V_{ss} = 4.68861L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 0.62359 h，$t_{1/2\beta}$ = 2.73449h，AUC = 14.38768μg·h^{-1}·mL^{-1}，CL = 1.39008L·h^{-1}，K_{10} = 0.41468 h^{-1}，K_{12} = 0.27089 h^{-1}，K_{21} = 0.67946h^{-1}[8,9]。青藤碱的中央室表观分布容积 V_c 约占稳态表观分布容积 V_{ss}的 71%，提示静脉注射青藤碱主要分布在大循环和血流丰富的脏器。

按 80mg 剂量给志愿受试者口服盐酸青藤碱，血药浓度－时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数为：α = (1.559 ± 1.695) h^{-1}，β = (0.073 ± 0.023) h^{-1}，K_a = (2.442 ± 0.636) h^{-1}，V/F = (0.169 ± 0.100) mg·ng^{-1}·mL^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = (0.791 ± 0.491) h，$t_{1/2\beta}$ = (9.397 ± 2.425) h，$t_{1/2}K_a$ = (0.263 ± 0.112) h^{-1}，K_{21} = (0.424 ± 0.199) h^{-1}，K_{10} = (0.272 ± 0.293) h^{-1}，K_{12} = (0.492 ± 0.199) h^{-1}，AUC = (2651.158 ± 1039.050) ng·h^{-1}·mL^{-1}，t_{max} = (1.040 ± 0.274) h，C_{max} = (246.604 ± 71.165) ng·mL^{-1}，CL/F = (0.033 ± 0.010) mg·h^{-1} (ng·h^{-1})。在个别志愿受试者中血药浓度－时间曲线出现双峰[7]。

按 100mg·kg^{-1}剂量给大鼠经尾静脉注射盐酸青藤碱，时辰药代动力学不同。白天给药有主要动力学参数：α = 5.2987h^{-1}，β = 0.1782 h^{-1}，K_{21} = 2.0943h^{-1}，K_{10} = 0.4507 h^{-1}，K_{12} = 2.9310 h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 0.1308 h，$t_{1/2\beta}$ = 3.8907 h，C_{max} = 44.5109mg·L^{-1}，V_d = 0.4493L·kg^{-1}，AUC = 98.7527 mg·h^{-1}·L^{-1}；而夜间给药，有主要动力学参数：α = 2.8057 h^{-1}，β = 0.2095 h^{-1}，K_{21} = 1.9982 h^{-1}，K_{10} = 0.3036 h^{-1}，K_{12} = 0.8034 h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = 0.2394 h，$t_{1/2\beta}$ = 3.3083 h，C_{max} = 16.7046 mg·L^{-1}，V_d 为 1.1970L·kg^{-1}，AUC 为 55.0175 mg·h^{-1}·L^{-1}[10]。昼夜不同时间给药主要动力学参数有较大区别。

早晨 7 点给药，药后 10min、30min、1 h、2 h、9 h、24h，脑中青藤碱含量分别为 (38.45 ± 5.68)、(13.76 ± 4.48)、(10.29 ± 3.13)、(11.90 ± 2.53)、(18.43 ± 8.40)、(13.29 ± 2.00) μg·g^{-1}。下午 7 点给药，药后 10min、30min、1 h、2 h、9 h、24h，脑中青藤碱含量分别为 (13.95 ± 4.10)、(2.56 ± 0.16)、(2.87 ± 0.12)、(2.81 ± 0.03)、(2.33 ± 0.79)、(5.46 ± 0.28) μg·g^{-1}[10]。青藤碱药代动力学受生物节律依赖性影响。白天给药脑内的青藤碱浓度普遍高于晚上给药，相差 2～5 倍。从青藤碱给药 10min 即可在脑中检测到，为其中枢镇痛、催眠作用提供了科学证据。

5. 毒性和/或不良反应

分布实验[6]表明青藤碱在肝脏的含量最高，从组织学观察，给药后肝脏组织形态学的改变也相对明显。药物浓度的高低似与毒性作用有一定的相关性。药物在脏器组织中的浓度越高，其损害程度越大。心脏组织青藤碱含量次于肝脏，故心脏的组织学改变较肝脏轻微，仅有心肌组织轻度充血，乳酸脱氢酶活性增强，提示青藤碱对心脏的毒性较小，对其他器官皆未见组织形态学改变。青藤碱连续腹腔注射 6 周和停药 1 周对大鼠肝功能（GPT 和 GOT）、肾功能及尿沉渣无明显影响，提示青藤碱虽在高剂量下对肝组织有一定影响，但未涉及酶学方面的变化。

给小鼠、犬和猴灌胃本品的 LD_{50}分别为 580、45、95mg·kg^{-1}。给小鼠皮下或腹腔注射的 LD_{50}分别为 535mg·kg^{-1}和 285mg·kg^{-1}。本品易致急性耐受。连续用药后毒性显著减轻，可导致药疹[11]。

【生物活性】

1．对神经系统的作用

在小鼠和家兔试验中，有镇痛作用，镇痛剂量为吗啡 10 倍，但持续时间较短。在小鼠、犬、猴试验中，有显著的镇静作用。在小鼠和猫试验中，有镇咳作用，与可待因相仿，豚鼠试验则为可待因的四分之一。对家兔角膜有局部麻醉作用[12,13]。

2．降压作用

给犬、猫、兔和大鼠静脉注射或灌胃本品，皆有肯定的降压作用，且作用迅速、显著而持久[12,13]。

3．抗炎、免疫调节作用

对大鼠甲醛性和蛋青性“关节炎”有显著的消退作用，对豚鼠的主动性过敏性休克有预防止作用；剂量依赖性地抑制白细胞介素－2 的合成，缩短活化的 T 淋巴细胞的形成周期[14]。对佐剂性关节炎大鼠有治疗作用，IC_{50}为 20.6mg·mL^{-1}。其作用机制为抗滑膜纤维原细胞增生及抗炎作用[15]。本品可提高高免疫应答个体－Lewis 心脏移植模型的存活率，其作用机制为抗巨噬细胞和 T－淋巴细胞[16]。在小鼠腹腔巨噬细胞和类巨噬细胞体外实验中，本品可明显降低前列腺素 E2、白三烯 C4 的合成，抑制一氧化氮的产生，此为抗炎、镇痛、抗风湿的部分机制[17]。青藤碱在体给药抑制 LPS 及 PMA 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖。离体给药可抑制 ConA，LPS 和 anti－CD3 mAb 诱导小鼠脾淋巴细胞增殖；可使 AA 大鼠升高的 $CD4^+/CD8^+$比值降低。体外使小鼠脾淋巴细胞早期凋亡百分比显著增加。此结果说明青藤碱对小鼠和类风湿关节炎大鼠脾淋巴细胞免疫功能具有抑制作用，诱导细胞凋亡可能是 SIN 免疫抑制作用的机理之一[18]。

4．对组胺释放的作用

本品是目前所知的植物中最强的组胺释放剂之一。给犬静脉注射本品，血浆中组胺含量上升、血压下降、门静脉压上升，促使淋巴形成，这些作用可为抗组织胺药物所抑制。

5．对平滑肌的作用

本品能抑制离体肠肌的收缩，能对抗毛果芸香碱、组胺和乙酰胆碱对离体肠肌的作用。

6．抗癌作用

本品可抑制肿瘤坏死因子的形成，从而保护半乳糖胺/脂多糖所致的肝损伤[19]。

7．其他作用

本品有一定的亲脂性，可穿透裸鼠皮肤并在皮肤内聚集[20]。

【分析方法】

高效液相色谱法测定青藤碱在大鼠体内分布[6]

仪器：日本岛津 LC－10AT 高效液相色谱仪，SPD－10A 可见－紫外检测器。

色谱条件：Merck Lichrospher 100 RP－C_{18}色谱柱（250mm×4.0mm I.D.，5μm），流动相为甲醇－水（3.7 mmol·L^{-1}十二烷基磺酸钠，31 mmol·L^{-1} H_3PO_4）＝55∶45，流速 1.0

$mL \cdot min^{-1}$。柱温为 40℃，检测波长为 234nm。

含青藤碱样品的处理：器官样品：取新鲜待测器官组织研碎，取适量精密称重后置于 25mL 具塞试管中，加 pH 9.18 缓冲液 0.5mL，氯仿 10mL，超声提取 15min，过滤。滤液置蒸发皿中，用适量氯仿洗涤试管及漏斗，合并滤液，置于 50℃水浴上用氮气吹干，残渣用甲醇溶解并定溶至 1.0mL，微孔滤膜过滤。取 0.2mL 续滤液作为待测溶液。血液样品：取全血置干燥恒重的 10mL 具塞离心管中，精密称量，加 pH 9.18 缓冲液 0.5mL 和氯仿：石油醚（30～60℃）混合液（1:2）8.0mL，超声 15min，在 400 × *g* 离心 10min。取上清液 6.0mL 于蒸发皿中，在 50℃水浴上用氮气吹干，残渣用甲醇溶解并定容至 1.0mL，过微孔滤膜。取 0.2mL 续滤液作待测溶液。

系统适用性分析：在本法条件下，青藤碱保留时间为 21.61min，对青藤碱测定无干扰。平均回收率为 97.36%，相对标准偏差为 1.15%。

目前多以高效液相色谱法分析青藤碱在生物体内的情况[7～9]。

【化学结构谱学数据】

青藤碱：针状结晶（C_6H_6），mp 161℃，熔化后熔点又升至 182℃；$[\alpha]_D^{26}$ - 71°（*c* 2.1，EtOH）[21]。IRλ_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400（- OH），2940，2840（- OMe），1695（- C = O），1630（- C = C），1480（arom.），1280（醚链）[21]；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：263（3.79）[2]；EI - MS：*m/z* 330（20），329 $[M]^+$（99），315（19），314（100），192（36），178（20），78（23），44（20）[21]。^{1}H - NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：6.63（1H，d，*J* = 8.0Hz，H - 2），6.54（1H，d，*J* = 8.0Hz，H - 1），6.06（1H，s，可被 D_2O 交换，- OH），5.47（1H，brs，H - 8），4.35（1H，d，*J* = 16.0Hz，H - 5e），3.81（3H，s，2 - OMe），3.41（3H，s，7 - OMe），3.18（1H，m，H - 9），3.00（2H，m，H - 14，H - 10e），2.71（1H，dd，*J* = 5.3，18.7Hz，H - 10a），2.52（1H，m，H - 16e），2.45（1H，d，*J* = 16.0Hz，H - 5a），2.43（3H，s，- *N* - Me），2.05（1H，m，H - 16），1.90（2H，m，H - 15）[22]；^{13}C - NMR δ：117.9（C - 1），109.1（C - 2），145.2（C - 3），144.8（C - 4），49.1（C - 5），193.4（C - 6），152.3（C - 7），115.3（C - 8），56.6（C - 9），24.4（C - 10），130.3（C - 11），122.7（C - 12），40.5（C - 13），45.7（C - 14），35.8（C - 15），47.1（C - 16），42.5（- *N* - Me），55.8（3 - OMe），54.6（C - OMe）[23]

【附记】

用于治疗风湿性关节炎和神经痛[24]。

参 考 文 献

1. Okamoto Y，Yuge E，Nagai Y. Acutuminie，a new alkaloid from the leaves of *Mensispermum dauricum* DC. *Tetrahedron Lett.*，1969，(24)：1933～1935
2. 朱任宏，罗尚义，周韵丽. 清风藤中的生物碱. 化学学报，1964，30（3）：265～269
3. 刘强，万新祥，黄小平，等. 青藤碱渗透不同动物皮肤的行为研究. 广州医高专学报，1999，22（1）：13～15
4. 任福正，孙淑英，景秋芳. 盐酸青藤碱在大鼠肠道吸收特性的研究. 沈阳药科大学学报，2002，19（3）：165～167

5. Liu ZQ, Chan K, Zhou H, *et al*. The pharmacokinetics and tissue distribution of sinomenine in rats and its protein binding ability in vitro. *Life Sci*. 2005 Jul 12; [Epub ahead of print]
6. 叶木荣，刘良，曾元儿，等. 青藤碱在大鼠体内分布与脏器毒理的关系研究. 中国药理学通报，2001，17（1）：65～69
7. 闫小华，李焕德，彭文兴，等. 高效液相色谱法测定人血清和尿中盐酸青藤碱浓度及药代动力学研究. 药学学报，1997，32（8）：620～624
8. 罗顺德，潘细贵，蔡鸿生，等. 高效液相色谱法测定青藤碱血药浓度及药物动力学研究. 中药材，1991，14（7）：36～38
9. 罗顺德，蔡鸿生，张先洲，等. 高效液相色谱法测定青藤碱血药浓度及药物动力学研究. 中国中药杂志，1992，17（7）：424～426
10. 刘启得，梁美蓉，欧卫平，等. 青藤碱时辰药代动力学研究. 中药新药与临床药理，1995，6（1）：23～26
11. Okuda T, Umezawa Y, Ichikawa M, *et al*. A case of drug eruption caused by the crude drug Boi (Sinomenium stem/Sinomeni caulis et Rhizoma). *J. Dermatol*., 1995, 22 (10): 795～800
12. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：1234
13. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1226
14. Vieregge B, Resch K, Kaever V. Synergistic effects of the alkaloid sinomenine in combination with the immunosuppressive drugs tacrolimus and mycophenolic acid. *Planta Med*., 1999, 65 (1): 80～82
15. Liu L, Buchner E, Beitze D, *et al*. Amelioration of rat experimental arthritides by treatment with the alkaloid sinomenine. *Int. J. Immunopharmacol*., 1996, 18 (10): 529～543
16. Candinas D, Mark W, Kaever V, *et al*. Immunomodulatory effects of the alkaloid sinomenine in the high responder ACI – to – Lewis cardiac allograft model. *Transplantation*, 1996, 62 (12): 1855～1860
17. Liu L, Riese J, Resch K, *et al*. Impairment of macrophage eicosanoid and nitric oxide production by an alkaloid from Sinomenium acutum. *Arzneimittelforschung*, 1994, 44 (11): 1223～1226
18. 刘继红，李卫东，滕慧玲，等. 青藤碱治疗类风湿性关节炎免疫作用和机制. 药学学报，2005，40（2）：127～131
19. Kondo Y, Takano F, Yoshida K, *et al*. Protection by sinomenine against endotoxin – induced fulminant hepatitis in galactosamine – sensitized mice. *Biochem. Pharmacol*., 1994, 48 (5): 1050～1052
20. Sekiya K, Kadota S, Katayama K, *et al*. Study on baths with crude drug. III. The effect of ligustici chuanxiong rhizoma extract on the percutaneous absorption of some natural compounds. *Biol. Pharm. Bull*., 1997, 20 (9): 983～987
21. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed. Cleveland: CRC Press, 1975: s275
22. 曾群，闽知大. 川南地不容的生物碱研究. 南京师大学报（自然科学版），1998，21（4）：73～75
23. Rodrigo. The alkaloids. Chemistry and physiology. New York: Academic Press Inc., 1981: 230
24. 柯铭清. 中草药有效成分理化与药理特性. 长沙：湖南科学技术出版社，1982：194

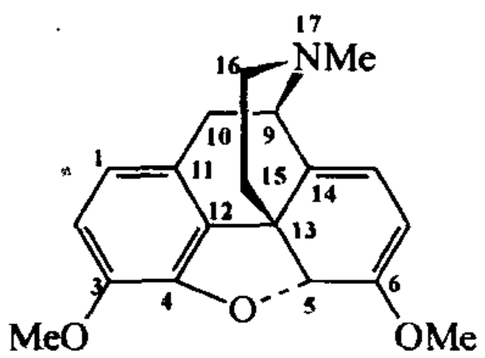
蒂　巴　因

【化学名】（5α）－6，7，8，14－Tetrahydro－4，5－epoxy－3，6－dimethoxy－17－methyl－morphinan

【英文名】Thebaine

【异名】二甲基吗啡，Paramorphine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{21}NO_3$，311

【来源】

罂粟 *Papaver somniferum* L. 的种子[1]

【ADME/Tox.】

给大鼠静脉注射蒂巴因，大鼠组织中可待因和吗啡明显增加。提示蒂巴因在大鼠体内可能转化为可待因和吗啡[2]。大鼠肝脏、肾脏和脑微粒体在有 NADPH 生成系统存在下，能将蒂巴因转化为东罂粟碱（oripavine）、可待因和吗啡。同时，还有四个未鉴定结构的生物转化产物产生。在生物体内，由蒂巴因转化为可待因和吗啡，NADPH 是必须的，特别是在肝脏微粒体。在微粒体由蒂巴因转化为东罂粟碱和由可待因转化为吗啡的过程中，NADPH 起到了决定性作用。但是，这些转化似乎与 NADH 无关；而当在微粒体生物反应体系中加入 CO 或 SKF 525A，则转化受抑。因此，细胞色素 P_{450}药物代谢酶进行了蒂巴因的结构转化[3]。深入研究揭示：大鼠 CYP2D1 能催化可待因 *O* – 脱甲基化，产生吗啡；而人 CYP2D6 能催化可待因 *O* – 脱甲基化，产生吗啡，显示出蒂巴因生物转化的基因多态性。在人体内，蒂巴因是形成可待因和吗啡的前体，可能首先产生东罂粟碱（oripavine）。实验研究[4]证明：大鼠肝脏微粒体 CYP2D1 能催化蒂巴因 *O* – 脱甲基化，产生东罂粟碱。蒂巴因 *O* – 脱甲基化作用有动物种属区别。在雌性 SD 系大鼠，由蒂巴因转化为东罂粟碱

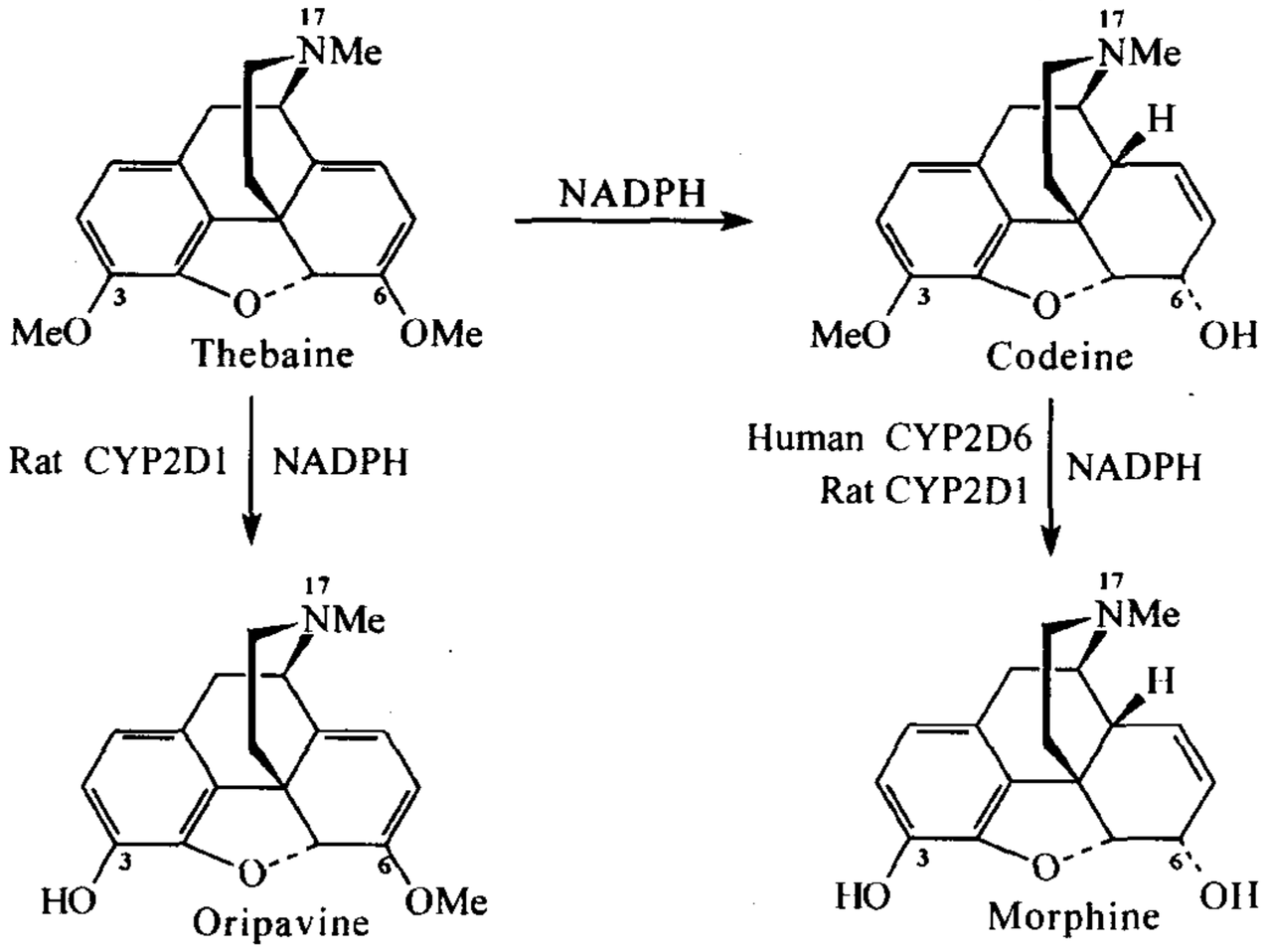


图 5 – 17　蒂巴因在生物体内的转化

效率高，为 19.7mL/h·mg 蛋白；因此，东罂粟碱是蒂巴因的主要转化产物。在雌性 DA（黑刺豚鼠）系大鼠，由蒂巴因转化为东罂粟碱效率低 3 倍，为 6.7mL/h·mg 蛋白。

小鼠腹腔注射蒂巴因的 LD_{50}为 20mg·kg^{-1}，皮下注射为 31mg·kg^{-1}；家兔皮下注射蒂巴因盐酸盐的 LD_{50}为 14mg·kg^{-1}[5]；毒性比吗啡大。

【生物活性】

有麻醉和镇痛作用。但其麻醉性比吗啡强，镇痛性较弱。10mg·kg^{-1}剂量的镇痛作用大于氨基吡啉，持续时间达 30min，但易发生习惯性和成瘾性[5]；小剂量有中枢抑制作用，大剂量产生痉挛和呼吸麻痹。2mg·kg^{-1}剂量可消除吗啡 5mg·kg^{-1}所致家兔呼吸抑制作用。可诱导组胺释放，对人、豚鼠和马的胆碱酯酶以及人血中的普鲁卡因酶有抑制作用。在兔体与苯巴比妥有互相对抗作用，对咖啡因有增强作用[6,7]。

【分析方法】

LC－APCI－MS 分析吸入阿片大鼠尿液中的代谢产物[8]

仪器：Agilent 1100 HPLC 系统，联机 1100 系列 LC－MSD SL 质谱仪。高效液相色谱仪部分检测器为二极管阵列检测器。

色谱条件：Inertsil ODS－3 色谱柱（150mm×4.6mm I.D.，5μm），保护柱为 GL cart guard 柱（5mm×4.6mm I.D.）。在 40℃检测。流动相为 50m*M* 甲酸铵（pH 3）－乙腈，流速为 0.8mL·min^{-1}；线性梯度洗脱：由 5%乙腈［95% 50m*M* 甲酸铵（pH 3）］在 20min 变为 30%乙腈，维持 10min。进样 10μL 分析。

系统适用性分析：在 10～500ng·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好，在尿液中的回收率大于 80%，相对标准偏差小于 8%。

应用：在吸入阿片大鼠尿液中检测到：M3G（5.45～14.38μg）、吗啡（2.27～4.65μg）、罂粟内酯（meconin，0.54～1.85μg）、可待因（0.54～1.85μg）、那可丁（noscapine，0.34～0.40μg）和罂粟碱（0.01～0.04μg）以及微量的蒂巴因。尿样分析时间约为 72h。

【化学结构谱学数据】

蒂巴因：常压 170～180℃升华得斜方矩形片状结晶，mp 193℃；$[\alpha]_D^{25}$ －219°（*c* 2，EtOH）。盐酸盐水合物为斜方冷晶（EtOH），$[\alpha]_D^{23}$ －163°（*c* 2）。IRν_{max}^{MeOH} cm^{-1}：2940，2840，2800；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：285（7943）；EI－MS：*m/z* 311 $[M]^+$（100），255（42），310（25），312（22），296（17），253（13），44（13），156（10）[9]。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：1.5－2.5，2.7，3.5，3.6，3.8，5.0，5.2，5.5，5.6。^{13}C－NMR（15.09MHz，$CDCl_3$）δ：119.1（C－1），112.9（C－2），142.7（C－3），144.6（C－4），89.0（C－5），152.3（C－6），95.8（C－7），111.3（C－8），60.7（C－9），29.5（C－10），127.6（C－11），133.1（C－12），46.0（C－13），132.3（C－14），37.0（C－15），46.0（C－16），42.3（*N*－Me），56.2（C_3－OMe），54.7（C_6－OMe）[10]。

参 考 文 献

1. Massicot J. Biosynthesis of the opium alkaloids in poppy seedlings. *Ann. Pharm. Franc.*, 1961, 19: 44～52
2. Donnerer J, Oka K, Brossi A, *et al*. Presence and formation of codeine and morphine in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1986, 83 (12): 4566～4567

3. Kodaira H, Spector S. Transformation of thebaine to oripavine, codeine, and morphine by rat liver, kidney, and brain microsomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1988, 85 (4): 1267 ~ 1271
4. Mikus G, Somogyi AA, Bochner F, *et al*. Thebaine O – demethylation to oripavine: genetic differences between two rat strains. *Xenobiotica*, 1991, 21 (11): 1501 ~ 1509
5. Windholz M, ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1326
6. Nanske RHF. *The alkaloids XV*., New York, A Subsidiary of Harcout Brace Jovanovich. 1975: 229
7. Balint G., Szabo AK. Thebaine: its therapeutic use. *Acta Physiol*., 1965, 27: 187 ~ 191
8. Kikura – Hanajiri R, Kaniwa N, Ishibashi M, *et al*. Liquid chromatographic – atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric analysis of opiates and metabolites in rat urine after inhalation of opium. *J. Chromatogr. B*, 2003, 789: 139 ~ 150
9. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: t201
10. Terui Y, Tori K, Maeda S, *et al*. C – 13 NMR Spectra of morphine alkaloids, codeine, thebaine, and sinomenine, and related compounds. *Tetrahedron Lett*., 1975, 33: 2853 ~ 2856

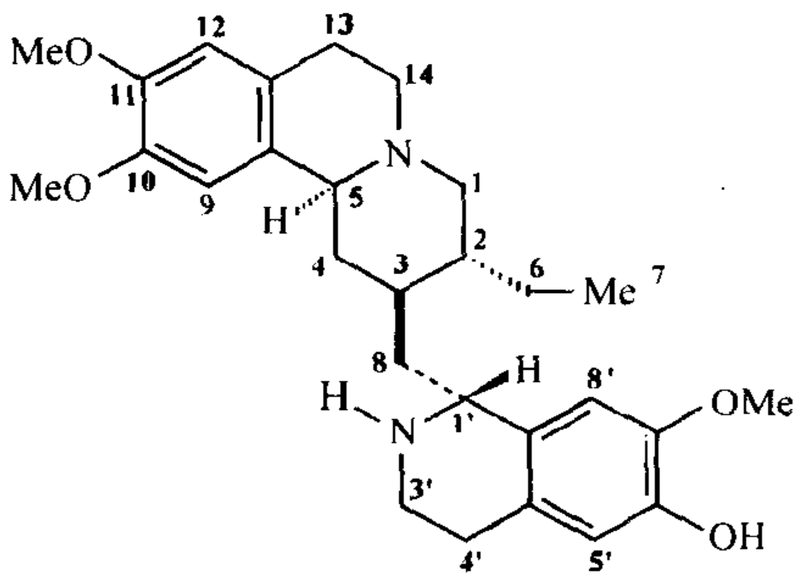
吐根酚碱

【化学名】7′, 10, 11 – Trimethoxy – emetan – 6′ – ol

【英文名】Cephaeline

【异名】Dihydropsychotrine, Desmethylemitine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{28}H_{38}N_2O_4$, 466

【来源】

1. 土坛树 *Alangium lamarckii* Thwaites [= *A. salviifolium* (L. f.) Wanger] 的茎皮[1~4]
2. 巴西吐根 *Cephaelis acuminata* Karsten (= *Uragoga granatensis* Baill.) 的根[5]
3. 吐根 *C. ipecacuanha* A. Richard [= *Uragoga ipecacuanha* Baill.] 的根[1,2,6,7]
4. 石榴红九节木 *Psychotria granadensis*[1]

5．克鲁九节木 *P．klugii* Standl．的全草[8]

【ADME/Tox.】

1．吸收

给大鼠灌胃^{3}H－吐根酚碱，其吸收率接近70%[9]。

2．分布

分别按24.3、28.7、40.6 ng eq．/mL剂量给大鼠灌胃^{3}H－吐根酚碱，其在给药后24h在大部分组织中分布量浓度达最大，最高分布量组织中的^{3}H－吐根酚碱是血浆中的100～150倍，给药后2.00～ 3.33h在血浆中达峰值[9]。

3．代谢

吐根酚碱在胆汁中的代谢产物鉴定为吐根酚碱－6′－*O*－葡萄糖醛酸苷（cephaeline－6′－*O*－glucuronide），此与吐根酚碱有很大的区别。胆汁中吐根酚碱－6′－*O*－葡萄糖醛酸苷的结合率是79.5%，尿液中是84.3%。粪便中检测到的未变化的吐根酚碱是给予剂量的42.4%[10]。

4．排泄

在48h内收集的尿液、粪便和胆汁中，^{3}H－吐根酚碱在胆汁、尿液和中粪便中的的累计排泄率分别为给予剂量的57.5%、16.5%和29.1%。由于存在肠肝循环，组织中的衰减速度慢于血浆中的衰减速度。胆汁排泄是主要的排泄途径[9]。

5．药代动力学

分别按24.3、28.7、40.6 ng eq./mL剂量给大鼠灌胃^{3}H－吐根酚碱，血药浓度在口服给药2.00～ 3.33h达最大，C_{max}呈双指数降低模型，半衰期$t_{1/2}$为3.45～9.40 h。给予吐根浆液后1.08～2.33h，^{3}H－吐根酚碱最高血药浓度分别为2.71、6.47、9.62 ng·eq^{-1}·mL^{-1}，C_{max}呈双指数降低模型，$t_{1/2}K$为65.4～163h，呈双指数下降[9]。

6．毒性和/或不良反应

临床上用于治疗阿米巴病。但副作用较吐根碱大得多，恶心、呕吐尤为显著[6]。

【生物活性】

1．杀原虫作用

有杀阿米巴原虫的作用。体外对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）氯喹敏感株D－6和耐氯喹株W－2抑制作用的IC_{50}分别为（38±0.67）ng·mL^{-1}和（27.7±5.11）ng·mL^{-1}。对杜利什曼原虫（*Leishmania donavani*）的IC_{50}和IC_{90}分别为0.03μg·mL^{-1}和（1.5±0.3）μg·mL^{-1}[8]。

2．抗癌作用

体外对人恶性黑色素瘤SK－MEL、人上皮细胞癌KB、人食管癌BT－549和人卵巢癌SK－OV－3细胞毒活性的IC_{50}分别为（0.25±0.07）、（0.33±0.08）、（0.86±0.09）、（0.18±0.01）μg·mL^{-1}。对细胞聚集的MIC为（6.9±0.67）μg·mL^{-1}，对细胞增生的IC_{50}为（14.9±0.90）μg·mL^{-1}，对细胞黏附的IC_{50}大于10μg·mL^{-1}[8]。

3．其他作用

本品能抑制DNA、RNA和蛋白质的合成[2]，还有化痰作用[11]。

【分析方法】

体液中吐根酚碱的分析见“吐根碱”项。

【化学结构谱学数据】

吐根酚碱：针状结晶（Et_2O），mp 115～116℃ $[\alpha]_D^{20}$ - 43.4°（*c*2，$CHCl_3$）；CDλ_{max}^{MeOH}nm（$\Delta\varepsilon$）：206（-24.7），227（-1.6），23（+1.0）。^{1}H-NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：0.91（3H，t，J=7.5 Hz，Me-7），1.15（1H，dd，J=14.0，7.5 Hz，H_a-6），1.25（1H，br q，J=13.0 Hz，H_a-4），1.39-1.47（1H，m，H-2），1.42（1H，ddd，J=15.0，11.0，3.5 Hz，H_a-8），1.62-1.71（1H，m，H-3），1.66（1H，dqd，J=14.0，7.5，3.0 Hz，H_b-6），2.10（1H，ddd，J=15.0，11.0，2.5 Hz，H_b-8），2.11（1H，br t，J=11.5 Hz，H_a-1），2.52（1H，td，J=11.0，4.0 Hz，H_a-14），2.63（1H，dt，J=13.0，3.0 Hz，H_b-4），2.63-2.70（1H，m，H_a-13），2.69（2H，t，J=6.0 Hz，H-4′ × 2），3.00（1H，m，H_b-14），3.01（1H，dt，J=13.0，6.0 Hz，H_a-3′），3.07-3.20（1H，m，H_b-13），3.10（1H，dd，J=11.5，4.0 Hz，H_b-1），3.18（1H，br d，J=11.0 Hz，H-5），3.20（1H，dt，J=13.0，6.0 Hz，H_b-3′），3.81，3.84-3.85（9H，each s，OMe × 3），4.11（1H，br d，J=11.0 Hz，H-1′），6.50（1H，s，H-8′），6.59（1H，s，H-12），6.63（1H，s，H-5′），6.77（1H，s，H-9）；^{13}C-NMR（100 MHz，$CDCl_3$）δ：61.3（C-1），41.7（C-2），36.7（C-3），36.9（C-4），62.4（C-5），23.6（C-6），11.2（C-7），40.9（C-8），108.6（C-9），130.1（C-9_a），147.5（C-10），147.2（C-9），111.5（C-8），126.8（C-12a），29.2（C-13），52.3（C-14），51.9（C-1′），40.1（C-3′），29.0（C-4′），127.6（C-4′a），114.7（C-5′），143.9（C-6′），145.0（C-7′），108.4（C-8′），131.1（C-8′a），55.8（OMe），56.0（OMe），56.3（OMe）[5]。

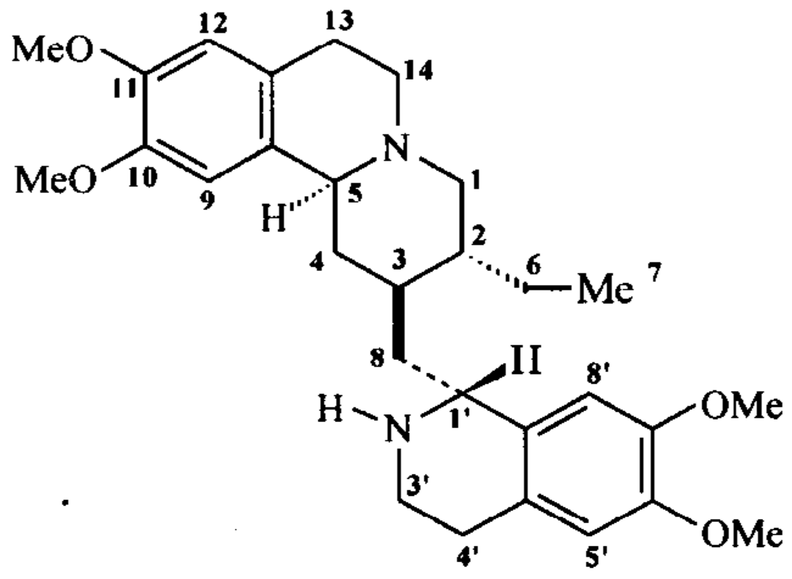
参 考 文 献

1. Yoshimatsu K, Shimomura K. VI *Cephaelis ipecacuanha* A. Richard (Brazilian ipecac): micropropagation and the production of emetine and cephaeline. *Biotechnology in Agriculture and Foresty* (*Medicinal and Aromatic Plants IV*), 1993, 21: 87～103
2. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. New York: Chapman and Hall Ltd. 1989: 205
3. Pakrashi SC, Achari B. Demethylcephaeline, a new alkaloid from *Alangium lamarck*, characterization of AL 60, the hypotensive principle from the stem-bark. *Experientia*, 1970, 26 (9): 933～934
4. Budzikiewicz H, Pakrashi SC, Vorbrueggen H. Die isolierung von emetin, cephaelin und psychotrin aus *Alangium lamarckii* und die identifizierung von alamarckin mit *N*-methyl-cephaelin. Diskussion der massenspektren von ipecacuanha-alkaloiden. *Tetrahrdron*, 1964, 20 (2): 399～408
5. Itoh A, Ikuta Y, Baba Y, *et al*. Ipecac alkaloids from *Cephaelis acuminata*. *Phytochemistry*, 1999, 52 (6): 1169～1176
6. 林启寿. 中草药成分化学. 北京：科学出版社，1977：760
7. Shamma M. *The isoquinoline alkaloids*. New York: Academic Press., 1972: 426
8. Muhammad I, Dunbar DC, Khan SI, *et al*. Antiparasitic alkaloids from *Psychotria klugii*. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66 (7): 962～967
9. Asano T, Ishihara K, Wakui Y, *et al*. Absorption, distribution and excretion of 3H-labeled cephaeline- and

emetine – spiked ipecac syrup in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2002, 27 (1): 17 ~ 27
10. Asano T, Watanabe J, Sadakane C, *et al*. Biotransformation of the ipecac alkaloids cephaeline and emetine from ipecac syrup in rats. Eur. *J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2002, 27 (1): 29 ~ 35
11. The expectorant action of cephaeline, emetine and 2 – dehydroemetine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, 16: 118 ~ 124

吐 根 碱

【化学名】6′, 7′, 10, 11 – Tetramethoxy – emetan
【化学名】Emetine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{29}H_{40}N_2O_4$, 480
【来源】
1. 土坛树 *Alangium lamarckii* Thwaites [= *A. salviifolium* (L. f.) Wanger] 的茎皮[1~4]
2. 轮生丰花草 *Borreria verticillata* 的根[5]
3. 巴西吐根 *Cephaelis acuminata* Karsten (= *Uragoga granatensis* Baill.) 的根[5]
4. 吐根 *C. ipecacuanha* A. Richard [= *Uragoga ipecacuanha* Baill.] 的根[4, 6]
5. 洋常春藤 *Hedera helix* L. 的根[4]
6. 石榴红九节木 *Psychotria granadensis*[4]
7. 克鲁九节木 *P. klugii* Standl. 的全草[7]
【ADME/Tox.】
1. 吸收
将吐根碱给大鼠灌胃，吸收率接近 70%[8]。
2. 分布
将吐根碱给大鼠灌胃，其在组织中长时间滞留，以肝脏分布量最高，血浆^{3}H – 吐根碱在口服给药 1.08 ~ 2.33h 达最大 (2.71、6.47、9.62ng·eq^{-1}·mL^{-1})，C_{max}呈双指数降低模型，半衰期 $t_{1/2}$为 65.4 ~ 163h。吐根碱在组织中的分布是血浆中的 1000 ~ 3000 倍，组织中的衰减速度慢于血浆中的衰减速度[8]。
3. 代谢
将吐根碱在胆汁中的代谢产物用酶水解，可检出吐根碱去甲基化代谢产物吐根酚碱

(6′ – *O* – demethylemetine) 和 9 – *O* – 去甲基吐根碱 (9 – *O* – demethylemetine)。吐根碱、吐根酚碱和 9 – *O* – 去甲基吐根碱各占 5.8%，43.2% 和 13.6%。在 48h 内收集的尿液、粪便和胆汁中，含有^{3}H – 吐根酚碱和^{3}H – 吐根碱。尿液和粪便中的原形吐根碱分别是给予剂量的 6.8% 和 19.7%[9]。

将吐根碱与人肝脏微粒体温孵培养，可检出吐根酚碱、9 – *O* – 去甲基吐根碱和 10 – *O* – 去甲基吐根碱 (10 – *O* – demethylemetine) 等三个代谢产物。人细胞色素 P_{450} (CYP) 参与吐根碱的 *O* – 去甲基化代谢。其中，CYP3A4 和 CYP2D6 代谢吐根碱为吐根酚碱和 9 – *O* – 去甲基吐根碱；CYP3A4 也能代谢吐根碱为 10 – *O* – 去甲基吐根碱。吐根碱抑制基质代谢，对 CYP3A4 和 CYP2D6 抑制作用的 IC_{50}为 480 μM 和 80 μM，抑制作用常数 *Ki* 分别为 232 μM 和 43 μM[10]。

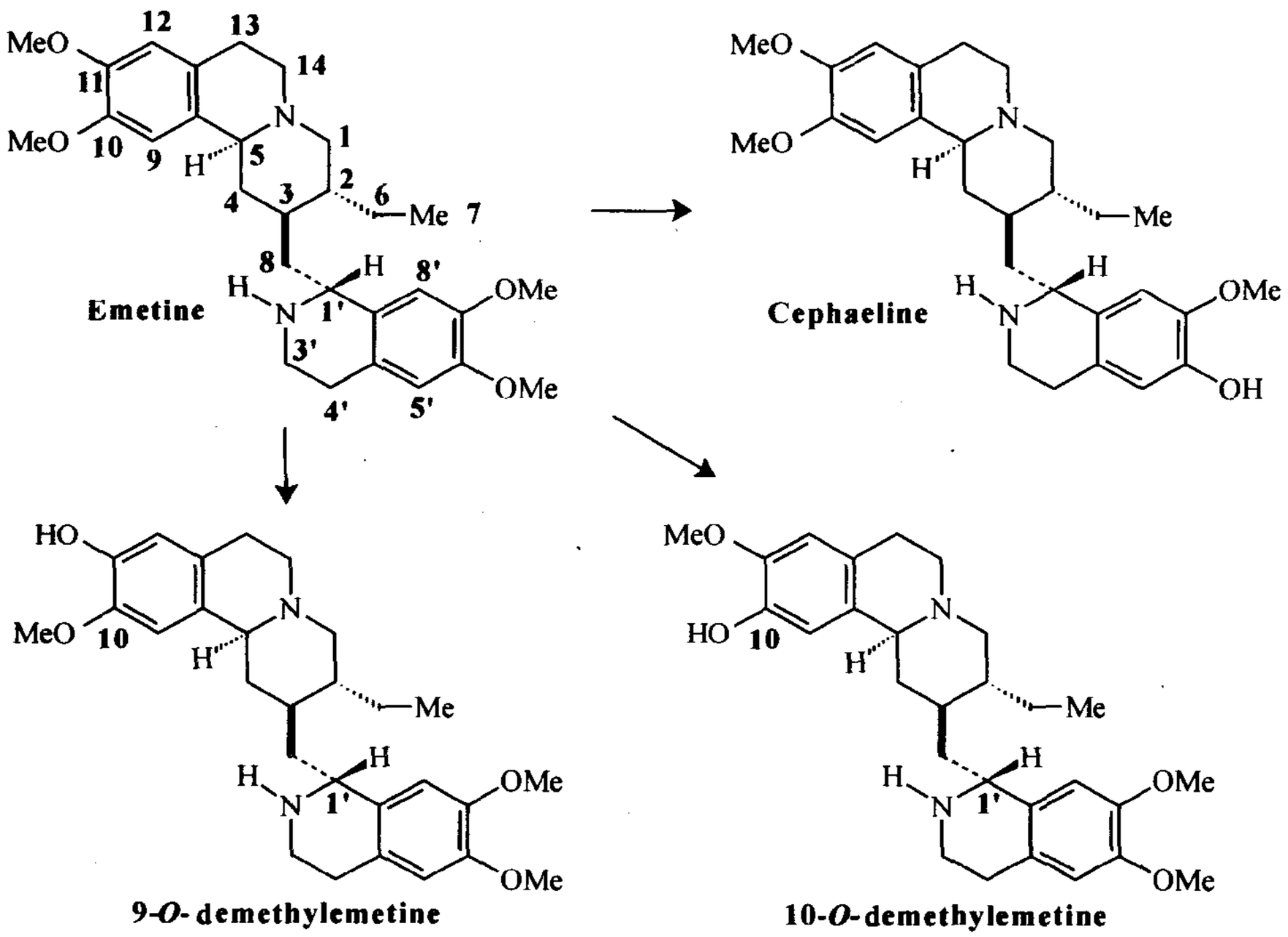


图 5 – 18 吐根碱的肝脏细胞色素 P_{450}酶代谢机制

4. 排泄

将吐根碱给大鼠灌胃，给药 48h 后累计胆汁排泄率是给药剂量的 12.5%，尿液和粪便中累计排泄率分别达 9.4% 和 34.1%。48h 尸检仍有给予剂量的近 50%残留在体内。吐根碱存在肠肝循环，所以体内排除缓慢。胆汁是主要的排泄途径[8]。

5. 药代动力学

给六名健康、男性志愿受试者分别口服吐根浆 (吐根碱 0.503mg·mL^{-1}，吐根酚碱 0.843mg·mL^{-1}) 5、10、15、20、25、30mL，分别在给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、12、48、168h 取静脉血 5mL，应用 HPLC 法测得血浆药代动力学参数[11]。

吐根碱 t_{max}分别为 0.3、(1.7 ± 1.7)、(0.7 ± 0.7)、(1.0 ± 1.5)、(2.7 ± 1.2)、(1.2 ± 1.6) h；C_{max}分别为 3.6、(4.5 ± 2.6)、(5.8 ± 2.6)、(6.0 ± 3.0)、(8.7 ± 5.8)、(6.2 ± 4.4) $ng \cdot mL^{-1}$；AUC_{0-168} h 分别为 0.9、(12.7 ± 14.5)、(14.0 ± 8.3)、(44.0 ± 63.1)、(66.8 ± 50.7)、(13.8 ± 8.5) $ng \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$；$t_{1/2}$分别为未检测、(14.5 ± 21.4)、(15.5 ± 16.9)、(18.0 ± 24.4)、(9.6 ± 4.1)、(10.0 ± 10.6) h。六名受试者可检测的样品数（n）分别为：1、4、6、6、5、5、48h 内累积尿中排泄量分别为：(27.0 ± 7.2)、(75.4 ± 21.8)、(71.5 ± 34.6)、(148.7 ± 86.3)、(229.2 ± 140.5)、(119.3 ± 36.6) $\mu g \cdot mL^{-1}$。

吐根酚碱 t_{max}分别为 (2.1 ± 2.2)、(1.7 ± 1.7)、(0.8 ± 0.7)、(1.1 ± 1.4)、(2.4 ± 1.1)、(1.5 ± 1.5) h；C_{max}分别为 (1.7 ± 0.5)、(3.0 ± 1.9)、(3.1 ± 2.0)、(3.6 ± 2.6)、(5.6 ± 2.6)、(3.1 ± 3.8) $ng \cdot mL^{-1}$；AUC_{0-168}分别为 (7.9 ± 8.7)、(14.0 ± 14.3)、(10.0 ± 8.1)、(39.6 ± 66.4)、(42.7 ± 23.7)、(7.0 ± 7.6) $ng \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$；$t_{1/2}$分别为 (18.8 ± 24.6)、(7.9 ± 6.3)、(8.9 ± 6.4)、(11.6 ± 15.0)、(8.8 ± 6.2)、(2.6 ± 1.4) h。六名受试者可检测的样品数（n）分别为：4、4、5、6、4、6、48h 内累积尿中排泄量分别为：(28.5 ± 13.8)、(99.0 ± 35.0)、(108.8 ± 48.4)、(207.5 ± 102.1)、(350.8 ± 223.2)、(184.5 ± 75.4) $\mu g \cdot mL^{-1}$。

6. 毒性和/或不良反应

吐根碱为原浆毒，排泄缓慢，有蓄积现象。常见胃肠刺激作用，如恶心、呕吐、腹痛、腹泻，减量或停药后可缓解症状。对心肌有损伤作用，如血压下降、心前区疼痛、脉细弱、心律失常，甚至突然心力衰竭。服用后有恶心、呕吐等现象。吐根碱对小鼠无致癌毒性。

【生物活性】

1. 杀原虫作用

体外对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）氯喹敏感株 D－6 和耐氯喹株 W－2 抑制作用的 IC_{50}分别为（72.7 ± 24.89）$ng \cdot mL^{-1}$和（78 ± 16）$ng \cdot mL^{-1}$。对杜利什曼原虫（*Leishmania donavani*）的 IC_{50}和 IC_{90}分别为（0.03 ± 0.00）$\mu g \cdot mL^{-1}$和（0.13 ± 0.00）$\mu g \cdot mL^{-1}$[7]。抑制巴西利什曼原虫（*Leishmania*（*Viannia*）*braziliensis*）感染仓鼠[12]。有杀溶组织内阿米巴原虫（*Entamoeba histolytica*）的作用，IC_{50}为 2.3 μM[13]。

2. 抗肿瘤作用

吐根碱体外在 $10^{-7}M$ 浓度时，对艾氏腹水癌（EAC）细胞的蛋白质合成有抑制作用，抑制率为 30%[14]。对小鼠淋巴细胞白血病 P_{388}、小鼠淋巴样白血病 L_{1210}[15]、人鼻咽癌细胞株（$IC_{50} < 10^{-6}M$）、人肝癌细胞株 BEL－7402（$IC_{50} < 10^{-7}M$）、人白血病 HL－60（IC_{50} $1.0 \times 10^{-7}M$）、人胃癌细胞株 BGC（IC_{50} $1.0 \times 10^{-6}M$）、HeLa 细胞（IC_{50} 1.02 μM）和人上皮细胞癌（IC_{50} 0.056 μM）[16]等有抑制作用。

体外对细胞聚集的 MIC 为（0.25 ± 0.06）$\mu g \cdot mL^{-1}$，对细胞增生的 IC_{50}为（0.38 ± 0.08）$\mu g \cdot mL^{-1}$，对细胞粘附的 IC_{50}大于 50$\mu g \cdot mL^{-1}$[7]。

3. 心脏的作用

可非竞争性抑制大鼠心脏磷酸果糖激酶的活性[17]。也作用于心血管和神经肌[1]。

4. 其他作用

吐根碱也有抗病毒、抗菌，抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成[1]。

【分析方法】

生物样品中吐根碱的 HPLC 定性、定量分析[11]

仪器：岛津 LC－10AD 高效液相色谱仪。JASCO 荧光检测器，血浆检测用 FP－920 型，尿液检测用 FP－821 型；激发光 285 nm，发射光 315 nm；联机岛津 C－R4AX 数据处理仪。

色谱柱条件：血浆样品分析用 Waters Symmetry C_{18}（75mm × 4.6mm I. D.，5 μm）；尿液分析用 Waters Symmetry C_{18}（150 mm × 4.6 mm i.d.，5 μm）。流动相为 20mmo L/L 1－庚磺酸钠（用醋酸调 pH＝4.0）－MeOH＝51∶49（v/v）；流速为 1.0mL·min^{-1}；检测温度为 40℃。育亨宾（Yohimbine）为内标化合物。

样品制备：将采集的静脉血注入肝素管中，在 1600 g 离心 10min，贮存在－20℃，备用。将收集的尿液贮存在－20℃，备用。

测定浓度范围：0.4mL 血浆或尿液；吐根碱 5－1000 ng·mL^{-1}；吐根酚碱 1－100 ng·mL^{-1}。

吐根碱线性方程：血浆：$y=0.0134x+0.00783$（$r=0.9977$），$RSD<20\%$

尿液：$y=0.0134x+0.0224$（$r=0.9989$），$RSD<15\%$

吐根酚碱线性方程：血浆：$y=0.0142x+0.00714$（$r=0.9988$），$RSD<20\%$

尿液：$y=0.0153x+0.000557$（$r=0.9987$），$RSD<15\%$

从吐根碱和吐根酚碱标准品工作曲线计算其含量。

【化学结构谱学数据】

吐根碱：白色无定型粉末，暴光或受热变黄；mp 74℃；二盐酸盐·$7H_2O$ 为无色针晶，mp 255℃（分解）；二溴酸盐·$4H_2O$ 为无色针晶，mp 250～260℃；二碘酸盐·$3H_2O$ 为无色针晶，mp 235～238℃；二硝酸盐·$3H_2O$ 为无色针晶，mp 245℃；硫酸盐为无色针晶，mp 245℃。$[\alpha]_D$－50°（c 2.0，$CHCl_3$），$[\alpha]_D$－46.55°（c 1.16，$CHCl_3$），$[\alpha]_D$－22°（EtOH）；IR$\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1610；UVλ_{max}^{EtOH}nm（ε）：360（159），285（6310），235（15849）nm；CDλ_{max}^{MeOH}nm（Δε）：207（－26.5），228（－2.3），238（＋1.5）。^{1}H－NMR（500 MHz，$CDCl_3$）δ：0.91（3H，t，J＝7.5 Hz，Me－7），1.14（1H，d，J＝14.0，7.5 Hz，H_a－6），1.26（1H，br q，J＝13.0 Hz，H_a－4），1.40－1.49（1H，m，H－2），1.44（1H，ddd，J＝14.0，11.0，2.5 Hz，H_a－8），1.61－1.70（1H，m，H－3），1.65（1H，dqd，J＝14.0，7.5，3.0 Hz，H_b－6），2.10（1H，ddd，J＝14.0，11.0，2.5 Hz，H_b－8），2.13（1H，br t，J＝11.0 Hz，H_a－1），2.53（1H，td，J＝11.5，4.0 Hz，H_a－14），2.62（1H，dt，J＝13.0，3.0 Hz，H_b－4），2.65（1H，br d，J＝15.0 Hz，H_a－13），2.73（2H，t，J＝6.0 Hz，H－4′），3.02（1H，ddd，J＝11.5，6.0，3.0 Hz，H_b－14），3.04（1H，dt，J＝13.0，6.0 Hz，H_a－3′），3.10（1H，dd，J＝11.0，4.0 Hz，H_b－1），3.14（1H，ddd，J＝15.0，11.5，6.0 Hz，H_b－13），3.20（1H，br d，J＝11.0 Hz，H－5），3.24（1H，dt，J＝13.0，6.0 Hz，H_b－3′），3.81（3H，s，OMe），3.847（6H，s，OMe×2），3.851（3H，s，OMe），4.13（1H，br d，J＝11.0 Hz，H－1′），6.52（1H，s，H－8′），6.57（1H，s，H－5′），6.60（1H，s，H－12），6.77（1H，s，H－9）[5]；^{13}C－

NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 61.3 (C-1), 41.7 (C-2), 36.7 (C-3), 36.9 (C-4), 62.4 (C-5), 23.6 (C-6), 11.2 (C-7), 40.7 (C-8), 130.0 (C-9a), 108.7 (C-9), 147.6 (C-10), 147.4 (C-11), 111.8 (C-12), 126.1 (C-12a), 29.1 (C-13), 52.3 (C-14), 51.9 (C-1′), 40.1 (C-3′), 29.2 (C-4′), 126.7 (C-4′a), 111.5 d (C-5′), 147.2 (C-6′), 147.4 (C-7′), 109.2 (C-8′), 131.6 (C-8′a), 55.9 (C_{10}-OMe), 56.0 (C_{11}-OMe), 56.3 ($C_{6'}$-OMe), 56.9 ($C_{7'}$-OMe)[5, 18]。

吐根碱·2HCl: ^{13}C NMR δ: 58.7 t (C-1), 39.2 d (C-2), 35.8 d (C-3), 34.8 t (C-4), 62.6 d (C-5), 23.1 t (C-6), 10.7 q (C-7), 40.0 t (C-8), 125.7 s (C-9a), 110.6 d (C-9), 149.2 s (C-10), 149.2 s (C-11), 111.6 d (C-12), 124.8 s (C-12a), 26.4 t (C-13), 50.7 t (C-14), 53.6 d (C-1′), 37.1 t (C-3′), 25.2 t (C-4′), 124.8 s (C-4′a), 113.5 d (C-5′), 148.4 s (C-6′), 148.4 s (C-7′), 113.7 d (C-8′), 125.2 s (C-8′a)[19]。

【附记】

抗原虫作用。吐根碱盐酸盐能直接抑杀阿米巴滋养体，但在一般治疗剂量下对阿米巴囊胞没有杀伤作用。用于急性阿米巴痢疾和肠外阿米巴病能迅速控制临床症状，但达不到根治的目的。吐根碱盐酸盐对肝吸虫病和肺吸虫病也有治疗作用。在大剂量下，对个别肺癌、甲状腺和支气管癌也有效[15]。

参 考 文 献

1. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. New York: Chapman and Hall Ltd. 1989: 394
2. Achari B, Ali E, Ghosh Dastidar PP, *et al*. Further investigations on the alkaloids of *Alangium lamarckii*. *Planta Med*. (Suppl.), 1980, 5~7
3. Budzikiewicz H, Pakrashi SC, Vorbrueggen H. Die isolierung von emetin, cephaelin und psychotrin aus *Alangium lamarckii* und die identifizierung von alamarckin mit *N*-methylcephaelin. Diskussion der massenspektren von ipecacuanha-alkaloiden. *Tetrahrdron*, 1964, 20 (2): 399~408
4. Pakrashi SC, Achari B. Demethylcephaeline, a new alkaloid from Alangium lamarckii. Characterization pf AL 60, the hypotensive principle from the stem-bark. *Experimentia*, 1970, 26 (9): 933~934
5. Itoh A, Ikuta Y, Baba Y, *et al*. Ipecac alkaloids from *Cephaelis acuminata*. *Phytochemistry*, 1999, 52 (6): 1169~1176
6. Yoshimatsu K, Shimomura K, Ⅵ *Cephaelis ipecacuanha* A. Richard (Brazilian ipecac): micropropagation and the production of emetine and cephaeline. *Biotechnology in Agriculture and Foresty* (*Medicinal and Aromatic Plants* Ⅳ), 1993, 21: 87~103
7. Muhammad I, Dunbar DC, Khan SI, *et al*. Antiparasitic alkaloids from *Psychotria klugii*. *J. Nat. Prod*, 2003, 66 (7): 962~967
8. Asano T, Ishihara K, Wakui Y, *et al*. Absorption, distribution and excretion of ^3H-labeled cephaeline- and emetine-spiked ipecac syrup in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2002, 27 (1): 17~27
9. Asano T, Watanabe J, Sadakane C, *et al*. Biotransformation of the ipecac alkaloids cephae- line and emetine from ipecac syrup in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2002, 27 (1): 29~35
10. Asano T, Kushida H, Sadakane C, *et al*. Metabolism of ipecac alkaloids cephaeline and emetine by human hepatic microsomal cytochrome P_{450}s, and their inhibitory effects on P_{450} enzyme activities. *Biol. Pharm. Bull.*, 2001,

24 (6): 678 ~ 682
11. Asano T, Sadakane C, Ishihara K, *et al*. High – Performance Liquid Chromatographic Assay with Fluorescence Detection for the Determination of Cephaeline and Emetine in Human Plasma and Urine. *J. Chromatogr*. B, 2001, 757 (2): 197 ~ 206
12. Cazorla D, Yepez J, Anez N, *et al*. Effect of intralesional treatment with emetine hydrochloride on Leishmania (Viannia) braziliensis in hamsters. *Invest. Clin*., 2001, 42 (1): 5 ~ 21
13. Wright CW, Marshall SJ, Russell P, *et al*. In Vitro Antiplasmodial, antiamoebic, and cytoto – xic activities of some monomeric isoquinoline alkaloids. *J. Nat. Prod*., 2000, 63: 1638 ~ 1640
14. Cordell GC, Farnsworth NR. Experimental antitumor from plants. *J. Nat. Prod*., 1977, 40 (1): 1 ~ 44
15. Hartwell JL. Types of anticancer agents isolated from plants. *Cancer Treat. Rep*., 1976 60 (8): 1031 ~ 1067
16. Frederich M, De Pauw MC, Llabres G, *et al*. New antimalarial and cytotoxic sungucine derivatives from Strychnos icaja roots. *Planta Med*., 2000, 262 ~ 269
17. Pan SJ, Combs AB. Emetine inhibits glycolysis in isolated, perfused rat hearts. *Cardiovasc. Toxicol*., 2003, 3 (4): 311 ~ 318
18. Koch MC, Plat MM, Preaux N, *et al*. Carbon – 13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. XXXIII. The Ochrolifuanines and Emetine. *J. Org. Chem*., 1975, 40 (19): 2836 ~ 2838
19. Breitmaier E, Voelter W, ed. *Carbon* – 13 *NMR Spectroscopy* (Third). Germany: VCH, 1987: 369

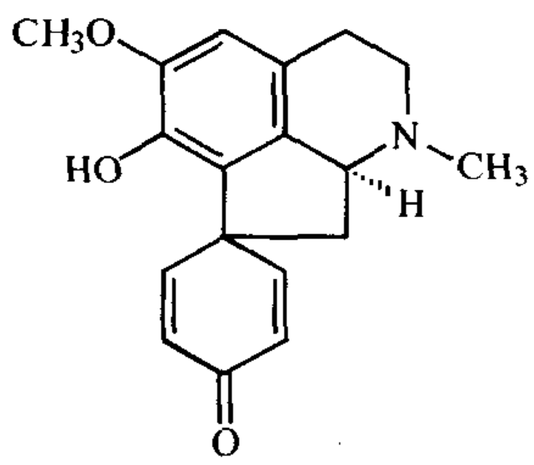
奥可梯木种碱

【化学名】2′, 3′, 8′, 8′a – tetrahydro – 6′ – hydroxy – 5′ – methoxy – 1′ – methyl – Spiro [2, 5 – cyclohexadiene – 1, 7′ (1′H) – cyclopent [I, j] isoquinolin] – 4 – one, (*S*) –

【英文名】Glaziovine

【异名】格拉西奥芬, *N* – Methylcrotsparine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{19}NO_3$, 297

【来源】

1. 紫翻荔枝 *Annona purpurea* L.[1, 2]
2. 奥可梯木 *Ocotea glaziovii* Mez 的皮叶[3]
3. 钝角草 *Pachygone ovata* Miers 的根、茎和叶[4]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

灌胃给药，血药峰值出现在给药后 1h，其生物利用度为 80% ~ 98%[5]。给自愿受试

者口服（胶囊）20mg 的奥可梯木种碱，血药峰值出现在给药后 2h。其生物利用度为 78% ~ 84%[6]。

2. 分布

静脉给予正常犬和麻醉犬奥可梯木种碱，心脏、肝、肾和脑的分布量较高，骨骼肌、皮肤和血浆的分布量较低，小肠和胆汁分布量最高[5]。

3. 代谢

给自愿受试者口服 20mg（胶囊）的奥可梯木种碱，尿液中的代谢产物是奥可梯木种碱葡萄糖醛酸苷[6]。

4. 排泄

静脉给药主要通过胆汁和尿液排泄。24h 在尿液中的累计排泄量，静脉给药是 49%，灌胃给药是 39%[5]。

给自愿受试者口服 20mg（胶囊）的奥可梯木种碱，血药峰值出现在给药后 2h。24h 在尿液中的累计排泄量，口服给药是给予剂量的 38%，静脉给药是给予剂量的 50%[6]。

【生物活性】

1. 抗癌作用

本品抑制鼻烟癌细胞的 ED_{50}为 2.6μg·mL^{-1}[1]。

2. 中枢作用

对实验动物有中枢抑制和解除焦虑的作用[7]。

3. 降压作用

对实验动物有显著的降压作用，按 5 ~ 15mg 剂量给大鼠静脉注射，1 ~ 3h 降低血压 50% ~ 70%[8]。

4. 抗溃疡作用

按 5mg·kg^{-1}剂量给豚鼠和大鼠腹腔注射，有抗溃疡作用，其强度大于 10mg·kg^{-1}剂量舒宁的作用[8]。

【化学结构谱学数据】

奥可梯木种碱：无色片状结晶（C_6H_6），mp 223℃（dec.），$[\alpha]_D$ - 45.74°（*c* 0.26, MeOH）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3400，1660，1618；UVλ_{max}^{MeOH}nm（logε）：205（4.54），232（4.43），288（3.55）；EI - MS：*m/z* 297（100），296（52），268（51），254（43）。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：2.40（3H，s，*N* - CH_3），2.08 ~ 3.22（6H，m，3 - CH_2），3.46（1H，dd，*J* = 10.0，6.0 Hz，- CH - *N*），3.82（3H，s，arom. - OCH_3），5.77（1H，br，arom. - OH，可被 D_2O 消除），6.23 ~ 6.45 和 6.80 ~ 7.08 和 6.60[4]。

【附记】

临床上用于治疗各种精神疾患，如恐怖、焦虑、精神忧郁等症[7]。

参　考　文　献

1. Sonnet PE, Jacobson M. Tumor inhibitors. Ⅱ. Cytotoxic alkaloids from *Annona purpurea*. *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60 (8): 1254 ~ 1256

2. Chang FR, Wei JL, Teng CM, *et al*. Antiplatelet aggregation constituents from Annona purpurea. *J*. *Nat*. *Prod*., 1998, 61 (12): 1457 ~ 1461
3. Gilbert B, Gilbert MEA, Oliveira MMD, *et al*. The Aporphine and Isoquinolinedienone alkaloids of *Ocotea glaziovii*. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*., 1964, 86 (4): 694 ~ 696
4. Dasgupta S, Ray AB. Constituents of *Pachygone ovata* and pharmacological action of major leaf alkaloid. *J*. *Nat*. *Prod*., 1979, 42 (4): 399
5. Marzo A, Ghirardi P, Merlo L, *et al*. Absorption, fate and excretion of glaziovine – ^{14}C in the dog. *Arch*. *Int*. *Pharmacodyn*. *Ther*., 1977, 227 (2): 254 ~ 262
6. Marzo A, Ghirardi P, Casagrande C, *et al*. Preliminiary data on the pharmacokinetics of glaziovine in man. *Eur*. *J*. *Clin*. *Pharmacol*., 1978, 13 (3): 219 ~ 222
7. Arora RB, Khanna DS, Agarwal OP, *et al*. Some observations on the development of spontaneous atherosclerosis in Indian domestic pigs (Sus – scrofa). *Indian J*. *Pharmacol*., 1969, 1: 73
8. Chaumontet M, Capt M, Gold – Aubert P. Comparative study of two anti – ulcerogenic drugs – glaziovine and sulpiride. *Arzneimittelforschung*, 1978: 28 (11): 2119 ~ 2121

第八节 吲 哚 类

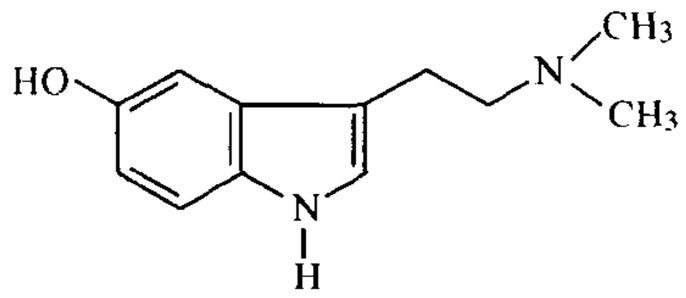
蟾 酥 碱

【化学名】3 – [2 – (Dimethylamino) ethyl] – 1H – indol – 5 – ol

【英文名】Bufotenine

【异名】5 – Hydroxy – *N*, *N* – dimethyltryptamine, *N*, *N* – Dimethylserotonin, cinobufotenine, 蟾蜍色胺

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{12}H_{16}N_2O_1$, 204

【来源】

1. 中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 的耳后腺分泌液[1]
2. 黑眶蟾蜍 *Bufo melanostictus* Schneider 的耳后腺分泌液[1]
3. 芦竹 *Arundo donax* L. 的根茎[2, 3]

【ADME/Tox.】

1. 吸收和分布[4]

按 1、30、100mg·kg^{-1}剂量给大鼠皮下注射蟾酥碱，给药后 1h，在肺、心和血液中含量较高，在脑和肝脏较低。由于蟾酥碱的代谢而使 5 – 羟基吲哚乙酸 (5 – hydroxyin-

doleacetic acid，5HIAA）增加；给药后 8h，蟾酥碱几近消失。蟾酥碱在下丘脑和脑干中的浓度略高于纹状体或皮质，在这些脑区域的 5－羟基色胺稍低，5HIAA 增高。提示蟾酥碱难以跨过血脑屏障。30mg·kg^{-1}剂量给大鼠皮下注射蟾酥碱，给药后 1h 发现贫血小板血浆中蟾酥碱的含量超过富血小板血浆中蟾酥碱的含量的 99%，因此，蟾酥碱在血小板中没有蓄积（5－羟基色胺在血小板中蓄积约 98%）。

2．代谢[4－6]

给大鼠皮下注射蟾酥碱，在体内代谢为 5HIAA 和 5－羟基色胺，没有检测到 *N*－甲基－5－羟基色胺。给予家兔蟾酥碱，在尿液中检出代谢产物 *N*，*N*－二甲基－*O*－（β－D－葡萄糖醛酸基）－5－羟基色胺［*N*，*N* － dimethyl － *O* －（β－D－ glucopyranuronosyl）－5－hydroxytryptamine］。在人体内亦可转化为 5HIAA。

单胺氧化酶 A（而不是单胺氧化酶 B）是体内代谢蟾酥碱的主要酶[4，7]。

3．排泄

静脉给予志愿受试验者蟾酥碱，其很快在血液中消失，其代谢产物迅速从肾脏经尿液排泄[8，9]。也自尿液排泄，有游离型和结合型。在总排泄物中，蟾酥碱葡萄糖醛酸苷占 59.9～69.0%，比较恒定[10]。

【生物活性】

本品为向精神药，有致幻作用[11]。静脉注射蟾酥碱能增加血清皮质酮浓度[4]。

【分析方法】

已发展了 HPLC 法分离、电化学检测技术来分析蟾酥碱及其体内代谢产物[4]。

参 考 文 献

1．高艳荣，张莉，张磊，等．蟾酥及其有效成分的药理作用及机制研究进展．武警医学院学报，2003，12（5）：406～408

2．孙琪华，白权．芦根与芦竹根的鉴别探讨．川北医学院学报，1994，9（4）：38～39

3．Bhattacharya SK，Sanyal AK．Neuromuscular blocking activity of bufotenidine isolated from Arundo donax L．*Naturwissenschaften*，1972，59（12）：650～651

4．Fuller RW，Snoddy HD，Perry KW．Tissue distribution，metabolism and effects of bufotenine administered to rats．*Neuropharmacology*，1995，34（7）：799～804

5．Vigdorchik MM，Turchin KF，Gus′kova TA，*et al*．Identification of N，N－dimethyl－*O*－（beta－D－glucopyranuronosyl）－5－hydroxytryptamine as a bufotenine metabolite in the rabbit．*Bioorg．Khim*．，1984，10（2）：260～264

6．Sanders－Bush E，Oates JA，Bush MT．Metabolism of bufotenine－2′－14C in human volunteers．*Life Sci*．，1976，19（9）：1407～1411

7．Karkkainen J，Raisanen M．Nialamide，an MAO inhibitor，increases urinary excretion of endogenously produced bufotenin in man．*Biol．Psychiatry*．，1992，32（11）：1042～1048

8．McLeod WR，Sitaram BR．Bufotenine reconsidered．*Acta Psychiatr．Scand*．，1985，72（5）：447～450

9．Matsumoto H，Pietruszewska I．Urinary excretion of bufotenin，N，N－dimethyltryptamine and 3，4－dimethoxyphenylethylamine and the clinical picture of mental disorders．*Psychiatr．Pol*．，1978，12（2）：189～97

10．Raisanen MJ．The presence of free and conjugated bufotenin in normal human urine．*Life Sci*．，1984，34（21）：

2041 ~ 205

11. McBride MC. Bufotenine: toward an understanding of possible psychoactive mechanisms. *J. Psychoactive Drugs*, 2000, 32 (3): 321 ~ 331

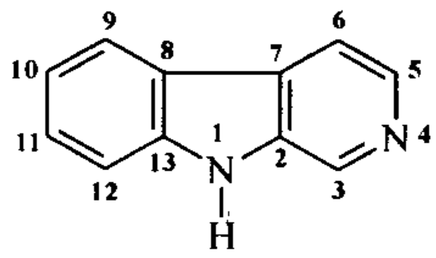
β – 咔啉

【化学名】9H – Pyrido [3, 4 – b] indole

【英文名】β – Carboline

【异名】2 – Carboline, 4 – Carboline, Norharman, 降哈尔满

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{11}H_8N_2$, 168

【来源】

1. 长春花 *Catharanthus roseus* L. G. Don 的叶[1]

2. 拉库尔金叶树 *Chrysophyllum lacourtianum*[2]

3. 黑麦草 *Lolium perenne* L.[2]

【ADME/Tox.】

1. 吸收[3]

动力学研究表明，给志愿受试者单次口服和单次吞服 β – 咔啉的血药水平达 90 ~ 105min。分别按 7、65、110μg·kg^{-1}（0.52mg 和 5mg 胶囊）剂量单次口服，血药峰值出现在给药后 30min。按 *AUC* 评价，7μg·kg^{-1}和 65μg·kg^{-1}剂量的平均相对利用度分别为 14.3 nmol·min·L^{-1}和 98.0 nmol·min^{-1}·L^{-1}，女性的 *AUC* 值比男性的高 3 ~ 4 倍。在环糊精剂型（5mg），吞服 β – 咔啉 6.5μg·kg^{-1}和 13μg·kg^{-1}，平均 *AUC* 值大大增高，广泛吸收。吞服 β – 咔啉 6.5μg·kg^{-1}的平均 *AUC* 值为 929.8 nmol·min^{-1}·L^{-1}，血药峰值出现在给药后 10 ~ 15min，没有明显的性别差异。不考虑给药途径，血浆半衰期为 25 ~ 35min。甚至在更高的血药浓度（53 nmol·L^{-1}），没有发现行为举止异常。

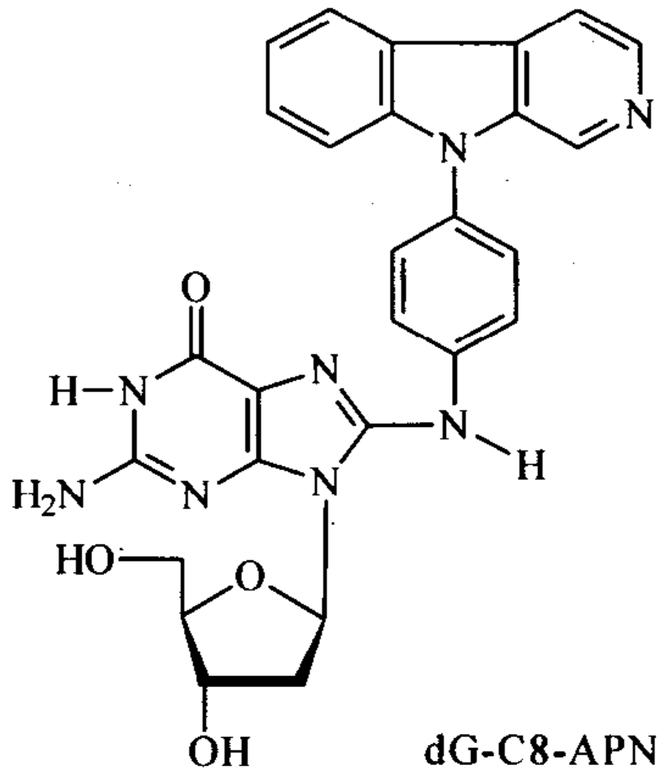
2. 代谢

我们生活的环境中存在丰富的苯胺，在 S9 组分存在下 β – 咔啉与苯胺和 DNA 形成复合物。如 *N* – （2′ – 去氧鸟苷 – 8 – 基） – 9 – （4′ – 氨基苯基） – 9*H* – 吡啶酚 [3, 4 – b] 吲哚 [*N* – （2′ – deoxyguanosin – 8 – yl） – 9 – （4′ – aminophenyl） – 9*H* – pyrido [3, 4 – b] indole] 的结构[4]如下（图 5 – 19）：

3. 毒性和/或不良反应

β – 咔啉对生殖系统有毒性。按 45mg·kg^{-1}或 90mg·kg^{-1}剂量给十周龄雄性 F344 大鼠灌胃氨基苯基 – β – 咔啉 [9 – （4′ – amino – phenyl） – 9*H* – pyrido [3, 4 – b] indole, APNH]，观察 1、3 或 6 天。在 90mg·kg^{-1}剂量组，第一天睾丸足细胞有空泡形成。第六天

明显出现睾丸损伤，有多核巨细胞产生，在输精管发现圆形精细胞，精原细胞数量降低。在 90mg·kg^{-1}剂量组也出现精细胞坏死、膀胱腐烂、胸腺萎缩、全骨髓萎缩等现象。但莱迪希氏细胞和血清滤泡刺激性激素、黄体化激素的浓度没有变化。在 45mg·kg^{-1}剂量组，没有发现上述现象[5]。因此，45mg·kg^{-1}剂量可能是安全的。在雄性 F344 大鼠，APNH 能诱导肝癌[6]。



dG-C8-APNH

图 5－19 β－咔啉与苯胺和 DNA 形成的复合物

β－咔啉在多氯化双苯基化合物处理的大鼠 S9（10 μL，20.9μg$_{蛋白质}$·mL^{-1}）存在下，可降低含有 2－氨基－6－甲基二吡啶酚［1，2－a：3′，2′－d］咪唑［2－amino－6－methyldipyrido［1，2－a：3′，2′－d］imidazole，（Glu－P－1）］、黄曲霉素 B1（aflatoxin B1）、苯并［a］芘（benzo［a］pyrene，BP）和某些硝基胺等杂环胺（HCAs）诱导的突变性。β－咔啉抑制微粒体细胞色素 P_{450}（CYP）相关酶的活性、抑制 CO 结合到 CYP 血红素，IC_{50}为 0.07～6.4μg·mL^{-1}。β－咔啉也能抑制 3－羟基氨基－6－甲基二吡啶酚［1，2－a：3′，2′－d］咪唑（N－OH－Glu－P－1）的产生，是 CYP1A 相关活性的非竞争性抑制剂。但 β－咔啉能促进 N－OH－Glu－P－1 的直接致突变性（EC_{50}为 25.0μg·mL^{-1}）和抑制拓扑异构酶 I 的活性（IC_{50}为 31.0μg·mL^{-1}）。当 S9 达到 100 μL 时，β－咔啉还能增高 HCAs、BP 和二甲基硝胺的致突变性。因此，β－咔啉是 CYP 介导的 Glu－P－1 生物转化的抑制剂，通过控制异源物质代谢和与 DNA 嵌插调制化学性致癌作用[7]。

β－咔啉在体外和体内试验中皆能产生致突变性物质氨基苯基－β－咔啉（aminophenyl-norharman）[8, 9]。当按 90mg·kg^{-1}剂量给大鼠管饲 β－咔啉，游离的氨基苯基－β－咔啉在 24h 尿液中累计排泄量为（19.6 ± 16.9）ng，同时尚发现以结合状态存在的氨基苯基－β－咔啉[6]。β－咔啉可与肝脏蛋白质结合[10]。氨基苯基－β－咔啉在体内可与 DNA 形成附加物 dG－C8－APNH－5′－单磷酸酯和 dG－C8－APNH－3′，5′－二磷酸酯，结合位点主要是在 DNA 的鸟嘌呤残基的 C_8 位[4]。此可能是造成致突变性和致癌性的分子机制。

【生物活性】

β－咔啉在下丘脑、丘脑、杏仁核、海马、大脑皮质、嗅觉相关结构等位点有较高的亲和性。按 2.44 μM·kg^{-1}和 43.97 μM·kg^{-1}剂量给大鼠腹腔注射 β－咔啉，分别能使细胞

外多巴胺浓度提高70%和160%，并在120min和160min恢复到基础水平[11]。β-咔啉是单胺氧化酶B的抑制剂[12]，从而对神经递质产生影响。

【化学结构谱学数据】

β-咔啉：针晶（EtOH），mp 198~199℃；IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}：3450，1625，1680；UVλ_{max}^{MeOH}nm：233，248，281，288，315，336，350；HR-EI-MS：*m/z* 168.0688 $[M]^+$（计算值168.0687，$C_{11}H_8N_2$）（100），140.0497（计算值140.0500，$C_{10}H_6N$）（21），141（12），114（12），87（5）。^{1}H-NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ：11.59（1H，br s，N-H），8.86（1H，br s，*J*=1.1Hz，H-3），8.32（1H，dd，*J*=5.0，0.4 Hz，H-5），8.08（1H，dd，*J*=5.1，1.1 Hz，H-6），8.21（1H，d，*J*=7.7 Hz，H-9），7.24（1H，dd，*J*=5.5，2.6 Hz，H-10），7.54（1H，m，H-11），7.59（1H，m，H-12）；^{13}C NMR（25 MHz，CD_3OD）δ：130.9 s（C-2），138.3 d（C-3），134.0 d（C-5），129.8 d（C-6），115.9 s（C-7），121.7 s（C-8），120.9 d（C-9），120.9 d（C-10），122.7 d（C-11），112.9 d（C-12），142.9 s（C-13）[1]。

参 考 文 献

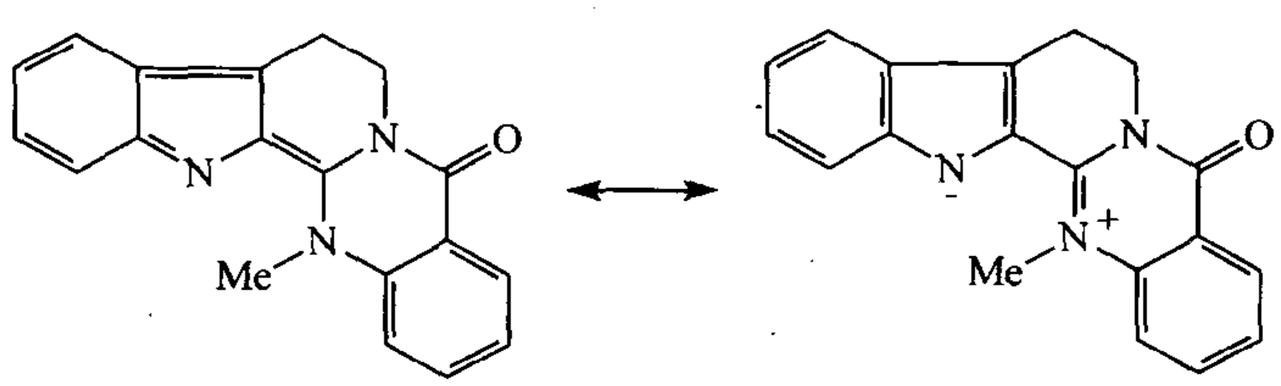
1. Rahman AU, Hasan S, Qulbi MR. β-Carboline from *Catharanthus roseus*. *Planta Med*., 1985, 287
2. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. London: Chapman and Hall, 1989, Vol 1: 187
3. Fekkes D, Tuiten A, Bom I, *et al*. Pharmacokinetics of the beta-carboline norharman in man. *Life Sci*., 2001, 69 (18): 2113~2121
4. Totsuka Y, Takamura-Enya T, Kawahara N, *et al*. Structure of DNA adduct formed with aminophenylnorharman, being responsible for the comutagenic action of norharman with aniline. *Chem. Res. Toxicol*., 2002, 15 (10): 1288~1294
5. Totsuka Y, Kawamori T, Hisada S, *et al*. Testicular toxicity in F344 rats by aminophenyl- norharman, formed from norharman and aniline. *Toxicol. Appl. Pharmacol*., 2001, 175 (2): 169~175
6. Kawamori T, Totsuka Y, Ishihara J, *et al*. Induction of liver preneoplastic lesions by aminophenylnorharman, formed from norharman and aniline, in male F344 rats. *Cancer Lett*., 2001, 163 (2): 157~161
7. Nii H. Possibility of the involvement of 9H-pyrido [3, 4-b] indole (norharman) in carcino- genesis via inhibition of cytochrome P450-related activities and intercalation to DNA. *Mutat. Res*., 2003, 541 (1-2): 123~136
8. Totsuka Y, Kataoka H, Takamura-Enya T, *et al*. In vitro and in vivo formation of aminophenyl-norharman from norharman and aniline. *Mutat. Res*., 2002, 506-507: 49~54
9. Ohe T, Takata T, Maeda Y, *et al*. Induction of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured mammalian cells treated with aminophenylnorharman formed by norharman with aniline. *Mutat. Res*., 2002, 515 (1-2): 181~188
10. Greube A, Rommelspacher H. Isolation and identification of two [^{3}H] norharman- ([^{3}H] beta- carboline) -binding proteins from rat liver. *J. Chromatogr. B*, 2003, 784 (1): 155~168
11. Baum SS, Hill R, Rommelspacher H, *et al*. Norharman-induced changes of extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens of rats. *Life Sciences*, 1995, 56 (20): 1715~1720
12. Rommelspacher H, Meier-Henco M, Smolka M, *et al*. The levels of norharman are high enough after smoking to affect monoamineoxidase B in platelets. *Eur. J Pharmacol*., 2002, 441 (1-2): 115~125

去氢吴茱萸碱

【化学名】5，7，8，13 - Tetrahydro - 14 - methyl - 5 - oxoindolo［2′，3′：3，4］pyrido［2，1 - b］quinazolinium hydroxide，inner salt

【英文名】Dehydroevodiamine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{15}N_3O$，301

【来源】

1.疏毛吴茱萸 *Evodia rutaecarpa*（Juss）Benth var. *bodinieri*（Dode）Huang 近成熟干燥果实[1]

2. 吴茱萸 *E. rutaecarpa*（Juss）Benth 近成熟干燥果实[2~4]

3. 石虎 *E. rutaecarpa*（Juss）Benth. var. *officinalis*（Dode）Huang 近成熟干燥果实[5]

【ADME/Tox.】[6]

按 1、2.5、10mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉输注去氢吴茱萸碱 15min，其在血浆中的浓度衰减，呈多指数模式。随剂量不同，清除和稳态分布体积没有明显的区别。提示去氢吴茱萸碱的药代动力学行为在 1 ~ 10mg·kg^{-1}剂量范围是线性的。脑不是去氢吴茱萸碱分布的主要器官，但去氢吴茱萸碱从体循环通过血脑屏障进入脑呈线性动力学过程，主要药代动力学参数为：

1mg·kg^{-1}剂量组：$AUC_{0\to\infty}$ =（22,800 ± 1640）ng·min^{-1}·mL^{-1}，$AUMC_{0\to\infty}$ =（6,340,000 ± 1,140,000）ng·min^{-1}·mL^{-1}，表观 MRT =（271 ± 48.2）min，CL =（43.9 ± 3.29）mL·min^{-1}·kg^{-1}，V_{ss} =（11,600 ± 2370）mL·kg^{-1}。

2.5mg·kg^{-1}剂量组：$AUC_{0\to\infty}$ =（52,500 ± 19,400）ng·min^{-1}·mL^{-1}，$AUMC_{0\to\infty}$ =（10,800,000 ± 3,980,000）ng·min^{-1}·mL^{-1}，表观 MRT =（197 ± 6.72）min，CL =（53.7 ± 25.0）mL·min^{-1}·kg^{-1}，V_{ss} =（10,200 ± 4860）mL·kg^{-1}。

10mg·kg^{-1}剂量组：$AUC_{0\to\infty}$ =（289,000 ± 89,500）ng·min^{-1}·mL^{-1}，$AUMC_{0\to\infty}$ =（70,200,000 ± 35,500,000）ng·min^{-1}·mL^{-1}，表观 MRT =（224 ± 54.4）min，CL =（37.3 ± 13.3）mL·min^{-1}·kg^{-1}，V_{ss} =（7620 ± 838）mL·kg^{-1}。

同时非线性回归分析：C_1 = 2000 ± 1790 ng·mL^{-1}，C_2 = 110 ± 6.94 ng·mL^{-1}，λ_1 =（0.729 ± 0.213）min^{-1}，λ_2 =（0.00585 ± 0.000223）min^{-1}，CL_{influx} =（0.0373 ± 0.0191）mL·min^{-1}，CL_{efflux} =（0.0431 ± 0.0181）mL·min^{-1}。

【生物活性】

1. 对心血管系统的作用

静脉给予动物去氢吴茱萸碱有明显的降压作用，降低心率。在离体试验中，去氢吴茱萸碱对自发搏动心房有明显抑制作用[7]。此说明去氢吴茱萸碱有阴性变时作用。

2. 对脑血管系统的作用

按 0.1～0.3mg·$kg_{体重}^{-1}$静脉注射去氢吴茱萸碱盐酸盐，能增加麻醉猫大脑血流量，注射后 1～4min 达最大，可持续 10min。但对其他的心脏呼吸功能几乎没有作用[8]。此说明去氢吴茱萸碱有选择性增加大脑血流量的作用。

去氢吴茱萸碱盐酸盐具有抑制乙酰胆碱酯酶的活性，并呈剂量依赖性和非竞争抑制性，IC_{50} = 37.8 mM。在被动回避试验里，给大鼠按 6.25mg·$kg_{体重}^{-1}$剂量一次性给予去氢吴茱萸碱盐酸盐，明显降低东莨菪碱所致记忆障碍。去氢吴茱萸碱盐酸盐的抗遗忘作用比用于治疗阿耳茨海默疾病的他克林（tacrine，箭毒拮抗药）的作用更强[9]。去氢吴茱萸碱盐酸盐的这种作用是其抑制乙酰胆碱酯酶活性和提高大脑血流量综合作用的结果。

3. 血管松弛作用

去氢吴茱萸碱对内皮无伤大鼠主动脉血管平滑肌有血管舒张作用[10]，对去氧肾上腺素诱发的大鼠离体肠系膜动脉松弛作用在 10^{-7}～10^{-4}M 呈浓度依赖效应。如果内皮切除、L－NG－硝精氨酸或亚甲蓝，可使松弛强度降低 15%，但吲哚美辛不影响其作用。此证明去氢吴茱萸碱所致松弛作用依赖于内皮，由 NO 和 cGMP 途径所介导。受体结合试验证明去氢吴茱萸碱与 α_1－肾上腺受体配体哌唑嗪（prazosin，抗高血压药）竞争，K_i = 3.57 mM。如果增加细胞外 K^+ 浓度（20 mM）和用拮抗药四乙基铵处理使钾通道活性减弱，则可抑制去氢吴茱萸碱的作用。因此，去氢吴茱萸碱的作用类似于钾通道活化剂的作用。高浓度去氢吴茱萸碱（3 × 10^{-5}和 10^{-4}M）使高 K^+（80 mM）引起的收缩松弛，此证明去氢吴茱萸碱具有 K^+ 通道阻滞剂的特性。实际上，去氢吴茱萸碱的作用可能是通过多种机制实现的，包括内皮依赖性、α_1－肾上腺受体阻断、K^+ 通道激活和 Ca^{2+} 通道阻断等[11]。

整体和离体试验都证明去氢吴茱萸碱对大鼠有子宫收缩作用[4]。

4. 抗炎作用

去氢吴茱萸碱在鸡巨噬细胞系（MQ－NCSU）能抑制 LPS 诱导的 NO 产生，在鼠性巨噬细胞样细胞系 RAW264.7 也能抑制 IFN－γ/LPS 刺激的 NO 生成，其不但作用于 IFN－γ 启动的初始信号，也作用于 iNOS 蛋白质合成。提示去氢吴茱萸碱有抗炎作用[12]。

【化学结构谱学数据】

去氢吴茱萸碱：黄色颗粒状结晶（MeOH），mp 220－224℃；$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3215，1706，1608，1549，1497，1130，790，720cm^{-1}；$UV\lambda_{max}^{EtOH}$nm（log ε）：207（4.59），227（sh），247（sh），314（3.76），366（4.25）；EI－MS *m/z*：301 $[M]^+$（56.9），286 $[M-CH_3]^+$（100），270（13.9），257（6.7），244（12.1），194（7.3），168（14.9），151（11.8），143（13.4），129（14.8），77.1（11.6）；^1H－NMR（500MHz，DMSO－d_6）δ：8.34（1H，dd，*J* = 1.0，7.8 Hz，H－19），8.19（1H，d，*J* = 7.8Hz，H－16），8.13（1H，dt，*J* = 1.0，7.8 Hz，H－17），

7.80 (1H, dt, J = 1.0, 7.8 Hz, H - 18), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz, H - 9), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz, H - 12), 7.26 (1H, dt, J = 1.0, 8.0 Hz, H - 10), 7.51 (1H, dt, J = 1.0, 8.0 Hz, H - 11), 4.46 (2H, t, J = 7.0 Hz, H - 5), 4.39 (3H, s, Me - 14 - N), 3.32 (2H, t, J = 7.0 Hz, H - 6); ^{13}C - NMR (125 MHz, DMSO - d_6) δ: 130.2 s (C - 2), 150.0 s (C - 3), 42.1 t (C - 5), 18.5 t (C - 6), 120.1 s (C - 7), 123.3 s (C - 8), 121.6 d (C - 9), 121.6 d (C - 10), 128.7 d (C - 11), 113.6 d (C - 12), 141.3 s (C - 13), 139.7 s (C - 15), 118.6 d (C - 16), 136.7 d (C - 17), 128.6 d (C - 18), 127.7 d (C - 19), 118.7 s (C - 20), 158.2 s (C - 21), 40.9 q (14 - N - Me)[1]。

【附记】

可试用于治疗偏头痛、阿耳茨海默病[9]。

参 考 文 献

1. 张虎，杨秀伟，崔育新. 吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱的碳氢 NMR 信号全指定. 波谱学杂志，1999，16 (6)：563 ~ 567
2. Hsu HY, Chen YP, Hong M. *The Chemical constituents of oriental herbs* (Ⅱ). Taiwan: Oriental Healing Arts Institute, 1985: 729 ~ 730
3. Cordell GA, Saxton JE, Shamma M *et al*. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall Ltd, 1989: 304
4. King CL, Kong YC, Wong NS, *et al*. Uterotonic effect of *Evodia rutaecarpa* alkaloids. *J*. *Nat*. *Prod*., 1980, 43 (5): 577 ~ 582
5. Wu CC, Chan YC, Shuenn JS. Determination of the alkaloids in Evodiae Fructus by high - performance liquid chromatography. *J*. *Chromatogr*. *A*, 1996, 727: 317 ~ 323
6. Ahn SH, Jeon SH, Tsuruo T, *et al*. Pharmacokinetic characterization of dehydroevodiamine in the rat brain. *J*. *Pharm*. *Sci*., 2004, 93 (2): 283 ~ 292
7. Yang MC, Wu SL, Kuo JS, *et al*. The hypotensive and negative chronotropic effects of dehydroevodiamine. *Eur*. *J*. *Pharmacol*., 1990, 182 (3): 537 ~ 542
8. Haji A, Momose Y, Takeda R, *et al*. Increased feline cerebral blood flow induced by dehydro - evodiamine hydrochloride from from *Evodia rutaecarpa*. *J*. *Nat*. *Prod*., 1994, 57 (3): 387 ~ 389
9. Novel anticholinesterase and antiamnesic activities of dehydroevodiamine, a constituent of *Evodia rutaecarpa*. *Planta Med*., 1996, 62 (5): 405 ~ 409
10. Chiou WF, Liao JF, Chen CF, *et al*. Comparative study of the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from *Evodia rutaecarpa*. *J*. *Nat*. *Prod*., 1996, 59 (4): 374 ~ 378
11. Chiou WF, Liao JF, Shum AY, *et al*. Mechanisms of vasorelaxant effects of dehydroevodi - amine: a bioactive isoquinazolinocarboline alkaloid of plant origin. *J*. *Cardiovasc*. *Pharmacol*., 1996, 27 (6): 845 ~ 853
12. Chiou WF, Sung YJ, Liao JF, *et al*. Inhibitory effect of dehydroevodiamine and evodiamine on nitric oxide production in cultured murine macrophages. *J*. *Nat*. *Prod*., 1997, 60 (7): 708 ~ 711

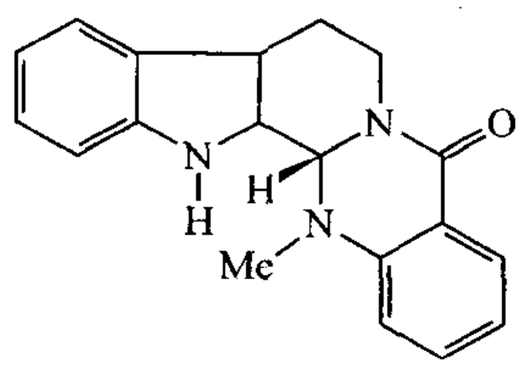
吴茱萸碱

【化学名】8，13，13b，14 - Tetrahydro - 14 - methylindolo [2′，3′：3，4] pyrido [2，1 - b] quinazolin - 5 (7H) - one

【英文名】Evodiamine

【异名】吴茱萸胺

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{17}N_3O$，303

【来源】

1. 疏毛吴茱萸 *Evodia rutaecarpa*（Juss）Benth var. *bodinieri*（Dode）*Huang* 的近成熟干燥果实[1]

2. 吴茱萸 *E. rutaecarpa*（Juss）Benth 的近成熟干燥果实[2-4]

3. 石虎 *E. rutaecarpa*（Juss）Benth. var. *officinalis*（Dode）Huang 的近成熟干燥果实[5]

4. *Araliopsis tabouensia* 的茎皮[3]

【ADME/Tox.】

1. 吸收[6]

按 200μg·$kg^{-1}_{体重}$剂量给大鼠灌胃［^{3}H］-吴茱萸碱，血浆中主要是 *d*-［^{3}H］-吴茱萸碱，1h 后血药浓度达最大。

2. 分布[6]

按 200μg·$kg^{-1}_{体重}$剂量给大鼠静脉注射［^{3}H］-吴茱萸碱，与血药浓度（［^{3}H］-吴茱萸碱（ng·eq^{-1}·g^{-1}或 mL^{-1}：30min：272.8±21.6、1h：229.4±23.9、2h：149.1±18.8、4h：61.1±7.4 和 124h：21.1±1.3）相比，肝、肾、心、肺、脂肪组织分布量较高，脑、颌下腺、胸腺、肾上腺和睾丸分布量较低。

3. 代谢[6]

从血中可检出吴茱萸碱的代谢产物吴茱萸次碱。

4. 排泄[6]

按 200μg·$kg^{-1}_{体重}$剂量给大鼠灌胃［^{3}H］-吴茱萸碱，给药后 24h，从尿液和胆汁排泄的［^{3}H］-吴茱萸碱分别占给予剂量的 18.7%和 62.7%[6]。同剂量静脉给药，给药后 24h 从尿液和胆汁排泄的［^{3}H］-吴茱萸碱分别占给予剂量的 19.8%和 73.2%。

5. 药代动力学

按 200μg·$kg^{-1}_{体重}$剂量给大鼠灌胃［^{3}H］-吴茱萸碱，血浆中药-时曲线为双峰[6]，半衰期分别为 1.6h 和 78.4h，V_d = 560mL·kg^{-1}，AUC = 569 ng·h^{-1}·mL^{-1}。静脉给药的药代动力学参数为：V_d = 563mL·kg^{-1}，$t_{1/2}$ = 1.53h，AUC = 608 ng·h^{-1}·mL^{-1}。

按 2mg·$kg^{-1}_{体重}$剂量给大鼠静脉注射吴茱萸碱，血浆药物呈双峰，分布迅速，消除缓慢，为双室模型[7]。药代动力学参数为：$t_{1/2\beta}$ =（44.56±5.80）min，CL =（102.71±

9.64) $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$V$ = （2222.08 ± 729.12）$mL \cdot kg^{-1}$，AUC = （20.99 ± 2.78）$\mu g \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$。

6. 毒性

给昆明种小鼠尾静脉注射吴茱萸碱的 LD_{50}为 77.7938$mg \cdot kg^{-1}$体重。

【生物活性】

1. 强心作用

吴茱萸碱对豚鼠离体左心房有增强收缩力作用，是一种强心剂[8]。

2. 内分泌调节作用

给牛肾上腺髓质灌流 10 mM 浓度的吴茱萸碱能刺激儿茶酚胺分泌，至少持续 30min，此作用可被灌流 Ca^{2+}而去除。吴茱萸碱（0.1～ 10 mM）也能增强乙酰胆碱（100 mM）和高 K^+（56mM）所引起的儿茶酚胺分泌，吴茱萸碱处理 20min 后恢复至正常水平。乙酰胆碱和高 K^+刺激儿茶酚胺分泌 10min 后将吴茱萸碱加入到灌流液中，能大幅度增加茶酚胺分泌。此结果证明吴茱萸碱不但能刺激牛肾上腺髓质儿茶酚胺分泌，也能逆转这些细胞对乙酰胆碱和高 K^+的非敏感性[9]。

吴茱萸碱能够降低大鼠睾丸间质细胞睾丸酮的分泌，此作用与降低 cAMP 相关途径活性和降低 17β－羟基甾体脱氢酶活性有关[10]。

3. 血管松弛作用

吴茱萸碱对大鼠离体肠系膜动脉有松弛作用[11]，对内皮无伤大鼠主动脉血管平滑肌有血管舒张作用、对 α_1－肾上腺受体有阻碍作用、对 5－HT 有拮抗作用[12]，对豚鼠离体支气管有支气管缩小作用[13]。吴茱萸碱盐酸盐无子宫收缩作用，但吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱有子宫收缩作用[14]。

4. 抗缺氧作用

吴茱萸碱在 KCN 诱导的小鼠缺氧模型有抗缺氧作用[15, 16]。

5. 抗炎作用

吴茱萸碱在鼠性巨噬细胞样细胞系 RAW264.7 有抑制 IFN－γ/LPS 刺激的 NO 产生的作用，作用于 IFN－γ 启动的初始信号。提示吴茱萸碱有抗炎作用[17]。

6. 抗肿瘤作用

吴茱萸碱对鼠性结肠 26－L5 癌细胞通过抑制细胞移行（非细胞毒）有抗转移作用[18, 19]。用结晶紫法和琼脂糖凝胶电泳法以及用两种半胱天冬酶（caspase）的蛋白酶抑制剂测定细胞凋亡过程中半胱天冬酶的信号传导路径，证明吴茱萸碱可诱导 HeLa 细胞的细胞膜皱缩、细胞质浓集及凋亡小体的形式，并清晰可见以 180 bp 倍数裂解的 DNA 梯形电泳带的出现。抑制剂 VAD－fmk（半胱天冬酶家族总抑制剂）和 DEVD－fmk（半胱天冬酶－3 抑制剂）能部分抑制 HeLa 细胞的凋亡。因此，吴茱萸碱诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡[20]。吴茱萸碱还可诱导人黑色素瘤 A375－ S2 细胞的死亡[21]。其诱导死亡时早期启动了半胱天冬酶依赖性的非经典凋亡途径，后期启动了坏死途径。

7. 对体温的调节作用

按 2.5～10$mg \cdot kg^{-1}$体重剂量给大鼠腹腔注射吴茱萸碱，对体温有调节作用[22]。*d*－吴茱萸碱可拮抗氯丙嗪所致大鼠体温下降，而 *l*－吴茱萸碱无效[1]。对羟基吴茱萸碱、吴茱

萸碱、吴茱萸次碱和吴茱萸新碱（evocarpine）的研究表明，吴茱萸中对体温有调节作用的成分主要是吴茱萸碱[23]。

【分析方法】

高效液相色谱法分析血浆中吴茱萸碱及其药代动力学[7]

仪器：高效液相色谱仪，二极管阵列检测器。

色谱条件：流速为 1mL/min；检测波长为 227 nm；化学对照品为吴茱萸碱。内标为丹皮酚。

系统适用性分析：吴茱萸碱在 0.5、1.0 和 2.0μg·mL^{-1}浓度的血浆中回收率分别为 95.33%、92.12%和 93.86%。在 0.2、1.0 和 2.0μg·mL^{-1}浓度的日内 *CV* 分别为 7.51%、6.02%和 2.98%；日间 *CV* 分别为 5.69%、4.69%和 2.32%。

【化学结构谱学数据】

吴茱萸碱： 无色园球晶（EtOH），mp 278 ~ 282℃；黄色小叶晶（EtOH），mp 278℃；$[\alpha]_D$ + 352°（Me_2O）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3218，2909，2540，1626，1603，1508，1446，746，734 cm^{-1}；UVλ_{max}^{EtOH} nm（log ε）：203（4.46），225（4.71），268（4.06）；EI - MS：*m/z*303 $[M]^+$（100），288 $[M - CH_3]^+$（9.9），274（11.3），169（68.0），161（23.2），134（75.6）。^{1}H - NMR（500 MHz，DMSO - d_6）δ：11.07（1H，br s，*N* H），7.79（1H，dd，*J* = 1.3，7.5 Hz，H - 19），7.47（1H，ddd，*J* = 1.3，7.0，7.5 Hz，H - 17），7.46（1H，d，*J* = 8.0 Hz，H - 9），7.36（1H，d，*J* = 8.0 Hz，H - 12），7.10（1H，ddd，*J* = 1.0，7.3，8.0 Hz，H - 11），6.99（1H，ddd，*J* = 1.0，7.3，8.0 Hz，H - 10），6.96（1H，ddd，*J* = 1.3，7.0，7.5 Hz，H - 18），7.05（1H，d，*J* = 7.5Hz，H - 16），6.12（1H，s，H - 3），4.63（1H，dd，*J* = 4.5，12.5 Hz，H - 5b），3.20（1H，dt，*J* = 4.5，12.5 Hz，H - 5a），2.87（3H，s，14 - *N* - Me），2.90（1H，dt，*J* = 4.5，13.8 Hz，H - 6b），2.78（1H，dd，*J* = 4.5，13.8 Hz，H - 6a）；^{13}C - NMR（125 MHz，DMSO - d_6）δ：130.6（C - 2），69.7（C - 3），40.8（C - 5），19.5（C - 6），111.5（C - 7），125.9（C - 8），118.2（C - 9），118.9（C - 10），121.8（C - 11），111.5（C - 12），136.5（C - 13），148.7（C - 15），117.4（C - 16），133.4（C - 17），120.3（C - 18），128.0（C - 19），119.3（C - 20），164.1（C - 21），36.4（14 - *N* - Me）[1]。

【附记】

可试用于治疗偏头痛。

参 考 文 献

1. 张虎，杨秀伟，崔育新. 吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱的碳氢 NMR 信号全指定. 波谱学杂志，1999，16（6）：563 ~ 567
2. Hsu HY，Chen YP，Hong M. *The Chemical constituents of oriental herbs*（Ⅰ）. Taiwan：Oriental Healing Arts Institute，1982：1379
3. Cordell GA，Saxton JE，Shamma M *et al*. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall Ltd，1989：426
4. 唐元清，冯孝章，黄量. 吴茱萸化学成分的研究. 药学学报，1996，31（2）：151 ~ 155
5. 盖玲，饶高雄，宋纯清，等. 石虎化学成分的研究. 药学学报，2001，36（10）：743 ~ 745
6. Komatsu KI，Wakame K，Kano Y. Pharmacological properties of galenical preparation. XVI. Pharmacokinetics of

evodiamine and the metabolite in rats. *Biol. Pharm. Chem.*, 1993, 16 (9): 935 ~ 938

7. Jeng KF, Lin YH, Lin LC, *et al*. High - performance liquid chromatographic determination of evodiamine in rat plasma: application to pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.*, 1995, 668 (2): 343 ~ 345
8. Shoji N, Umeyama A, Takemoto T, *et al*. Isolation of evodiamine, a powerful cardiotonic principle, from *Evodia rutaecarpa* Bentham (Rutaceae). *J. Pharm. Sci.*, 1986, 75 (6): 612 ~ 613
9. Yoshizumi M, Houchi H, Ishimura Y, *et al*. Effect of evodiamine on catecholamine secretion from bovine adrenal medulla. *J. Med. Invest.*, 1997, 44 (1 - 2): 79 ~ 82
10. Lin H, Tsai SC, Chen JJ, *et al*. Effect of evodiamine on the secretion of testosterone in rat testicular interstitial cells. *Metabolism*, 1999, 48 (12): 1532 ~ 1535
11. Chiou WF, Chou CJ, Shum AY, *et al*. The vasorelaxant effect of evodiamine in rat isolated mesenteric arteries mode of action. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 215 (2 - 3): 277 ~ 283
12. Chiou WF, Liao JF, Chen CF, *et al*. Comparative study of the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from *Evodia rutaecarpa*. *J. Nat. Prod.*, 1996, 59 (4): 374 ~ 378
13. Kobayashi Y, Nakano Y, Hoshikuma K, *et al*. The bronchoconstrictive action of evodiamine, an indoloquinazoline alkaloid isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa*, on guinea - pig isolated bronchus: possible involvement on vanilloid receptors. *Planta Med.*, 2000, 66 (6): 526 ~ 530
14. King CL, Kong YC, Wong NS, *et al*. Uterotonic effect of *Evodia rutaecarpa* alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 1980, 43 (5): 577 ~ 582
15. Yamahara J, Yamada T, Kitani T, *et al*. Antianoxic action and active constituents of *Evodia* fructus. *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37 (7): 1820 ~ 1822
16. Yamahara J, Yamada T, Kitani T, *et al*. Antianoxic action of evodiamine, an alkaloid in *Evodia rutaecarpa* fruit. *J. Ethnopharmacol.*, 1989, 27 (1 - 2): 185 ~ 192
17. Chiou WF, Sung YJ, Liao JF, *et al*. Inhibitory effect of dehydroevodiamine and evodiamine on nitric oxide production in cultured murine macrophages. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60 (7): 708 ~ 711
18. Ogasawara M, Matsubara T, Suzuki H. Inhibitory effects of evodiamine on *in vitro* invasion and experimental lung metastasis of murine colon cancer cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 2001, 24 (8): 917 ~ 920
19. Ogasawara M, Matsubara T, Suzuki H. Screening of natural compounds for inhibitory activity on colon cancer cell migration. *Biol. Pharm. Bull.*, 2001, 24 (6): 720 ~ 723
20. 费晓方, 王本祥, 池岛乔. 吴茱萸碱诱导人子宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的机制研究. 药学学报, 2002, 37 (9): 673 ~ 676
21. 张莹, 吴立军, 田代真一, 等. 吴茱萸碱诱导人黑色素瘤 A375 - S2 细胞的两种死亡机制. 药学学报, 2003, 38 (9): 650 ~ 653
22. Tsai TH, Lee TF, Chen CF, *et al*. Thermoregulatory effects of alkaloids isolated from Wu - chu - yu in afebrile and febrile rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1995, 50: 293 ~ 298
23. Kano Y, Zong QN, Komatsu K. Pharmacological properties of galenical preparation. Body temperature retaining effect of the Chinese traditional medicine, "goshuyu - to" and component crude drugs. *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39 (3): 690 ~ 692

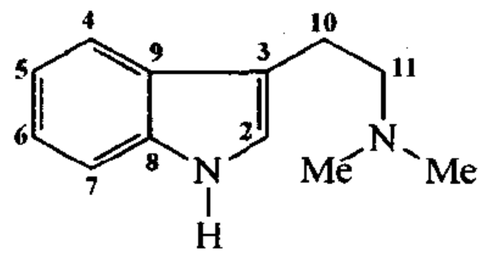
N, *N* - 二甲基色胺

【化学名】*N*, *N* - Dimethyl - 1H - indole - 3 - ethanamine

【英文名】*N*，*N* – Dimethyltryptamine

【异名】DMT，Nigerine，尼葛林

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{12}H_{16}N_2$，188

【来源】

1．金合欢属 *Acacia rigidula* Benth.[1]

2．芦竹 *Arundo donax* L. 的根茎[2]

3．大叶山蚂蝗 *Desmodium gangeticum*（L.）DC. 的根[3]、地上部分[4]

4．牌钱草 *D. pulchellum* Benth *ex* Baker 的全草[5]

5．吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* Hooker f. et Thomas 的未成熟果实[6]

6．多花胡枝子 *Lespedeza floribunda* Bunge 的干燥叶[7]

7．美国含羞草 *Mimosa hostilis* Benth. 的根[8]

8．乔木状花椒 *Zanthoxylum arborescens* Rose 的叶[9]

【ADME/Tox.】

1．分布

给大鼠注射 *N*，*N* – 二甲基色胺，高度聚集在大脑皮质、尾核和杏仁核。在非常低剂量时，特异性定位在 5 – HT 受体。亦特异定位在犬脑 5 – HT 受体[10]。

2．药代动力学

18 名志愿者服用高低两个剂量的死藤水，分别于第 0、30、60、90、120、150min，以及 3、4、6、8、24h 取血检测，得 *N*，*N* – 二甲基色胺浓度 – 时间曲线。*N*，*N* – 二甲基色胺保留时间 6.61min，空白无干扰。口服 1mg *N*，*N* – 二甲基色胺/kg 剂量的死藤水，2.5h 后采血浆样，血药浓度为 10.97$\mu g \cdot L^{-1}$[11]。

3．毒性和/或不良反应

本品可导致幻觉、焦虑和错觉。

【生物活性】

N，*N* – 二甲基色胺 $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^6$ 倍的稀释溶液，对离体子宫有较强的收缩作用[7]。本品与 5 – HT_{1A}受体相互作用较强，K_i 值为（0.0078 ± 0.006）$\mu g \cdot mL^{-1}$［（0.41 ± 0.03）μM］[6]，5 – $HT_{2A/2C}$受体的激动剂。在转染有 5 – HT_{2A}或 5 – HT_{2C}受体的成纤维细胞中，*N*，*N* – 二甲基色胺活化主要的细胞内传导途径（磷酸肌醇水解）。*N*，*N* – 二甲基色胺也是5 – HT_{2C}受体的部分激动剂[12]。

【分析方法】

测定口服死藤水（ayahuasca）后人血浆中 *N*，*N* – 二甲基色胺含量，研究其药代动力学[11]

死藤水是用亚马孙河流域植物 *Psychotria viridis* 的叶和 *Banisteriopsis caapi* 的茎泡制而成

有精神作用的饮料，含有 *N*，*N* - 二甲基色胺（DMT），单胺氧化酶抑制剂骆驼蓬碱（harmine）、二氢骆驼蓬碱（harmaline）、四氢骆驼蓬碱（tetrahydroharmine）等 β - 咔啉类生物碱。

仪器：HP5890 series Ⅱ气相色谱仪，氮磷检测系统。

色谱条件：Hewlett - Packard Ultra 2 型 5% 苯基甲基硅氧烷毛细管柱（12 m × 0.2 mm × 0.33 μm）。柱温梯度：70℃，维持 1min → 以 30℃·min^{-1}升至 120℃ → 以 20℃·min^{-1}升至 280℃ → 维持 1min，总运行时间 12min。进样口温度：280℃。检测室温度：280℃。载气：He，流速 0.7mL·min^{-1}。进样量为 1.0 μL。

对照品溶液的制备：取 100μg·mL^{-1}的 DMT 原溶液用甲醇稀释成 1μg·mL^{-1}的对照品溶液。取 100μg·mL^{-1}苯海拉明原溶液用甲醇稀释成 1μg·mL^{-1}，作内标。置 - 20℃保存备用。

样品溶液的制备与测定：取供试血浆 1mL，加 25 ng 内标。加入 0.5mL 5 M KOH 溶液和 1.0mL 饱和 NaCl 溶液，混匀。加入 5mL 正戊烷萃取 20min。分离出有机相，在 25℃，N_2 氛围下蒸发干燥。加入 50 μL 甲醇再溶解，得供试液，取 1.0 μL 进样。

工作曲线与检测限：取适量 DMT 对照品溶液，加入 1.0mL 空白血浆，涡旋混匀，制成终浓度分别为 2.5、5.0、10、25、50 ng·mL^{-1}的溶液。在 2.5 ~ 50 ng·mL^{-1}浓度范围内线性良好。每批次测定均制作标准曲线，各批次间 $r^2 = 0.9946 \pm 0.0032$。DMT 检测限为 1.6 ng·mL^{-1}。DMT 回收率为 74% ± 8.2%，内标的回收率为 81% ± 7.4%。日内精密度 *RSD* ≤ 7.5%，日内准确度相对误差 ≤ 8.7%；日间精密度 *RSD* ≤ 9.9%，日间准确度相对误差 ≤ -7.4%。

气相色谱法分析人血浆中 *N*，*N* - 二甲基色胺[13]

仪器：气相色谱法仪，氮 - 磷检测器。

系统适用性分析：用正戊烷萃取 *N*，*N* - 二甲基色胺，然后进行分析。方法的回收率为 74%，精密度和精确度优于 9.9%，定量限为 1.6 ng·mL^{-1}。

其他方法尚有 LC - APCI - MS - MS 同位素稀释法测定大鼠脑组织中 *N*，*N* - 二甲基色胺[14]。

【化学结构谱学数据】

***N*，*N* - 二甲基色胺**：mp 44.6 ~ 46.8℃；苦味酸盐 mp 169.5 ~ 170℃，甲碘化合物 mp 216 ~ 217℃[15]；UVλ_{max}nm：275，283，291[16]。mp 39 ~ 44℃。IRν_{max}cm^{-1}：3400，3225，2920，1455，740；UVλ_{max}^{EtOH}nm：293，284，279，275（sh），226；EI - MS：*m/z* 188（3），144（1，143（1），130（2），77（2），71（1），69（1），59（31），58（100）。^{1}H - NMR（360MHz，$CDCl_3$）δ：2.48（6H，s，*N* - Me × 2），2.83（2H，t，*J* = 8.0 Hz Hz，H - 11），3.07（2H，t，*J* = 8.0 Hz，H - 10），7.05（1H，d，*J* = 2.0 Hz，H - 2），7.12（1H，t，*J* = 7.0 Hz，H - 5），7.20（1H，t，*J* = 7.0 Hz，H - 6），7.37（1H，d，*J* = 7.0 Hz，H - 7），7.61（1H，d，*J* = 7.0 Hz，H - 4），8.2（1H，br s，*N* - H）；^{13}C - NMR（25.05 MHz，$CDCl_3$）δ：23.4（C - 10），45.1（*N* - Me × 2），60.1（C - 11），111.0（C - 7），113.3（C - 3），118.3（C - 4），118.6（C - 5），121.4（C - 2），121.6（C - 6），127.1（C - 9），136.1（C - 8）[9]。

参　考　文　献

1. Clement BA，Goff CM，Forbes TDA. Toxic amines and alkaloids from *Acacia rigidula*. *Phytochemistry*，1998，49

(5): 1377 ~ 1380

2. Ghosal S, Dutta SK, Sanyal AK, *et al*. *Arundo donax* L. (Graminae). Phytochemical and pharmacological evaluation. *J. Med. Chem.*, 1969, 12 (3): 480 ~ 483
3. Ghosal S, Banerjee PK. Alkaloids of the roots of *Desmodium gangeticum*. *Aust. J. Chem.*, 1969, 22 (9): 2029 ~ 2031
4. Banerjee PK, Ghosal S. Simle indole bases of *Desmodium gangeticum*. *Aust. J. Chem.*, 1969, 22 (1): 275 ~ 277
5. Ghosal S, Mukherjee B. Indole - 3 - alkylamine bases of *Desmodium pulchellum*. *J. Org. Chem.*, 1966, 31 (7): 2284 ~ 2288
6. Yu LL, Ho LK, Liao JF, *et al*. Two 5 - HT_{1A} receptor - interactive tryptamine derivatives from the unripe fruit of *Evodia rutaecarpa*. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60 (11): 1196 ~ 1198
7. Goto M, Noguchi T, Watanabe T. Studies on useful compounds in natural sources. XVII. Studies on uterus containing ingredients in plants. (2). On uterus containing ingredients in *Lespedeza bicdor* Turcz. Var. j*aponica* Nakai. *Yakugaku Zasshi*, 1958, 78 (5): 464 ~ 467
8. Pachter IJ, Zacharias DE, Ribeiro O. Indole alkaloids of *Acer saccharinum* (the Silver Maple), *Dictyoloma incanescens*, *Piptadenia colubrina*, and *Mimosa hostilis*. *J. Org. Chem.*, 1959, 24 (9): 1285 ~ 1287
9. Grina JA, Ratcliff MR, Stermitz FR. Old and new alkaloids from *Zanthoxylum arborescens*. *J. Org. Chem.*, 1982, 47 (13): 2648 ~ 2651
10. Yanai K, Ido T, Ishiwata K, *et al*. In vivo kinetics and displacement study of a carbon - 11 - labeled hallucinogen, *N*, *N* - [11C] dimethyltryptamine. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1986, 12 (3): 141 ~ 146
11. Yritia M, Riba J, Ortunño J, *et al*. Determination of *N*, *N* - dimethyltryptamine and β - carboline alkaloids in human plasma following oral administration of Ayahuasca. *J. Chromatog. B*, 2002, 779 (2): 271 ~ 281
12. Smith RL, Canton H, Barrett RJ, *et al*. Agonist properties of *N*, *N* - dimethyltryptamine at serotonin 5 - HT_{2A} and 5 - HT_{2C} receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1998, 61 (3): 323 ~ 330
13. Yritia M, Riba J, Ortuno J, *et al*. Determination of *N*, *N* - dimethyltryptamine and beta - carboline alkaloids in human plasma following oral administration of Ayahuasca. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2002, 779 (2): 271 ~ 281
14. Barker SA, Littlefield - Chabaud MA, David C. Distribution of the hallucinogens *N*, *N* - dimethyltryptamine and 5 - methoxy - *N*, *N* - dimethyltryptamine in rat brain following intraperitoneal injection: application of a new solid - phase extraction LC - APCI - MS - MS - isotope dilution method. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 2001, 751 (1): 37 ~ 47
15. Hochstein FA, Parádies AM. Alkaloids of *Banisteria caapi* and *Prestonia amazonicum*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79 (21): 5735 ~ 5736
16. Fish MS, Johnson NM, EC Horning. Piptadenia alkaloids. Indole bases of *P. peregrina* (L.) Benth. and related species. *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77 (22): 5892 ~ 5895

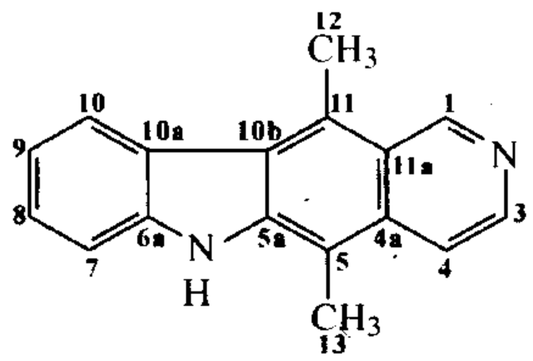
椭圆玫瑰树碱

【化学名】5, 11 - Dimethyl - 6H - pyrido [4, 3 - b] carbazole

【英文名】Ellipticine

【异名】玫瑰树碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{14}N_2$，246

【来源】

1. 布里克玫瑰树 *Bleekeria vitiensis* 的茎皮、木质[1, 2]

2. 巴兰玫瑰树 *Ochrosia balansae* 的树皮[3]、叶[4]

3. 野玫瑰树 *O. confusa* 的树皮[5]

4. 椭圆玫瑰树 *O. elliptica* Labill. 的叶[6]

5. 威拉尔玫瑰树 *O. vieillardii* 的树皮[7]

【ADME/Tox.】

1. 吸收[8]

按 250mg·kg^{-1}剂量给予小鼠椭圆玫瑰树碱乳酸盐或盐酸盐，有如下结果：

腹腔给予椭圆玫瑰树碱乳酸盐，4h 时血和肝脏中药物浓度分别为 4.6μg·mL^{-1}和 529μg·g^{-1}；24h 时分别为 3.0μg·mL^{-1}和 733μg·g^{-1}。腹腔给予椭圆玫瑰树碱盐酸盐，4h 时血和肝脏中药物浓度分别为 5.8μg·mL^{-1}和 550μg·g^{-1}；24h 时分别为 3.6μg·mL^{-1}和 480μg·g^{-1}。

灌胃给予椭圆玫瑰树碱乳酸盐，4h 时血和肝脏中药物浓度分别为 3.4μg·mL^{-1}和143μg·g^{-1}；24h 时分别为 2.8μg·mL^{-1}和 56μg·g^{-1}。灌胃给予椭圆玫瑰树碱盐酸盐，4h 时血和肝脏中药物浓度分别为 3.2μg·mL^{-1}和 57μg·g^{-1}；24h 时分别为 0.2μg·mL^{-1}和 440μg·g^{-1}。

皮下给予椭圆玫瑰树碱乳酸盐，4h 时血和肝脏中药物浓度分别为 3.7μg·mL^{-1}和 11μg·g^{-1}；24h 时分别为 2.5μg·mL^{-1}和 0.7μg·g^{-1}。皮下给予椭圆玫瑰树碱盐酸盐，4h 时血和肝脏中药物浓度分别为 2.8μg·mL^{-1}和 11μg·g^{-1}；24h 时分别为 0.0μg·mL^{-1}和 0.4μg·g^{-1}。

腹腔注射吸收率最高，其次为灌胃给药。

2. 分布[8]

椭圆玫瑰树碱在小鼠体内分布广泛。按 250mg·kg^{-1}剂量给小鼠腹腔注射椭圆玫瑰树碱乳酸盐，肝、脾、肾和血液中药物浓度在给药后 4h 达最高，此时心和脑中浓度比较恒定而量少，脑中略高于心。然后逐渐衰减，但给药后 4 天仍能检测到其在组织中的存在。灌胃给药亦是肝脏中给药后 4h 达最高，但肾推迟到给药后 5h 达最高，脾推迟到给药后 6h 达最高。给药后 24h 在肾已检测不到药物存在。给药后 24h 和 48h 胃中仍残存药物，分别为给予剂量的 28%和 13%。

2. 代谢

给小鼠灌胃椭圆玫瑰树碱，在血液中检出代谢产物 9－羟基椭圆玫瑰树碱（9－hydroxyellipticine)[9]；给予大鼠椭圆玫瑰树碱，在胆汁中鉴定出两个代谢产物，为 9－羟基椭圆玫瑰树碱硫酸酯和 9－羟基椭圆玫瑰树碱葡萄糖醛酸苷[10]。人口服椭圆玫瑰树碱，在血液

和血浆中也检出了代谢产物 9 – 羟基椭圆玫瑰树碱[9]。

3. 排泄

椭圆玫瑰树碱在小鼠的主要排泄途径是粪便，仅有微量从尿液排出[8]。其代谢产物 9 – 羟基椭圆玫瑰树碱硫酸酯和 9 – 羟基椭圆玫瑰树碱葡萄糖醛酸苷可自胆汁中排泄[10]。

4. 药代动力学

给小鼠灌胃椭圆玫瑰树碱，在血中呈双相衰减，终末半衰期为 52min[9]。

5. 毒性和/或不良反应

毒性是剂量依赖性的，会引起口腔干燥、体重减轻，一些病人出现血淋巴和肾中毒现象[11]。

【生物活性】

1. 细胞毒作用

本品有细胞毒作用，属周期非特异性药物。在动物实验中发现有迅速和严重的溶血作用[12~15]。

2. 抗癌作用

按 2.5mg·kg^{-1}/10days 剂量给大鼠腹腔注射，有保护肝脏、对抗 BT6［*N*，*N* – dimethyl – p – （6 – benzothiazolylazo）aniline］（喂食剂量 150mg·kg^{-1}）的致癌作用。在 4 个月的实验期间，单独给予 BT6，可显著降低肝精氨酸酶和 Cyt P_{450}的活性。当同时添加椭圆玫瑰碱后，Cyt P_{450}的浓度比对照组（不给药组）高 2 倍，而精氨酸酶的浓度在最初的 3 个月降低，随后升高，在 4 个月的实验结束时是对照组的 85%[16]。

本品有广泛的抗瘤谱，对淋巴细胞白血病 L1210 和 P388、艾氏腹水癌、大鼠肝癌、肉瘤 180 等多种肿瘤细胞的生长皆有抑制作用[12~15]。对 HL – 60 和 HeLa 肿瘤细胞生长均有抑制作用，IC_{50}分别为（0.66 ± 0.02）μM 和（0.29 ± 0.02）μM（阿霉素分别为（0.0034 ± 0.0003）μM 和（0.033 ± 0.005）μM）[17]。

直接作用于拓扑异构酶Ⅱ，在无 DNA 的情况下能形成稳定的复合物。能够促进拓扑异构酶Ⅱ介导的 DNA 断裂。但几乎不抑制拓扑异构酶Ⅱ重新连接断裂 DNA，表明可能通过增加断裂速率来增强 DNA 的断裂[18]。

【分析方法】

发相 HPLC 法分析血液和血浆中的椭圆玫瑰树碱及其代谢产物 9 – 羟基椭圆玫瑰树碱[9]，氧化还原比色法分析 9 – 羟基椭圆玫瑰树碱[19]。

【化学结构谱学数据】

椭圆玫瑰树碱： 嫩黄色针状结晶（EtOAc），mp 311 ~ 315℃（dec.）。UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：227 – 334（肩峰，4.32），238（4.36），245（肩峰，4.31），276（4.74），287（4.90），295（4.88），318 ~ 322（肩峰，3.52），333（3.71），343 ~ 347（肩峰，3.47），384（3.61），401（3.58）；UV$\lambda_{max}^{HCl-EtOH}$nm：241，249，271（肩峰），307[20]。

椭圆玫瑰树碱： 橙色结晶（EtOAc），mp 315 ~ 317℃；HR – MS：*m/z* 246.1131（计算值 $C_{17}H_{14}N_2$，246.1157）。^{1}H – NMR（400 MHz，CD_3OD）δ：2.79（3H，s），3.25（3H，s），7.26（1H，ddd，*J* = 1.5，6.9，8.3 Hz），7.45 ~ 7.56（2H，m），7.96（1H，dd，*J* = 1.6 Hz），8.32（1H，d，*J* = 6.0 Hz），8.35（1H，d，*J* = 7.8 Hz），9.57（1H，s）[21]；^{1}H – NMR（DMSO – d_6）

δ: 2.80 (3H, s, 13-H), 3.27 (3H, s, 12-H), 7.22-7.33 (1H, m, arom.-H), 7.49~7.61 (2H, m, arom.-H), 7.92 (1H, d, J=6.0 Hz, H-4), 8.39 (1H, d, J=8.0 Hz, H-10), 8.43 (1H, d, J=6.0 Hz, H-3), 9.69 (1H, s, H-1), 11.25 (1H, s, N-H)[22]; ^{13}C-NMR (15.08 MHz, DMSO-d_6) δ: 152.9 (C-1), 140.9 (C-3), 115.8 (C-4), 132.3 (C-4a), 107.9 (C-5), 140.4 (C-5a), 142.6 (C-6a), 110.5 (C-7), 127.0 (C-8), 119.1 (C-9), 123.6 (C-10), 123.3 (C-10a), 121.9 (C-10b), 123.0 (C-11), 14.2 (C-12), 11.8 (C-13)[23]。

【附记】

临床用作抗肿瘤，口服比注射效果好。

参 考 文 献

1. Sainbury M, Webb B. Extraction of the Ochrosiinae. Ⅱ. Minor alkaloids of *Bleekeria vitiensis*. *Phytochemistry*, 1972, 11 (7): 2337~2339
2. Kilminster KN, Sainsbury M, Webb B. Extraction of the Ochrosiinae. I. Alkaloids and terpenoids of *Bleekeria vitiensis*. *Phytochemistry*, 1972, 11 (1): 389~392
3. Gruneton J, Cave A. Plants of new caledonia. VI. Alkaloids of *Ochrosia balansae*. *Phytochemistry*, 1972, 11 (2): 846~847
4. Bruneton J, Cave A. Plants of new caledonia. Ⅷ. Alkaloids of the leaves of *Ochrosia balansae* (Apocynaceae). *Ann. Pharm. Fr.*, 1972, 30 (9): 629~636
5. Bruneton J, Cave A. New caledonia plants. XVI. Alkaloids of *Ochrosia confusa*. *Phytochemistry*, 1972, 11 (8): 2618~2620
6. Woodward RB, Iacobucci GA, Hochstein IA. The Synthesis of ellipticine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81 (16): 4434~4435
7. Bruneton J, Sevenet T, Cave A. Plants of new caledonia. XVII. Alkaloids of *Ochrosia vieillardii* bark. *Phytochemistry*, 1972, 11 (10): 3073~3075
8. Hardesty CT, Chaney NA, Mead JA. The effect of route af administration on the distribution of ellipticine in mice. *Cancer Res.*, 1972, 32 (9): 1884~1889
9. Bykadi G, Flora KP, Cradock JC, *et al*. Determination of ellipticine in biological samples by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 1982, 231 (1): 137~144
10. Branfman AR, Bruni RJ, Reinhold VN, *et al*. Characterization of the metabolites of ellipticine in rat bile. *Drug Metab. Dispos.*, 1978 6 (5): 542~548
11. 李玉艳，李志裕，王华，等. 拓扑异构酶与抗癌药. 药学进展，1996, 20 (3): 138~142
12. Cordell GA, Farnsworth NR. Experimental antitumor agents from plants. *J. Nat. Prod.*, 1977, 40 (1): 1~44
13. Mathe G, Hayat M, chenu E, *et al*. Effect on L1210 liukemia, on antibody forming cells, and on macrophage cytotoxicity of ellipticine and 3 derivatives. *Chemother.*, *Proc. Int. Congr. Chemothr*. 9th 1975. Ed. By Hellmann K, Connors TA. New York, NY: Plenum, 1976, 8: 229~235
14. Paoletti C, Cros S, Xuong ND, *et al*. Comparative cytotoxic and antitumoral effects of ellip- ticine derivatives on mouse L1210 leukemia. *Chem. - Biol. Interact.*, 1979, 25 (1): 45~58
15. Speedie MK, Fique DV, Blomster RN. Radiometric prescreen for antitumor activity with a *Saccharomyces cerevisiae* mutant strain. *Antimicrob. Agents Chromther.*, 1980, 18 (1): 171~175
16. Truhaut R, Phuoc HD, Thang DC, *et al*. Inhibitor effect of ellipticine (5, 11-dimethyl-6H- pyrido [4, 3

– b] carbaole) on the cancerization of the rat liver inducing by BT6: its incidence on the leaves of cytochrome P_{450} and on arginase activity. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. D.*, 1976, 282 (12): 1219 ~ 1224
17. Dalla Via L, Gia O, Marciani Magno S, *et al*. Dialkylaminoalkylindolonaphthyridines as potential antitumour agents: synthesis, cytotoxicity and DNA binding properties. *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, 37 (6): 475 ~ 486
18. Froelich – Ammon SJ, Patchan MW, Osheroff N, *et al*. Topoisomerase Ⅱ binds to ellipticine in the absence or presence of DNA. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270 (25): 14998 ~ 15004
19. Formisyn P, Pautet F, Tran Minh C, *et al*. Determination of 9 – hydroxyellipticine by redox colorimetry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1992, 10 (6): 427 ~ 436
20. Yamaguchi K. *Spectral Data of Natural Products*. Vol. I, New York: Elsevier Pub. Co., 1970: 635
21. Ishikura M, Hino A, Yaginuma T, *et al*. A Novel entry to pyrido [4, 3 – b] carbazoles: an efficient synthesis of ellipticine. *Tetrahedron*, 2000, 56 (2): 193 ~ 207
22. Miki Y, Tada Y, Yanase N, *et al*. Reaction of indole – 2, 3 – dicarboxylic anhydride with (3 – bromo – 4 – pyridyl) triisopropoxytitanium: synthesis of ellipticine. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37 (43): 7753 ~ 7754
23. Ahond A, Poupat C, Potier P. Étude par RM ^{13}C d'alcaloides à squelette acridinone 9 (10H) et pyrido (3, 4b) carbazole (6H). *Tetrahedron*, 1978, 34 (15): 2385 ~ 2388

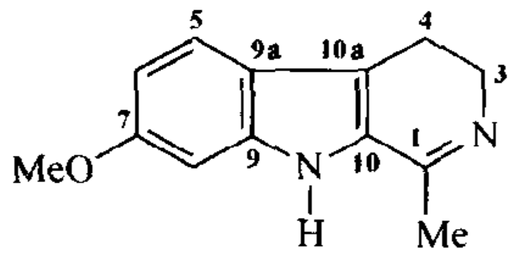
骆驼蓬碱

【化学名】3, 4 – Dihydro – 7 – methoxy – 1 – methyl – β – carboline

【英文名】Harmaline

【异名】4, 9 – Dihydro – 7 – methoxy – 1 – methyl – 3H – pyrido [3, 4 – b] – indole, Dihydroharmine, Harmidine, 哈马灵, 哈梅灵

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{13}H_{14}N_2O$, 214

【来源】

1. 阿根廷槌果木 *Banisteriopsis argentea* C. B. Robinson 的叶[1]
2. 酩酊槌果木 *B. inebrians* Morton 的茎[1]
3. 卡披槌果木 *B. caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton[2, 3]
4. 块茎酢浆草 *Oxalis tuberosa* L. 的根[4]
5. 鸡蛋果 *Passiflora edulis* Sims 的果实[1]
6. 粉色西番莲 *Passiflora incarnata* L.[2]
7. 骆驼蓬 *Peganum harmala* L. 的根、地上部分、种子[1]
8. 骆驼蒿 *Peganum nigellastrum* Bunge 的种子[5]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给予大鼠 [^{3}H] – 骆驼蓬碱，给药后 30min 小肠上部和肠壁放射活性高，2h 即已穿过小肠，但此时结肠放射活性很低。骆驼蓬碱可穿过大鼠血脑屏障，直接作用于中枢神经[6]。

2. 分布

整体实验[7]证明，按剂量 40mg·kg^{-1} (7.6 mc·kg^{-1}) 给大鼠皮下注射 [^{3}H] – 骆驼蓬碱后 30min，小肠、肝、肾上腺、肾脏和肺放射活性最高；脑、肌肉和脾次之，心、卵巢、大肠、血液和血浆较低，唾液腺、胸腺、骨髓和视网膜等都有放射活性存在。给药后 2h，除肝、肾和小肠外，其他组织的放射活性降低约 50%。给药后 30min，在脑中即有放射活性，1h 达到峰值，为给予剂量的 1.4%，其中原形药物占 75%。给药后 2h，血液中的放射活性主要聚集在血浆中。体外实验证明，骆驼蓬碱处理后 30min，其与人和大鼠血清的结合率分别为 40.6%和 38%。

皮下注射 [^{3}H] – 骆驼蓬碱后 24h 和 48h，除肾、肝和小肠外，其他组织的放射活性趋于稳定，提示其分布主要在给药后 24h 内。

3. 代谢

骆驼蓬碱在大鼠体内代谢可产生 4 种代谢产物，分别鉴定为骆驼蓬酚、哈尔酚及其它们的葡萄糖醛酸结合物、硫酸结合物，如图 5 – 20 所示。由于没有检测出哈尔明碱，推断哈尔酚是骆驼蓬酚的代谢产物[7]。

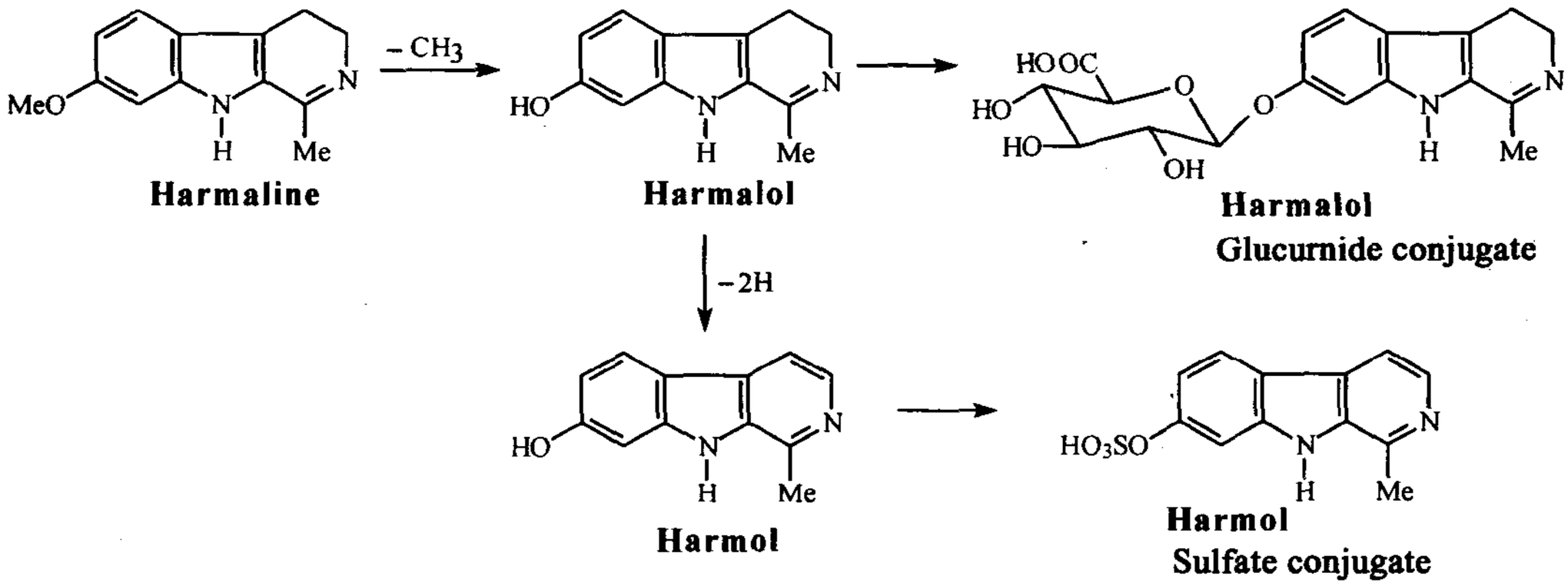


图 5 – 20　骆驼蓬碱在大鼠体内的代谢

体外实验[8]证明：细胞色素 P_{450}（CYP）1A1（相对活性：18.5）、1A2（20）和 2D6（100）催化骆驼蓬碱 *O* – 脱甲基化作用，CYP1A1（98.5）、CYP1A2（35）、CYP2C9（16）、CYP2C19（30）和 CYP2D6（115）催化哈尔明碱 *O* – 脱甲基化作用。重组 CYP 或人肝微粒体（HLMs）芳构化酶（CYP19）、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 和 CYP3A4 不能使骆驼蓬碱脱氢芳构化为哈尔明碱。每种异构酶和 HLMs 介导的骆驼蓬碱 *O* – 脱甲基化作用的动力学参数 K_{cat}·min^{-1}和 K_m Awake M 分别为，骆驼蓬碱：CYP1A1 为 10.8 和 11.8；CYP1A2 为 12.3 和 13.3；CYP2C9 为 5.3 和 175；CYP2C19 为 10.3 和 160；CYP2D6 为 39.9 和 1.4。哈尔明碱：CYP1A1 为 45.2 和 52.2；CYP1A2 为 9.2 和 14.7；CYP2C9 为 11.9 和 117；CYP2C19 为 21.4 和 121；CYP2D6 为 29.7 和 7.4。应用单克隆抗体研究证明 HLMs 的 *O* – 脱甲基化作

用实验表明 CYP1A2 和 CYP2D6 是催化骆驼蓬碱和哈尔明碱的主要异构酶，催化骆驼蓬碱效率分别为 20% 和 50%；催化哈尔明碱效率分别为 20% 和 30%，CYP2D6 效果最好。CYP2D6 转基因小鼠能增加骆驼蓬碱和哈尔明碱的 *O* - 脱甲基化作用。这个发现对于解释骆驼蓬碱和哈尔明碱的药理学和毒理学作用是非常有帮助的。

受试者服用含有骆驼蓬碱、哈尔明碱、四氢哈尔明碱和 *N*，*N* - 二甲基色胺的制剂或茶后，在血浆中可检出这四种生物碱。*N*，*N* - 二甲基色胺的平均 t_{max} = （107.5 ± 32.5）min，它的药代动力学参数与哈尔明碱的相关，四氢哈尔明碱的药代动力学行为与哈尔明碱的存在有依赖性[9]。骆驼蓬碱、哈尔明碱、四氢哈尔明碱和最高血浆浓度可分别达 9.4ng·mL^{-1}、222.3ng·mL^{-1}和 134.5 ng·mL^{-1}[10]。

4. 排泄[7]

按剂量 40mg·kg^{-1}（7.6 mc/kg）给大鼠皮下注射［^{3}H］- 骆驼蓬碱后 96h，尿液和粪便累计排泄量分别为给予剂量的 62% 和 11.5%。尿液中的排泄物有六种，分别鉴定为哈尔酚醇葡萄糖醛酸共价结合物、哈尔酚硫酸共价结合物、骆驼蓬酚、哈尔酚和骆驼蓬碱以及一种未鉴定的硫酸共价结合物。给药后 8h 的尿液中，75% 是骆驼蓬碱的代谢产物，此后代谢物一直在增加。给药后 24h 的尿液中，约 92% 是骆驼蓬碱的代谢产物，原形药物仅约 7%。肾脏是骆驼蓬碱及其代谢产物的主要排泄途径。

5. 毒性和/或不良反应

骆驼蓬碱能诱导大鼠震颤[11]，2 - 去氧 - D - 葡萄糖[12]和巴氯酚（baclofen）[13]能够减弱这种毒性作用，但咖啡因能够增强震颤强度和持续时间[14]。抗癫痫药地佐环平（dizocilpine）可拮抗骆驼蓬碱诱导的家兔震颤和学习功能减弱[15]。

大剂量骆驼蓬碱引起视觉模糊、共济失调、激动和谵妄，导致瘫痪[16]。引起大鼠间歇学习和间歇记忆缺乏的毒性呈现剂量依赖关系[17]。

在急性毒性试验中，骆驼蓬水提取物灌胃给予大鼠的 LD_{50}为（2.70 ± 0.05）g·kg^{-1}。在慢性毒性试验中，按 1、1.35、2g·kg^{-1}剂量每周给大鼠灌胃六次、计三个月，转氨酶升高；但葡萄糖和肌酐水平没有明显变化，毛不乱。病理组织所见：2 g·kg^{-1}剂量组肝脏变坏，中枢神经系统海绵状。但 1 g·kg^{-1}剂量组没有改变[16]。

用鼠伤寒沙门菌 TA98、TA97、TA100 和 TA102 微粒体和 SOS 染色试验（大肠杆菌 *Escherichia coli* PQ37）探讨了哈尔满、哈尔明碱、哈尔酚、骆驼蓬碱、骆驼蓬酚的基因毒、致突变和细胞毒作用。芳香性咔啉类哈尔满和哈尔酚对鼠伤寒沙门氏菌 TA97 的 S9 存在时无基因毒作用，哈尔明碱仅在鼠伤寒沙门菌 TA98 和 TA97 的 S9 存在时有致突变作用。在 SOS 染色试验中，仅在 S9 缺乏时哈尔满诱导 SOS 功能。二氢咔啉类骆驼蓬碱和骆驼蓬酚对所用微生物无基因毒作用，哈尔满和哈尔明碱的微核试验阴性[18]。

【生物活性】

1. 对脑和神经系统的作用

骆驼蓬碱和哈尔明碱能刺激多巴胺释放[3]，前者能通过维持巯基氧化还原还原酶的活性、抑制巯基氧化和抑制多巴胺氧化产物的形成来保护脑腺粒体免受多巴胺氧化所致毒性[19]。骆驼蓬酚也有这种保护作用[20]。骆驼蓬碱和骆驼蓬酚对 MPTP 所致小鼠神经毒和多巴胺造成的脑线粒体、PC_{12}细胞损伤的保护作用可能是通过捕捉活性氧自由基、抑制

MAO 和巯基氧化而实现的[21]。给受试者单次口服含有骆驼蓬碱、哈尔明碱和四氢哈尔明碱的制剂，它们与 MAO 结合，特别是哈尔明碱作用于胃肠和肝 MAO[22]，动物实验也证明骆驼蓬碱抑制胃肠 MAO 活性[23]。骆驼蓬碱是 MAO－A 的可逆性和特异性抑制剂[24, 25]。骆驼蓬碱、哈尔明碱、2－甲基哈尔明盐（2－methylharminium）和 2，9－二甲基哈尔明盐（2，9－dimethylharminium）选择性抑制 MAO－A 的 K_i 值分别为 48、5、69 和 15 nM，1－甲基和 7－甲氧基取代活性增强[26]。

卡拔槭果木提取物和骆驼蓬碱浓度依赖性抑制 MAO－A，IC_{50}分别为 1.24μg·mL^{-1}和 4.54 nM，但对 MAO－B 稍有抑制活性。其提取物、骆驼蓬碱和哈尔明碱分别在 2.5μg·mL^{-1}、6 μM 和 200μM 浓度可刺激大鼠纹状体切片释放多巴胺[3]。

骆驼蓬碱（0.075，0.15、0.35mg·kg^{-1}）、哈尔明碱（0.15，0.35、0.75mg·kg^{-1}）能强力提高 L－DOPA（250mg·kg^{-1}）诱导的小鼠刻板症。但是，6－甲氧基哈尔明烷（6－methoxy－harmalan）、6－甲氧基哈尔满（6－methoxy－harman）和哈尔满的作用非常低，仅在非常高的剂量（3mg·kg^{-1}）有效。6－甲氧基四氢－β－咔啉（6－methoxy－tetrahydro－β－carbolin）仅在 3mg·kg^{-1}剂量有较弱的作用，四氢－β－咔啉（tetrahydro－β－carbolin）尽管剂量达到 3mg·kg^{-1}也无效。Ca^{2+} 通道阻碍剂尼莫地平（2.5mg·kg^{-1}）对骆驼蓬碱（0.15mg·kg^{-1}）增强的 L－DOPA 诱导的小鼠刻板症稍有拮抗作用[27]。

骆驼蓬碱可诱导鼠性橄榄状小脑核 γ－氨基丁酸受体亚单位 mRNA 表达[28]，此与其对神经系统的作用有关。

2．对平滑肌的作用

骆驼蓬碱、哈尔明碱和哈尔满对卡巴胆碱、组胺和 KCl 诱导的豚鼠离体气管标本收缩有松弛作用，哈尔明碱作用最强。其活性与作用于 β－肾上腺素受体有关，竞争性拮抗毒蕈碱受体。它们的受体结合常数分别为：肺毒蕈碱受体 $K_i = 11 \sim 13$ μM、组胺 H_1 受体 $K_i = 27 \sim 107$ μM 和 β_2－肾上腺素受体 $K_i = 20 \sim 51$ μM[29]。对去甲肾上腺素或 KCl 诱导的大鼠离体胸主动脉标本收缩的松弛作用，哈尔明碱 ＞ 骆驼蓬碱 ＞ 骆驼蓬酚。其作用为非竞争性的，它们对心的 α－肾上腺素受体表现为类似的亲和性，$K_i = 31 \sim 36$μM。骆驼蓬碱和哈尔明碱对血管平滑肌的松弛作用依赖于内皮细胞，而骆驼蓬酚的作用则不依赖于内皮细胞。骆驼蓬碱和哈尔明碱作用于内皮细胞而释放 NO；Ca^{2+} 通道的变化也是其松弛血管平滑肌的机制之一[30]。

骆驼蓬碱抑制胞外位点 Na^+ 依赖的 L－谷氨酸的摄取，它是细胞膜 Na^+/K^+－ATPase 抑制剂[31]，也是 Mg^{2+}－ATPase[32]，它对 Na^+ 转移位点非特异性竞争，是其作用于 ATPase 的结果[33]。骆驼蓬碱诱导 Na^+ 穿过的新位点。

骆驼蓬碱也抑制豚鼠肠摄取苯丙氨酸[34]。

3．降体温作用

骆驼蓬总生物碱和骆驼蓬碱及哈尔明碱对大鼠具有降低体温的作用，其机制主要是通过 5－HT_{1A}受体的内源性 5－HT 刺激作用[35]。

4．免疫调节作用

骆驼蓬碱在体外对 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的功能具有抑制作用，且呈剂量效应。但对巨噬细胞功能无抑制作用[36]。

骆驼蓬碱和哈尔明碱能与小牛胸腺 DNA 结合，且哈尔明碱的结合活性比骆驼蓬碱更强[37]。

5. 抗氧化活性

骆驼蓬生物碱对大鼠肝脏脂质过氧化具有抑制作用[38]。随着母核羟基被甲氧基取代，抗氧化活性降低 3 ~ 15 倍；吡啶环氢化，活性增强。在酶性 Fe^{3+} – ADP/NADPH 系统，骆驼蓬酚、骆驼蓬碱、哈尔酚、哈尔明碱和哈尔满对大鼠肝脏脂质过氧化抑制作用的 IC_{50}（μM）分别为 3.2、10.4、213、> 600 和 11.7，骆驼蓬酚 > 骆驼蓬碱 ≥ 哈尔满 > 哈尔酚 > 哈尔明碱；在非酶性 Fe^{3+} – ADP/DFH（二羟基富马酸盐，dihydroxyfumarate）系统，骆驼蓬酚、骆驼蓬碱、哈尔酚、哈尔明碱和哈尔满对大鼠肝脏脂质过氧化抑制作用的 IC_{50}（μM）分别为 1.7、23.9、38、> 600 和 145，骆驼蓬酚 > 骆驼蓬碱 > 哈尔酚 > 哈尔满 > 哈尔明碱。这种构 – 效关系研究对于指导 β – 咔啉类抗氧化剂结构优化有实际意义。骆驼蓬碱、哈尔明碱、骆驼蓬酚、哈尔酚、哈尔满的结构如图 5 – 21 所示。

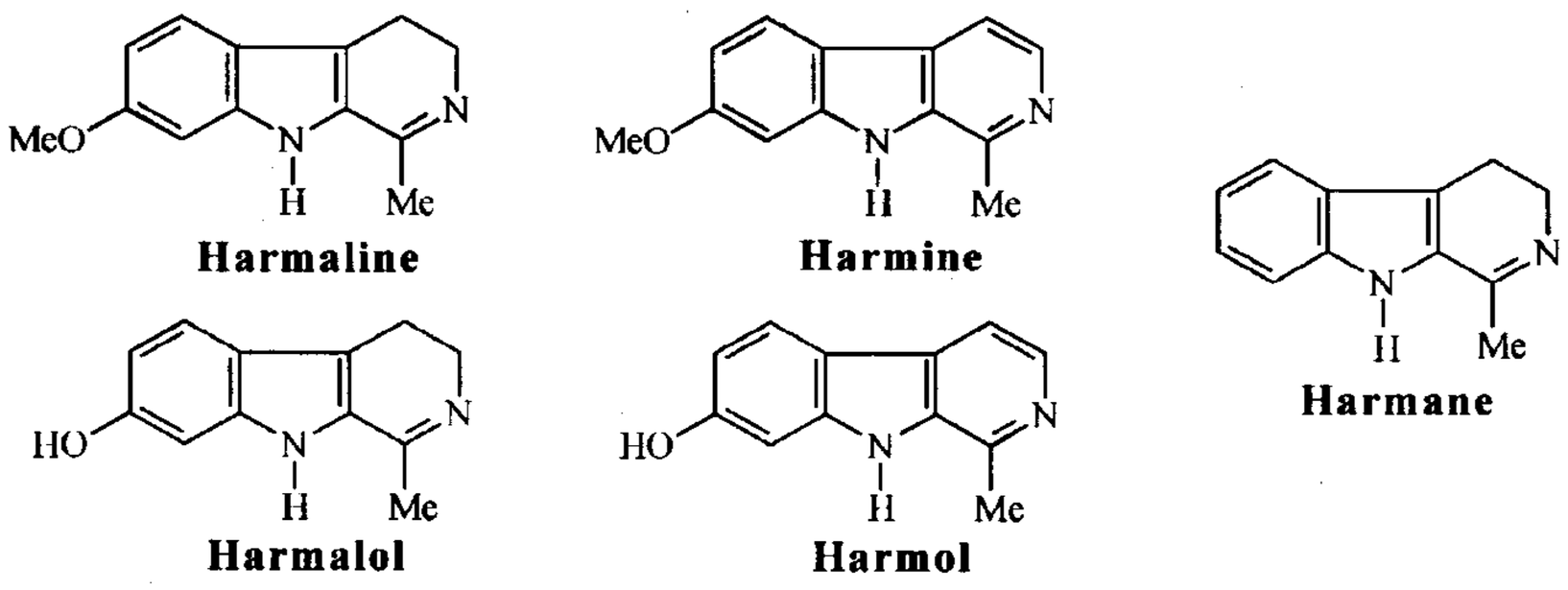


图 5 – 21 骆驼蓬碱、哈尔明碱、骆驼蓬酚、哈尔酚和哈尔满的结构

6. 抗肿瘤活性

骆驼蓬种子提取物对癌性细胞系具有细胞毒活性。所含主要成分骆驼蓬碱和哈尔明碱及次要成分哈尔满对人胎盘 DNA 拓扑异构酶Ⅰ具有抑制活性，其强度顺序为哈尔明碱 > 哈尔满 > 骆驼蓬碱 > 种子提取物，活性最强的哈尔明碱的 IC_{50}值为（13.5 ± 1.7）$\mu g \cdot mL^{-1}$[39]。

【分析方法】

分析生物样品中人血浆中的哈尔明碱、骆驼蓬碱、四氢哈尔明碱和代谢产物哈尔酚、骆驼蓬酚[40]

仪器：Waters 高效液相色谱仪，515 和 510 泵，可变波长荧光 474 检测器。

色谱柱：Kromasil 100 C_{18}柱（150mm × 4mm I.D.，5 μm）；

流动相：分离哈尔明碱、骆驼蓬碱和四氢哈尔明碱。溶剂 A_1：50 mM 醋酸铵缓冲液（pH 8.0）和乙腈 – 甲醇（20:30，v/v）的混合液，体积比为 63:37；溶剂 B_1：乙腈 – 甲醇 =20 : 30（v/v）。梯度洗脱，溶剂 $A_1$100%，流速 0.8mL · min^{-1}，6.5min；然后溶剂 A_1 68.3%，溶剂 B_1 31.7%；流速 1.2mL · min^{-1}，2min。维持 7.5min 后返回到最初条件。荧光检测波长：λ_{ex} = 260nm 和 λ_{em} = 370nm，检测四氢哈尔明碱、哈尔明碱和育亨宾（yohim-

bine，内标）；λ_{ex} = 340nm 和 λ_{em} = 495 nm，检测骆驼蓬碱。

分离哈尔酚和骆驼蓬酚。溶剂 A_2：50 mM 醋酸铵缓冲液（pH 6.3）和乙腈 - 甲醇（20:30，v/v）的混合液，体积比为 73:27；溶剂 B_2：乙腈 - 甲醇 = 20:30（v/v）。梯度洗脱，溶剂 A_2 100%，流速 0.8mL·min^{-1}，4.5min；然后溶剂 A_2 72%，溶剂 B_2 78%；流速 1.0mL·min^{-1}，1.5min。维持 9.0min 后返回到最初条件。荧光检测波长：λ_{ex} = 340 nm 和 λ_{em} = 495 nm，检测哈马酚和哈马酚醇；λ_{ex} = 260nm 和 λ_{em} = 370nm，检测普萘洛尔（propranolol，内标）。

工作曲线的绘制：分别精密称取适量四氢哈尔明碱和哈尔明碱用甲醇制成 1mg·mL^{-1} 的储备液，精密吸取储备液制成 100.0、10.0、1.0、0.1μg·mL^{-1}浓度梯度。同法制备骆驼蓬碱储备液（1mg·mL^{-1}），配成 0.01μg·mL^{-1}浓度标准液。育亨宾甲醇储备液（1mg·mL^{-1}）用甲醇稀释成 10μg·mL^{-1}，再用生理盐水稀释成 100 ng·mL^{-1}，加入到样品中。

同法由哈尔酚和骆驼蓬酚储备液（1mg·mL^{-1}）制成其相应的 10.0、1.0、0.1μg·mL^{-1} 浓度梯度。普萘洛尔甲醇储备液（10mg·mL^{-1}）用甲醇稀释成 1mg·mL^{-1}，再用生理盐水稀释成 50ng·mL^{-1}，加入到样品中。

用空白血浆制备标准曲线，终浓度分别为：哈尔明碱，0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、25.0、50.0 ng·mL^{-1}；骆驼蓬碱，0.3、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、25.0 ng·mL^{-1}；四氢哈尔明碱，1.0、1.5、3.0、10.0、25.0、50.0、100.0 ng·mL^{-1}；哈尔酚，0.3、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、25.0、50.0 ng·mL^{-1}；骆驼蓬酚，0.3、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、25.0、50.0 ng·mL^{-1}。根据对照品与内标物质峰面积比值绘制工作曲线。

上述条件下的平均保留时间分别为：四氢哈尔明碱，5.42min；骆驼蓬碱，6.95min；哈尔明碱，11.77min；育亨宾，13.00min；骆驼蓬酚，3.87min；哈尔酚，6.02min；普萘洛尔，14.07min。CV = 5%。

回收率分别为：哈尔明碱（2 ng·mL^{-1}），102.1% ± 6.8%；骆驼蓬碱（1ng·mL^{-1}），91.5% ± 1.6%；四氢哈尔明碱（3ng·mL^{-1}），87.4% ± 2.9%；育亨宾，90.6% ± 3.7%；哈尔酚（0.5 ng·mL^{-1}），89.8% ± 4.4%；骆驼蓬酚（0.5ng·mL^{-1}），91.9% ± 6.3%；普萘洛尔，91.2% ± 5.7%。

线性范围分别为：哈尔明碱，0.5 ~ 50ng·mL^{-1}；骆驼蓬碱，0.3 ~ 25 ng·mL^{-1}；四氢哈尔明碱，1 ~ 100 ng·mL^{-1}；哈尔酚，0.3 ~ 50ng·mL^{-1}；骆驼蓬酚，0.3 ~ 50 ng·mL^{-1}。

回归方程分别为：哈尔明碱，$y = 0.1620x + 0.0018$，$r^2 = 0.9912$；骆驼蓬碱，$y = 0.1071x + 0.0019$，$r^2 = 0.9915$；四氢哈尔明碱，$y = 0.0091\ x - 0.0019$，$r^2 = 0.9943$；哈尔酚，$y = 0.0265\ x - 0.0017$，$r^2 = 0.9962$；骆驼蓬酚，$y = 0.0519x - 0.0011$，$r^2 = 0.9962$。

检测限分别为：哈尔明碱，0.5 ng·mL^{-1}；骆驼蓬碱，0.3 ng·mL^{-1}；四氢哈尔明碱，1.0 ng·mL^{-1}；哈尔酚，0.3 ng·mL^{-1}；骆驼蓬酚，0.3 ng·mL^{-1}。

【化学结构光谱数据】

骆驼蓬碱：斜方双锥棱片状结晶（MeOH），正交八面体菱晶（EtOH），mp 229 ~ 231℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3100，3000，2960，2820，1630，1560，1540，1440，1370，1300，1270，1200，1160，1130，1030，900，830，810；UVλ_{max}^{MeOH} nm（log ε）：218（4.27），260（3.90），376（4.02）；EI - MS：m/z 214 $[M]^+$。^{1}H - NMR（90MHz，DMSO - d_6）δ：2.08（3H，s，Me -

1), 3.80 (3H, s, OMe), 11.1 (1H, *N* - H)[41]; ^{13}C - NMR (22.6 MHz, DMSO - d_6) δ: 156.7 (C - 1), 47.5 (C - 3), 19.1 (C - 4), 119.4 (C - 5), 110.2 (C - 6), 157.1 (C - 7), 94.6 (C - 8), 137.5 (C - 9), 120.3 (C - 9a), 128.4 (C - 10), 125.3 (C - 10a), 21.9 (Me), 55.0 (OMe)[41]; ^{13}C - NMR (22.63 MHz, DMSO - d_6) δ: 162.1 (C - 1), 41.6 (C - 3), 17.3 (C - 4), 121.7 (C - 5), 109.3 (C - 6), 157.7 (C - 7), 90.7 (C - 8), 136.8 (C - 9), 126.6 (C - 9a), 126.6 (C - 10), 114.4 (C - 10a), 19.1 (Me), 54.6 (OMe)[42]。

【临床与实用价值】

可试用于治疗老年性痴呆（A. D.）[16]、帕金森综合征[3]。在巴西用于治疗眼直肌[9]，在伊朗用于治疗肿瘤[39]。以及气喘、黄疸和腰痛。

参 考 文 献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：542
2. Cordell GA, Saxton JE, Shamma M *et al*. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall Ltd, 1989：487
3. Schwarz MJ, Houghton PJ, *et al*. Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to parkinsonism. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2003, 75 (3)：627 ~ 633
4. Bais HP, Park SW, Stermitz FR, *et al*. Exudation of fluorescent beta - carbolines from *Oxalis tuberosa* L. roots. *Phytochemistry*, 2002, 61 (5)：539 ~ 543
5. Xie J, Zhu L, Xu X. Affinitive separation and on - line identification of antitumor components from Peganum nigellastrum by coupling a chromatographic column of target analogue imprinted polymer with mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 2002, 74 (10)：2352 ~ 2360
6. Herath W, Mikell JR, Ferreira D, *et al*. Microbial metabolites of harman alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.*, 2003, 51 (6)：646 ~ 648
7. Ho BT, Estevez V, Fritchie GE, *et al*. Metabolism of harmaline in rat. *Biochem. Pharmacol.*, 1971, 20：1313 ~ 1319
8. Yu AM, Idle JR, Krausz KW, *et al*. Contribution of individual cytochrome P_{450} isozymes to the *O* - demethylation of the psychotropic beta - carboline alkaloids harmaline and harmine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 305 (1)：315 ~ 322
9. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, *et al*. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J. Ethnopharmacol.*, 1999, 65 (3)：243 ~ 256
10. Callaway JC, Raymon LP, Hearn WL, *et al*. Quantitation of N, N - dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *J. Anal. Toxicol.*, 1996, 20 (6)：492 ~ 497
11. Mehta H, Saravanan KS, Mohanakumar KP. Serotonin synthesis inhibition in olivo - cerebellar system attenuates harmaline - induced tremor in Swiss albino mice. *Behav. Brain Res.*, 2003, 145 (1 - 2)：31 ~ 36
12. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N, *et al*. 2 - deoxy - D - glucose attenuates harmaline induced tremors in rats. *Brain Res.*, 2002, 945 (2)：212 ~ 218
13. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N, *et al*. Baclofen attenuates harmaline induced tremors in rats. *Neurosci. Lett.*, 2001, 312 (2)：79 ~ 82
14. Al - Deeb S, Al - Moutaery K, Arshaduddin M, *et al*. Effect of acute caffeine on severity of harmaline induced tremor in rats. *Neurosci. Lett.*, 2002, 325 (3)：216 ~ 218
15. Du W, Harvey JA. Harmaline - induced tremor and impairment of learning are both blocked by dizocilpine in the rabbit. *Brain Res.*, 1997, 745 (1 - 2)：183 ~ 188

16. Lamchouri F, Settaf A, Cherrah Y, *et al*. Experimental toxicity of Peganum harmala seeds. *Ann. Pharm. Fr.*, 2002, 60 (2): 123 ~ 129
17. Meignin C, Hilber P, Caston J. Influence of stimulation of the olivocerebellar pathway by harmaline on spatial learning in the rat. *Brain Res.*, 1999, 824 (2): 277 ~ 283
18. Picada JN, da Silva KV, Erdtmann B, *et al*. Genotoxic effects of structurally related beta - carboline alkaloids. *Mutat. Res.*, 1997, 379 (2): 135 ~ 149
19. Lee CS, Lee CS, Ko HH, *et al*. Effect of R - (-) - deprenyl and harmaline on dopamine - and peroxynitrite - induced membrane permeability transition in brain mitochondria. *Neurochem. Res.*, 2002, 27 (3): 215 ~ 224
20. Kim DH, Jang YY, Han ES, *et al*. Protective effect of harmaline and harmalol against dopamine - and 6 - hydroxydopamine - induced oxidative damage of brain mitochondria and synaptosomes, and viability loss of PC12 cells. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 13 (10): 1861 ~ 1872
21. Lee CS, Han ES, Jang YY, *et al*. Protective effect of harmalol and harmaline on MPTP neurotoxicity in the mouse and dopamine - induced damage of brain mitochondria and PC12 cells. *J. Neurochem.*, 2000, 75 (2): 521 ~ 531
22. Riba J, Valle M, Urbano G, *et al*. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 306 (1): 73 ~ 83
23. Hall TR, Lea RW, Harvey S, *et al*. Biochemistry and physiology of monoamine oxidase (MAO) activity in the ring dove (Streptopelia risoria). Ⅱ. Distribution of MAO in different tissues. *Comp. Biochem. Physiol. C.*, 1985, 82 (2): 423 ~ 426
24. Gerardy J, Dresse A. Comparative effects of dehydropirlindole and other compounds on rat brain monoamine oxidase type A. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 2002, 26 (1): 75 ~ 79
25. Nelson DL, Herbet A, Petillot Y, *et al*. [^{3}H] - Harmaline as a specific ligand of MAO A - I. Properties of the active site of MAO A from rat and bovine brains. *J. Neurochem.*, 1979, 32 (6): 1817 ~ 1827
26. Kim H, Sablin SO, Ramsay RR. Inhibition of monoamine oxidase A by beta - carboline derivatives. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1997, 337 (1): 137 ~ 142
27. Pimpinella G, Palmery M. Interaction of beta - carbolines with central dopaminergic transmission in mice: structure - activity relationships. *Neurosci. Lett.*, 1995, 189 (2): 121 ~ 124
28. Frostholm A, Evans JE, Cummings SL, *et al*. Harmaline - induced changes in gamma aminobutyric acid (A) receptor subunit mRNA expression in murine olivocerebellar nuclei. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2000, 85 (1 - 2): 200 ~ 208
29. Shi CC, Liao JF, Chen CF. Spasmolytic effects of three harmala alkaloids on guinea - pig isolated trachea. *Pharmacol. Toxicol.*, 2001, 89 (5): 259 ~ 264
30. Shi CC, Liao JF, Chen CF. Comparative study on the vasorelaxant effects of three harmala alkaloids in vitro. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2001, 85 (3): 299 ~ 305
31. Lea TJ, Ashley CC. Harmaline distribution in single muscle fibres and the inhibition of sodium efflux. *Biochim. Biophys. Acta*, 1981, 644 (1): 74 ~ 81
32. Samarzija I, Kinne - Saffran E, Baumann K, *et al*. The mechanism of action of harmaline on renal solute transport. *Pflugers Arch.*, 1977, 368 (1 - 2): 83 ~ 88
33. Ehrenfeld J, Garcia - Romeu F. Effect of harmaline on sodium transport in Rana esculenta skin. *Br. J. Pharmacol.*, 1977, 59 (1): 115 ~ 121
34. Sepulveda FV, Robinson JW. New characteristics of harmaline inhibition of intestinal transport systems. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, 1975, 291 (2): 201 ~ 112
35. Abdel - Fattah AF, Matsumoto K, Gammaz HA, *et al*. Hypothermic effect of harmala alkaloid in rats: involvement

of serotonergic mechanism. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1995, 52 (2): 421 ~ 426

36. House RV, Thomas PT, Bhargava HN. Comparison of the hallucinogenic indole alkaloids ibogaine and harmaline for potential immunomodulatory activity. *Pharmacology*, 1995, 51 (1): 56 ~ 65
37. Duportail G, Lami H. Studies of the interaction of the fluorophores harmine and harmaline with calf thymus DNA. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1975, 402 (1): 20 ~ 30
38. Tse SY, Mak IT, Dickens BF. Antioxidative properties of harmane and beta – carboline alkaloids. *Biochem. Pharmacol.*, 1991, 42 (3): 459 ~ 460
39. Sobhani AM, Ebrahimi SA, Mahmoudian M. An *in vitro* evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by *Peganum harmala* L. seeds extract and its beta – carboline alkaloids. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2002, 5 (1): 19 ~ 23
40. Yritia D, Riba J, Ortuno J, *et al*. Dtermination of *N*, *N* – dimethyltryptamine and β – carboline alkaloids in human plasma following oral administration of *Ayahuasca*. *J. Chromatogr. B*, 2002, 779: 271 ~ 281
41. Al – Allaf TAK, Ayoub MT, Rashan LJ. Synthesis and characterization of novel biologically active platinum (Ⅱ) and palladium (Ⅱ) complexes of some β – carboline alkaloids. *J. Inorg. Biochem.*, 1990, 38 (1): 47 ~ 56
42. Coune CA, Angenot LJG, Denoel J. ^{13}C NMR des alcaloides des *Strychnos*: Les derives de L'harmane et de L'usambarensine. *Phytochemistry*, 1980, 19: 2009 ~ 2011

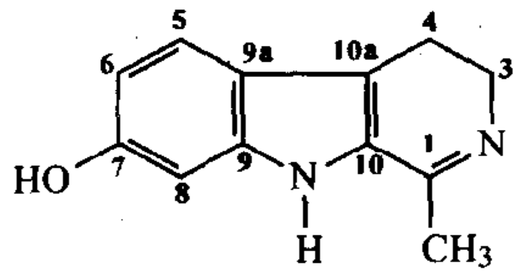
骆驼蓬酚

【化学名】3H – Pyrido [3, 4 –] indol – 7 – ol, 4, 9 – dihydro – 1 – methyl –

【英文名】Harmalol

【异名】去甲骆驼蓬碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{12}H_{12}N_2O$, 200

【来源】

1. 鸡蛋果 *Passiflora edulis* Sims[1]

2. 骆驼蓬 *Peganum harmala* L. 的茎[2]和种子[3, 4]

【ADME/Tox.】

参见骆驼蓬碱。

【生物活性】

1. 对中枢神经系统的作用

本品能引起动物进行性麻痹，并无初期兴奋现象；大剂量能抑制中枢神经系统、呼吸及心脏，导致血压下降而死亡[5]。

2. 对心血管系统的作用

本品对循环系统有轻弱的兴奋作用，使血压下降[6]。给予麻醉犬盐酸哈马酚，能减慢

心率、增加输出压、峰主动脉流量及心肌收缩力[7]。

3. 其他

本品有抗辐射作用[8]。还能抑制蛙膀胱中活性 Na^+ 的转运，但强度比利血平、哈马灵及哈尔满等弱；能抑制蛙肾 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活性[9]，对单胺氧化酶有抑制活性[6]。

【分析方法】

参见“骆驼蓬碱”。

【化学结构谱学数据】

骆驼蓬酚：三水合物为红色针状结晶（水），无水物在212℃分解。$^{13}C - NMR$（22.63 MHz，DMSO - d_6）δ：160.1（C - 1），41.6（C - 3），18.6（C - 4），122.8（C - 5），112.9（C - 6），151.1（C - 7），94.6（C - 8），139.5（C - 9），125.1（C - 10），125.0（C - 9a），114.2（C - 10a），19.1（C_1 - Me）[10]。

参 考 文 献

1. Lutomski J, Malek B, Rybacka L. Pharmacochemical investigation of the raw materials from *Passiflora genus*. 2. Pharmacochemical estimation of juices from the fruits of *Passiflorà edulis* and *Passiflora edulis* forma flavicarpa. *Planta Med.*, 1975, 27 (2): 112 ~ 121
2. Muhtadi FJ, Jado AI, Ezmirly ST, *et al*. Chemical investigation of *Peganum harmala growing* in Saudi Arabia. Stems. *Bull. Fac. Sci., Riyadh Univ.*, 1974, 6: 59 ~ 71
3. Yritia M, Riba J, Ortuno J, *et al*. Determination of *N*, *N* - dimethyltryptamine and β - carboline alkaloids in human plasma following oral administration of *Ayahuasca*. *J. Chromatogr. B*, 2002, 779 (2): 271 ~ 281
4. Kartal M, Altun ML, Kurucu S, *et al*. HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L. J. *Pharm. Biomed. Anal.*, 2003, 31 (2): 263 ~ 269
5. Farnsworth NR. Hallucinogenic phants. Various chemical substances are known to be the active hallucinogenic principles in many plants. *Science*, 1968, 162: 1086 ~ 1092
6. Arsenio FO, The action of *Peganum harmala* and of its alkaloids on the circulation. *Farmacoterap. Actual.* (*Madrid*), 1946, 3: 842 ~ 846
7. Aarons DH, Rossi GV, Orzechowski RF. Cardiovascular actions of three harmala alkaloids: harmine, harmaline, and harmalol. *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66 (9): 1244 ~ 1248
8. 利国威，梁培根，潘国英. γ - 去氢骆驼蓬碱等咔啉类生物碱的辐射防护作用. 药学学报，1995，30 (9)：715 ~ 717
9. Marumo F, Mishina T, Asano Y, *et al*. The inhibitory effect of reserpine on the active sodium transport across the frog bladder. *Pfluegers Arch.*, 1976, 365 (1): 15 ~ 19
10. Coune CA, Angenot LJG, Denoël J. ^{13}C Des alcàloïdes des *Strychnos*: les dérivés de l'harmane et de l'usambarensine. *Phytochemistry*, 1980, 19 : 2009 ~ 2011

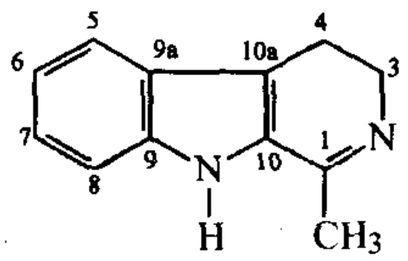
哈　尔　满

【化学名】1 - Methyl - 9H - pyrido［3，4 - b］indole

【英文名】Harman

【异名】Aribine，Loturine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{12}H_{10}N_2$，182

【来源】

1. 布克豆 *Burkea africana* Hook. 的茎皮[1]
2. 沙枣 *Elaeagnus angustifolia* L. 的根和地上部分[2]、茎皮、枝[3]
3. 沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 的果实[2]
4. 蛇根草 *Ophiorrhiza japonica* Bl. 的全草[4]
5. 鸡蛋果 *Passiflora edulis* Sims 的叶、根、茎[5]
6. 黑牧豆树 *Prosopis nigra*（Gris.）Hieron. 的地上部分[6]
7. 珠仔树 *Symplocos racemosa* Roxb. 的树皮[7]
8. 蒺藜 *Tribulus terrestris* L. 的种子和全草[8]

【ADME/Tox.】

人正常肝脏微粒体或苯巴比妥和 3 - 甲基坦葸诱导的人肝脏微粒体皆能转化哈尔满为 6 - 羟基哈尔满（6 - hydroxyharman），为主要转化产物[9]。但与正常肝脏微粒体的转化比较，苯巴比妥诱导的人肝脏微粒体的转化率高 4 倍，3 - 甲基坦葸诱导的人肝脏微粒体的转化率高 10.6 倍。因此，肝脏药物代谢酶细胞色素 P_{450}在哈尔满的肝脏微粒体转化上扮演了重要作用。

哈尔满和降哈尔满（β - 咔啉）与大鼠脑和肝脏、牛肾上腺髓质、狨和猪脑的脑组织等皆有较强的结合活性，这可能是其抑制单胺氧化酶活性的基础[10]。

哈尔满和降哈尔满可由尿液排出体外，酒能增加它们自尿液的排泄。酗酒者尿液中排泄哈尔满的量比非酗酒者尿液中排泄的高，约 2 倍左右。停止酗酒后 3 周恢复至正常。降哈尔满约增加 6 倍[11]。

【生物活性】

哈尔满能抑制蛙膀胱中活性 Na^+ 的转运，其强度与骆驼蓬碱相当，但比利血平弱；可抑制蛙肾 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活性[12]。本品还有抗真菌作用，对趾间发癣菌的最低抑菌浓度为 1.6 ~ 200μg·mL^{-1}[13]。此外，哈尔满还有兴奋子宫，抗 HIV 等作用[14]。

【分析方法】

参见“骆驼蓬碱”项下。

【化学结构谱学数据】

哈尔满：斜方晶（庚烷 - 环己烷），mp 237 ~ 238℃。UVλ_{max}^{MeOH}nm（log ε）：234（4.57），287（4.21），347（3.66）[7]；EI - MS：*m/z* 182 $[M]^+$（100），168（46）；HR - FAB - MS：*m/z* 183.0922 $[M + H]^+$（理论值 $C_{12}H_{11}N_2$：183.0926）。^{1}H - NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：8.37（1H，d，*J* = 5.4 Hz），8.10（1H，d，*J* = 7.8 Hz），7.82（1H，d，*J* = 7.8 Hz），7.60 - 7.04（3H，m），2.86（3H，s，*N* - Me）[15]；^{13}C - NMR（22.63 MHz，DMSO - d_6）δ：142.0

(C-1), 137.3 (C-3), 112.2 (C-4), 121.2 (C-5), 119.0 (C-6), 127.5 (C-7), 111.5 (C-8), 134.6 (C-9), 127.0 (C-9a), 121.1 (C-10a), 18.4 ($-CH_3$)[16]。

参 考 文 献

1. Moro GA, Graziano MM. Alkaloids of Argentine medicinal plants. Ⅳ. Alkaloids of *Prosopis nigra*. *Phytochemistry*, 1975, 14 (3): 827
2. Nikolaeva AG, Terent'eva IV, Krivenchuk PE, *et al*. Alkaloids of *Elaeagnus angustifolia*. *Khim. Prir. Soedin.*, 1970, 6 (4): 493
3. Borkowski B, Lutomski J. Chromatographic examination of the alkaloids fraction from the herb and seeds of *Tribulus terrestris*. *Biul. Inst. Roslin Leczniczych.*, 1960, 6: 220~227
4. Lutomiski J, Malek B. Pharmacochemical investigations on drugs in the genus Passiflora. 3. Phytochemical investigations on drugs of *Passiflora edulis* forma flavicarpa. *Planta Med.*, 1975, 27 (3): 222~225
5. Ferreira MA. Indolic alkaloids from *Burkea africana*. Ⅱ Characterization of harmane and dihydroharmane. *Gareia de Orta*, *Ser. Farmacogn.*, 1973, 2 (1): 23~32
6. Marumo F, Mishina T, Asano Y, *et al*. The inhibitory effect of reserpine on the active sodium transport across the frog bladder. *Pfluegers Arch.*, 1976, 365 (1): 15~19
7. Windholz M. *The Merck Index*. 10ed. New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 665~666
8. Fujita E, Sumi A. Studies on the constisuents of *Ophiorrhiza japonica* Bl.. *Yakugaku Zasshi*, 1967, 87 (9): 1153~1155
9. Tweedie DJ, Prough RA, Burke MD. Effects of induction on the metabolism and cytochrome P-450 binding of harman and other beta-carbolines. *Xenobiotica*, 1988, 18 (7): 785~796
10. May T, Greube A, Strauss S, *et al*. Comparison of the in vitro binding characteristics of the beta-carbolines harman and norharman in rat brain and liver and in bovine adrenal medulla. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, 1994, 349 (3): 308~317
11. Wodarz N, Wiesbeck GA, Rommelspacher H, *et al*. Excretion of beta-carbolines harman and norharman in 24-hour urine of chronic alcoholics during withdrawal and controlled abstinence. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1996, 20 (4): 706~710
12. Wakabayashi K, Yamamoto T, Tsuji K, *et al*. Studies on active principles of tar. Ⅵ. Antifungal constituents in fish meal tar. *Yakugaku Zasshi*, 1978, 98 (7): 898~903
13. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, *et al*. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64 (4): 535~598
14. Ishida J, Wang HK, Oyama M, *et al*. Anti-AIDS agents. 46. 1 Anti-HIV activity of harman, an anti-HIV principle from *Symplocos setchuensis*, and its derivatives. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64: 958~960
15. Kitajima Yokoya M, Takayama H, *et al*. Co-occurrence of harman and β-carboline-type monoterpenoid Glucoindole Alkaloids in Uña de Gato (*Uncaria tomentosa*). *Natural Medicines*, 2001, 55 (6): 308~310
16. Coune CA, Angenot LJG, Denoël J. ^{13}C Des alcàloïdes des *Strychnos*: les dérivés de l'harmane et de l'Usambarensine. *Phytochemistry*, 1980, 19: 2009~2011

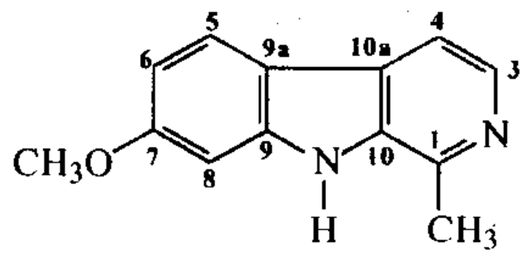
哈 尔 明 碱

【化学名】7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido [3, 4-b] indole

【英文名】Harmine

【异名】Banisterine，Yageine，Telepathine，Leucoharmine，去氢骆驼蓬碱，哈尔明，哈明碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{13}H_{12}N_2O$，212

【来源】

1. 阿根廷槭果木 *Banisteriopsis argentea* C. B. Robinson 的叶[1]

2. 酩酊槭果木 *B. inebrians* Morton 的茎[2, 3]

3. 沙枣 *Elaeagnus angustifolia* L. 的根和地上部分[4]

4. 鸡蛋果 *Passiflora edulis* Sims 的果实[5]

5. 骆驼蓬 *Peganum harmala* L. 的种子[6]、地上部分和根[7]

6. 蒺藜 *Tribulus terrestris* L. 的种子[8, 9]

【ADME/Tox.】

1. 分布[10]

按 20mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射^{3}H－哈尔明碱乳剂，其在肝和胸腺的分布具有明显的定向性，在肝中 5min 达第一个峰值，6h 出现第二个峰值；在胸腺中的分布自 5min 至 6h 逐渐升高；在脑中持续保持低分布。给小鼠灌胃乳剂，表现与静脉给药相似的分布特征，只是在胃肠道的分布更高。按 8mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射^{3}H－哈尔明碱水溶液，其在肺、肾、肌肉中持续表现出较高的分布；在脑中表现高分布，说明游离的哈尔明碱分子易通过血脑屏障向脑转运，此可能是水溶液的神经系统毒性较大的直接原因[10]。

按 40mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射哈尔明碱后，哈尔明碱分布最高的组织为脑，其次为肺、胃、肾和肝，心肌最低[11]。

2. 代谢[12]

3－甲基坦蒽诱导的小鼠肝脏微粒体能转化哈尔明碱为 6－羟基－7－甲氧基哈尔满(6－hydroxy－7－methoxyharman)，转化速率为 11nmol·min^{-1}·mg^{-1}微粒体蛋白，与正常对照组比高 27 倍。同时亦能产生 3－或 4－羟基－7－甲氧基哈尔满（3－或 4－hydroxy－7－methoxyharman)，转化速率为 3.8 nmol·min^{-1}·mg^{-1}微粒体蛋白，与正常对照组比高 32 倍。这些代谢产物还可继续被代谢转化。6－羟基－7－甲氧基哈尔满为主要代谢产物。

3. 药代动力学

按 20mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射或灌胃给予哈尔明碱后，其药代动力学行为符合二室模型[11]。

按 20mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射^{3}H－哈尔明碱乳剂或 8mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射

^{3}H－哈尔明碱水溶液，乳剂与水溶液在大鼠体内过程皆符合三室开放模型[12]。主要药代动力学参数为：

乳剂：P = (14.0 ± 2.04) μg·mL^{-1}，γ = (27.1 ± 2.13) h^{-1}，A = (2.02 ± 0.617) μg·mL^{-1}，α = (1.06 ± 0.535) h^{-1}，B = (0.296 ± 0.036) μg·mL^{-1}，β = (0.248 ± 0.126) h^{-1}，V_c = (1.26 ± 0.181) L·kg^{-1}，$t_{1/2\gamma}$ = (0.025 ± 0.004) h，$t_{1/2\alpha}$ = (0.786 ± 0.313) h，$t_{1/2\beta}$ = (3.44 ± 1.99) h，K_{12} = (19.2 ± 4.13) h^{-1}，K_{21} = (5.04 ± 2.34) h^{-1}，K_{13} = (0.739 ± 0.590) h^{-1}，K_{31} = (0.354 ± 0.131) h^{-1}，K_{10} = (4.84 ± 1.54) h^{-1}，AUC = (5.70 ± 2.01) μg·mL^{-1}·h^{-1}，CL = (3.81 ± 1.08) L·kg^{-1}·h^{-1}，MRT = (5.67 ± 0.930) h。

水溶液剂：P = (20.3 ± 7.88) μg·mL^{-1}，γ = (26.1 ± 6.39) h^{-1}，A = (5.68 ± 1.03) μg·mL^{-1}，α = (1.21 ± 0.127) h^{-1}，B = (0.137 ± 0.090) μg·mL^{-1}，β = (0.231 ± 0.111) h^{-1}，V_c = (0.326 ± 0.108) L·kg^{-1}，$t_{1/2\gamma}$ = (0.024 ± 0.013) h，$t_{1/2\alpha}$ = (0.578 ± 0.060) h，$t_{1/2\beta}$ = (2.76 ± 1.39) h，K_{12} = (11.3 ± 3.35) h^{-1}，K_{21} = (7.76 ± 1.71) h^{-1}，K_{13} = (0.627 ± 0.204) h^{-1}，K_{31} = (0.236 ± 0.092) h^{-1}，K_{10} = (4.33 ± 0.889) h^{-1}，AUC = (5.62 ± 1.01) μg·mL^{-1}·h^{-1}，CL = (1.46 ± 0.254) L·kg^{-1}·h^{-1}，MRT = (3.55 ± 1.74) h。

4. 排泄[11]

按 40mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射哈尔明碱，给药后 24h 约有 74.97% ±2.57%从尿中排出；自粪便排出量为剂量的 5.42% ±0.84%。

【生物活性】

1. 抗锥虫作用

哈尔明碱有抗路氏锥虫活性，体外在 2mg·mL^{-1}浓度即可作用于路氏锥虫，24h 后的不动率为 75% ~ 100%[12]。

2. 对心血管的作用

盐酸哈尔明碱对麻醉犬能减慢心率、增加输出压、峰主动脉流量及心肌收缩力[13]。

3. 抗肿瘤作用

对 K562 细胞有明显的细胞毒活性[14]。

4. 抗菌活性

盐酸哈尔明碱对表皮葡萄球菌、链球菌属细菌、大肠埃希菌等有较强的抑菌活性，但对假单胞菌属细菌无抑菌活性[15]。

5. 其他作用

盐酸哈尔明碱对子宫有抑制作用，对单胺氧化酶也有抑制作用[16]。

【分析方法】

血中哈尔明碱的定量测定[10]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器；PACKARD 2000 CA 液体闪烁分析仪。

色谱条件：C_{18}色谱柱，流动相为甲醇－0 05mol·L^{-1}磷酸二氢钾（pH 3.0）＝37∶63，流速为 1mL·min^{-1}，检测波长为 321nm，柱温度为 28℃，进样量为 20μL。

样品预处理：在干燥的 15mL 试管中加入内标物质环丙沙星标准液 5μL（浓度为 0.4μg·μL^{-1}）和血浆 0.2mL，再加入 10% 三氯醋酸 0.1mL。然后在旋涡振荡器上振荡 1min、10000rpm 离心 10min，取上清液 20μL 进样分析。

标准液及内标液的配制：精密称取盐酸哈尔明碱对照品用水配成浓度为 1mg·mL^{-1}的对照品贮备液，再用水稀释成 10、20、100、200、1000μg·mL^{-1}的系列标准液。精密称取环丙沙星纯品 40mg 于 100mL 量瓶中，加水至刻度配成 0.4μg/μL 的标准液。

标准曲线的制作：分别于干燥 15mL 试管中加入内标液 5μL，再分别精密加入上述系列标准液 5μL 和加入空白血浆 0.2mL，配成 0.25、0.5、2.5、5.0、25μg·mL^{-1}系列浓度，按预处理方法处理后进样分析，浓度对样品峰面积与内标峰面积之比呈线性关系，回归方程为 $y = 4.864\ A_H/A_T - 0.307$（$r = 0\ 9999$），线性范围为 0.25 ~ 25μg·mL^{-1}。

【化学结构谱学数据】

哈尔明碱： 细长斜方晶（MeOH），mp 261℃（dec.），IR_{max}^{KBr} cm^{-1}：3140，3080，2960，2880，2820，1620，1560，1450，1290，1280，1240，1200，1160，1140，1030，950，810[17]；$UV\lambda_{max}^{MeOH}$ nm（ε）：336（3340），324（3810），300（10600），240（27500）；EI - MS：*m/z* 210 $[M]^+$（100%），195 $[M-15]^+$，181 $[M-29]^+$，168 $[M-43]^+$，140 $[M-72]^+$，105 $[M-105]^+$，90 $[M-120]^+$，74 $[M-135]^+$，65 $[M-149]^+$。^{1}H - NMR（DMSO - d_6）δ：2.83（3H，C_1-CH_3），3.92（3H，C_7-OCH_3），4.80（4H，N - H，H - 3，H - 6，H - 7），6.90（1H，H - 4），7.86（1H，H - 5）[18]；^{13}C - NMR（DMSO - d_6）δ：142.0（C - 1），137.2（C - 3），112.3（C - 4），121.7（C - 5），109.6（C - 6），160.1（C - 7），95.4（C - 8），134.7（C - 9），141.0（C - 10），127.5（C - 9a），114.5（C - 10a），18.5（Me）[19]。

哈尔明碱： 近无色棱柱晶，mp 268 ~ 269℃（EtOH），$IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1}：1620（arom.），1560（吡啶环），818，639，598，550（吲哚环）；$UV\lambda_{max}$ nm：210，240，300，338nm；EI - MS：*m/z* 212 $[M]^+$（100），213（15），197（30），184（10），169（80），140（8），115（10），44（55）。^{1}H - NMR（400MHz，$CDCl_3 - CD_3OD$）δ 8.13（1H，d，$J = 5.4$ Hz），7.96（1H，d，$J = 8.8$ Hz），7.73（1H，d，$J = 5.4$ Hz），6.87（1H，dd，$J = 8.8$，2.2 Hz），6.01（1H，d，$J = 2.2$ Hz），3.93（3H，s），2.78（3H，s）；^{13}C - NMR（100 MHz，$CDCl_3 - CD_3OD$）δ：160.6，142.3，140.6，136.5，134.7，129.5，122.2，115.1，111.9，109.3，94.3，55.1，18.6[14]。

【附记】

抗包虫[10]。

参 考 文 献

1. Ghosal S. Alkaloids of the leaves of *Banisteriopsis argentea*. *Phytochemistry*, 1971, 10 (11): 2840 ~ 2841
2. Askarov MA, Dzhalilov AT, Azamov A, *et al*. Copolymers. *Tovarnye Znaki*, 1974, 51 (8): 71 ~ 72
3. Ribas I, Saa J, Castedo L. Alkaloid components of *Banisteriopsis inebrians*. *An. Quim.*, 1972, 68 (3): 299 ~ 302
4. Gill S, Raszeja WW. Chromatographic analysis of harman derivatives in some plant raw materials. *Gdansk. Tow.*

Nauk., *Rozpr*. *Wydz*., 1971, 3 (8): 137 ~ 143

5. Lutomski J, Malek B, Rybacka L. Pharmacochemical investigation of the raw materials from Passiflora genus. 2. Pharmacochemical estimation of juices from the fruits of *Passiflora edulis* and *Passiflora edulis* forma flavicarpa. *Planta Med*., 1975, 27 (2): 112 ~ 121
6. Pleknhanova NV, Aktanova ST. Alkaloids of *Peganum harmala*. *Issled*. *Flory Kirgizzi na Alkaloido – nosonst*, *Akad*. *Nauk*. *Kirg*. *SSR*, *Inst*. *Organ*. *Khim*., 1965: 57 ~ 59
7. Safina LK, Medvedeva RG, Bryzgalova LD. Dynamics of alkaloids in harmel peganum (*Peganum harmala*). *Tr*. *Inst*. *Bot*., *Akad*. *Nauk Kaz*. *SSR*, 1970, 28: 226 ~ 235
8. Lutomski J, Kowalewski Z, Drost K, *et al*. Simple carboline alkaloids. I. Thin – layer chromatography of Harman alkaloids occurring in plant material and in preparations. *Herba*. *Pol*., 1967, 13 (1 – 2): 44 ~ 52
9. Borkowski B, Lutomski J. Chromatographic examination of the alkaloids fraction from the herb and seeds of *Tribulus terrestris*.. *Biul*. *Inst*. *Roślin Leczniczych*, 1960, 6: 220 ~ 227
10. 高晓黎，毕殿州，孙殿甲，等. 去氢骆驼蓬碱静脉注射乳剂在动物体内的药代动力学. 药学学报，2000, 35 (3): 224 ~ 227
11. 张学农，孙淀甲，李观海. 去氢骆驼蓬碱在兔及小鼠体内的药物动力学研究. 中成药，1993, 15 (9): 4 ~ 6
12. Tweedie DJ, Burke MD. Metabolism of the beta – carbolines, harmine and harmol, by liver microsomes from phenobarbitone – or 3 – methylcholanthrene – treated mice. Identification and quantitation of two novel harmine metabolites. *Drug Metab*. *Dispos*., 1987, 15 (1): 74 ~ 81
13. Hopp KH, Cunningham LV, Bromel MC, *et al*. In vitro antitrypanosomal activity of certain alkaloids against Trypanosoma lewisi. *J*. *Nat*. *Prod*., 1976, 39 (5): 375 ~ 377
14. Arrons DH, Rossi GV, Orzechowski RF. Cardiovascular action of three Harmala alkaloids: harmine, harmaline, and harmalol. *J*. *Pharm*. *Sci*., 1977, 66 (9): 1244 ~ 1248
15. 段金廒，周荣汉，赵守训，等. 多裂骆驼蓬化学成分研究. Ⅰ. 种子生物碱类成分及其抗肿瘤活性. 中国药科大学报，1998, 29 (1): 21 ~ 23
16. 孙保良，李兴华，王长虹，等. 哈尔明盐酸盐体外抗菌活性的探讨. 中国微生态学杂志，2001, 13 (1): 32
17. Feldman JM, Roche J, Plonk JW. Therapeutic doses of cyproheptadine do not inhibit monoamine oxidase in man. *J*. *Clin*. *Pharmacol*., 1976, 16 (2 – 3): 106 ~ 109
18. Jeanette MS, Grasselli G, *et al*: *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed. Vol. III: 1975: 392
19. 李文科. 中药骆驼蓬生物碱提取及抗包虫化学成分研究. 兰州医学院学报，1996, 22 (1): 16 ~ 18
20. Coune CA, Angenot LJG, Denoël J. ^{13}C Des alcàloïdes des *Strychnos*: les dérivés de l'harmane et de l'usambarensine. *Phytochemistry*, 1980, 19: 2009 ~ 2011

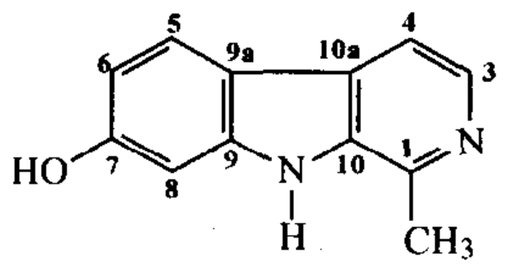
哈 尔 酚

【化学名】1 – Methyl – 7 – hydroxyl – β – carboline

【英文名】Harmol

【异名】哈尔醇

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{12}H_{10}N_2O$，198

【来源】

1. 骆驼蓬 *Peganum harmala* L. 的种子[1]

2. 多裂骆驼蓬 *Peganum multisectum* Maxim. 的种子[2]

3. 蒺藜 *Tribulus terrestris* L. 的种子[3]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

在离体大鼠肠系膜模型，给予 2～200 μmol 哈尔酚，在静脉入口连续收集 60min 内血液。给药后 3min，检测到哈尔酚的代谢产物哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物（至少 20 μmol），为主要代谢产物；6～9min 达到最高浓度。在低剂量时，哈尔酚硫酸酯共价结合物迟后出现。在高剂量下，给药后 3min 检测到哈尔酚硫酸酯共价结合物。随着剂量增加，代谢产物哈尔酚硫酸酯共价结合物亦增加[4]。在大鼠肝脏，哈尔酚皆能被转化产生哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物和哈尔酚硫酸酯共价结合物[5]；在大鼠肝脏灌流实验中，亦能检测到哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物和哈尔酚硫酸酯共价结合物[6]；在人肝脏亦能转化产生哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物和哈尔酚硫酸酯共价结合物，胎儿低于成人[7, 8]。在体实验中，在大鼠肝脏得到哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物和哈尔酚硫酸酯共价结合物[9]，在肝脏形成的哈尔酚硫酸酯共价结合物分泌进入血流[10]。

在肝脏，哈尔酚硫酸酯共价结合物的形成存在饱和现象，浓度非常低，最大速率为（1.2 ± 0.2）nmol/min/10^6肝细胞。哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物形成的 K_m = （17 ± 5.7）μM，最大速率为（2.1 ± 0.3）nmol/min/10^6 肝细胞。在培养液中，哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物和哈尔酚硫酸酯共价结合物向细胞转移，平衡时在培养液和细胞间浓度差较大。培养液中哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物的转移按一步 Michaelis – Menten 过程，K_m = （384 ± 63）μM，V_{max} = （1.8 ± 0.3）nmol/min/10^6 肝细胞。而哈尔酚硫酸酯共价结合物按二步 Michaelis – Menten 过程，高亲和性 K_m = （33 ± 8）μM，V_{max} = （0.97 ± 0.2）nmol/min/10^6 肝细胞；低亲和性 K_m = （452 ± 71）μM，V_{max} = （25.2 ± 4.1）nmol/min/10^6 肝细胞；哈尔酚硫酸酯共价结合物从肝细胞释放不存在饱和现象，肝细胞还可将哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物转化为哈尔酚硫酸酯共价结合物[11]。哈尔酚硫酸酯共价结合物的形成，起到降低哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物诱导胆汁郁积的作用[12]。

2. 毒性和/或不良反应

胆汁中哈尔酚葡萄糖醛酸苷共价结合物浓度过高，能使胆流完全停止[12]。

【生物活性】

对辐射具有防护作用[13]。其他作用参见《骆驼蓬碱》项下。

【分析方法】

参见“骆驼蓬碱”项下。

【化学结构谱学数据】

哈尔酚：白色针晶，mp 320～321℃（MeOH），UVλ_{max} nm：210，240，300，325（sh）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3240（ArOH），1636，1582（Ar），1458，1300，1166，1142，802；EI－MS *m/z*（%）：198 $[M]^+$（100），199（59），197（24.5），170，141，131，99，85，57，36；^{1}H－NMR（400MHz，CD_3OD）δ：8.26（1H，d），8.18（1H，d），8.14（1H，d），7.00（1H，d），6.94（1H，dd），2.98（3H，s）；^{13}C－NMR（100 MHz，CD_3OD）δ：164.2，148.6，138.2，136.1，135.7，130.4，126.2，115.4，115.1，109.5，98.4，16.6[2，14，15]。

参　考　文　献

1. Salimuzzaman S，Obaid YK，Shaheen F，etal. Studies on the chemical constituents of the seed of *Peganum harmala*. *Heterocycles*，1989，29（3）：521
2. 段金廒，周荣汉，赵守训，等. 多裂骆驼蓬化学成分研究. Ⅰ. 种子生物碱类成分及其抗肿瘤活性. 中国药科大学报，1998，29（1）：21～23
3. 褚书地，瞿伟菁，李穆，等. 蒺藜化学成分及其药理作用研究进展. 中国野生植物资源，2003，22（4）：4～7
4. Goon D，Klaassen CD. Intestinal biotransformation of harmol and 1－naphthol in the rat. Further evidence of dose－dependent phase－II conjugation in situ. *Drug Metab. Dispos.*，1991，19（2）：340～347
5. Noort D，Meijer EA，Visser TJ，*et al*. Selective inhibition of glucuronidation by 2，2，2－triphenylethyl－UDP in isolated rat hepatocytes：conjugation of harmol，3，3′，5－triiodothyronine，and N－hydroxy－2－acetylaminofluorene. *Mol. Pharmacol.*，1991，40（2）：316～320
6. Dawson JR，Weitering JG，Mulder GJ，*et al*. Alteration of transit time and direction of flow to probe the heterogeneous distribution of conjugating activities for harmol in the perfused rat liver preparation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*，1985，234（3）：691～697
7. Tan TM，Sit KH，Wong KP. UDP－glucuronyltransferase activity toward harmol in human liver and human fetal liver cells in culture. *Anal. Biochem.*，1990，185（1）：44～50
8. Steiner E，von Bahr C，Rane A. Sulphate and glucuronic acid conjugation of harmol in human fetal and adult liver tissue. *Dev. Pharmacol. Ther.*，1982，5（1－2）：14～20
9. Mulder GJ，Weitering JG，Scholtens E，*et al*. Extrahepatic sulfation and glucuronidation in the rat in vivo. Determination of the hepatic extraction ratio of harmol and the extrahepatic contribution to harmol conjugation. *Biochem. Pharmacol.*，1984，33（19）：3081～3087
10. de Vries MH，Groothuis GM，Mulder GJ，*et al*. Secretion of the organic anion harmol sulfate from liver into blood. Evidence for a carrier－mediated mechanism. *Biochem. Pharmacol.*，1985，34（12）：2129～2135
11. Sundheimer DW，Brendel K. Metabolism of harmol and transport of harmol conjugates in isolated rat hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.*，1983，11（5）：433～440
12. Krijgsheld KR，Koster HJ，Scholtens E，*et al*. Cholestatic effect of harmol glucuronide in the rat. Prevention of harmol－induced cholestasis by increased formation of harmol sulfate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*，1982，221（3）：731～734
13. 利国威，梁培根，潘国英. γ－去氢骆驼蓬碱等咔啉类生物碱的辐射防护作用. 药学学报，1995，30（9）：715～717

14. Atlas of spectral data and physical constants of organic compounds: 2ed. 1975; Vol : 392
15. Claude AC. ^{13}C – NMR des alcaloides des strychnos: Les derives de 1harmane et de 1 usamlarensine. *Phytochemistry*, 1980, 19: 2009

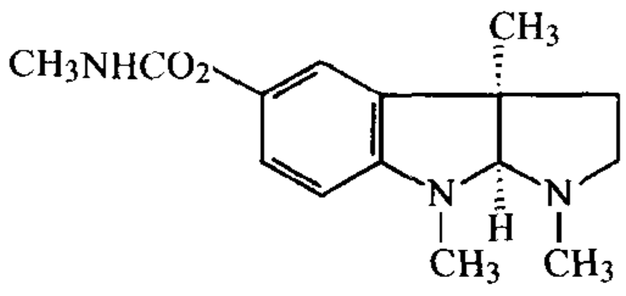
毒扁豆碱

【化学名】(3*aS* – *cis*) – 1, 2, 3, 3a, 8, 8a – Hexahydro – 1, 3a, 8 – trimethyl – pyrrolo [2, 3 – b] indol – 5 – olmethylcarbamate (ester)

【英文名】Physostigmine

【异名】Eserine, Physostol

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{21}N_3O_2$, 275

【来源】

1. 毒扁豆 *Physostigma venenosum* Balf. 的种子[1~3]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

按 5μg·kg^{-1}剂量给豚鼠肌内注射毒扁豆碱，给药后 26min 达最大血药浓度，1.5 ng·mL^{-1}[4]。罐胃给药与肌内注射相比，血浆中低 200 倍，脑中低 350 倍[5]。

2. 分布

按 650μg·kg^{-1}剂量给大鼠肌内注射^{3}H – 毒扁豆碱，在肾脏和肝脏中的浓度高于其他组织[6]。按 100μg·kg^{-1}剂量给 beagle 犬静脉注射^{3}H – 毒扁豆碱，给药 (70 ± 5) min 后，在脑髓质、纹状体、小脑和皮质等四个区域皆检测到原形药物和代谢产物[7]。按 650μg·kg^{-1}剂量给大鼠肌内注射^{3}H – 毒扁豆碱，其代谢时间过程提示给药后 5min 大部分放射活性存在于组织中，血浆中代谢物占 94.6%，肝脏中代谢物占 90%，脑中代谢物占 79.8%，肌肉中代谢物占 86.3%[5]。

3. 代谢

按 100μg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉或按 650μg·kg^{-1}剂量给大鼠肌内注射毒扁豆碱，在大鼠体内被代谢为毒扁豆酚碱 (eseroline) 和其他三种代谢产物 (M1、M2 和 M3)。按 100μg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射，主要代谢产物是 M1，其次是 M2 和毒扁豆酚碱，但按 650μg·kg^{-1}剂量给大鼠肌内注射毒扁豆碱，主要代谢产物是毒扁豆酚碱。静脉注射给药，毒扁豆碱在肌肉代谢缓慢，肝脏是毒扁豆碱代谢的主要场所[8]。

按 100μg·kg^{-1}剂量给 beagle 犬静脉注射^{3}H – 毒扁豆碱，在血浆中发现毒扁豆碱及其代谢产物毒扁豆酚碱、M1、M2。给药后 45min，毒扁豆碱是给予剂量的 18%，主要代谢产物 M1 是 52%。相反，静脉注射 (70 ± 5) min 后脑中 M1 仅是给予剂量的 1.9% ~

3.37%[7]。

4. 药代动力学与药效动力学

按 5μg·kg^{-1}剂量给豚鼠肌内注射毒扁豆碱，表观分布体积为 1.4 L·kg^{-1}，系统清除率为 26mL·min^{-1}·kg^{-1}[4]。

按 650μg·kg^{-1}剂量给大鼠肌内注射^{3}H－毒扁豆碱，血药浓度－时间过程按一房室分析。K_a＝（0.1±0.07）min^{-1}，K_e＝（0.036±0.024）min^{-1}，C_{pmax}＝3.3 ng·mL^{-1}，t_{max}＝16min，CL＝80.9mL·min^{-1}·kg^{-1}。^{3}H－毒扁豆碱在脑、肌肉和肝脏中的半衰期分别为 33.4、22.5min 和 28min。生物利用度 F 为 0.02，提取率为 0.98，提示存在首过作用。血浆中丁酰胆碱酯酶活性在给药后 15min 为 76%，与给药后 120min 时的活性没有明显的差异。但是，血浆中毒扁豆碱浓度非常低，给药后 15min 为 2.89 ng·mL^{-1}，给药后 90min 衰减到 0.71 ng·mL^{-1}。给药后 22min 脑中毒扁豆碱浓度达峰值，浓度为（2.85±1.09）ng·g^{-1}，给药后 60min 衰减到（0.33±0.11）ng·g^{-1}。给药后 10、45、120min，脑中胆碱酯酶活性分别为 96%、82%和 89%。毒扁豆碱在肌肉中的浓度非常低，给药后 45min 胆碱酯酶的活性是对照组的 66.4%[5]。另有报道，按 650μg·kg^{-1}剂量给大鼠肌内注射^{3}H－毒扁豆碱，其在血浆和脑中的半衰期分别为 17min 和 16min，在 22min（峰值）脑和血的比率是 1.61。从毒扁豆碱及其代谢产物的时间过程，判断毒扁豆碱迅速代谢为主要代谢产物毒扁豆酚碱。^{3}H－毒扁豆碱在肾脏和肝脏中的浓度高于其他组织。血浆中毒扁豆碱浓度最高时间（5min，583 ng·mL^{-1}）与丁酰胆碱酯酶被抑制最强（47%）的时间（7min）基本相同。给药后 2h，丁酰胆碱酯酶的活性为 81%，24h 时是 100%。推断给药 24h 后毒扁豆碱基本从体内清除[6]。亦有报道按 100μg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉或按 650μg·kg^{-1}剂量给大鼠肌内注射毒扁豆碱，半衰期分别为 24min 和 26min，提示毒扁豆碱无剂量依赖性动力学性质。静脉给药，其在肌肉中的半衰期为 20min。肝脏清除率为 23.08mL·min^{-1}·kg^{-1}（系统清除率的 34.90%），肝脏本身的清除率为 83.73mL·min^{-1}·kg^{-1}，肌肉清除率为 5.2mL·min^{-1}·kg^{-1}。毒扁豆碱与肝脏的结合率为 30%～40%（不能被 10%三氯醋酸或有机溶媒洗下的部分）[8]。

按 100μg·kg^{-1}剂量给 beagle 犬静脉注射^{3}H－毒扁豆碱，给药后 2min 血浆中毒扁豆碱达峰值 124 ng·mL^{-1}，此时对胆碱酯酶抑制活性最强，为 78%。给药后 45min 血浆中毒扁豆碱浓度降低 88%（16 ng·mL^{-1}），对胆碱酯酶抑制活性降到 59%。静脉注射毒扁豆碱（70±5）min 后，脑髓质、纹状体、小脑和皮质四个区域的乙酰胆碱酯酶活性与对照组相比没有明显的差异；毒扁豆碱及其代谢产物在这四个区域亦无明显差异。代谢产物包括在血浆中发现的毒扁豆碱及其代谢产物毒扁豆酚碱、M1、M2。$t_{1/2\beta}$，在 beagle 犬是 30.7min，在大鼠是 15min，在人是 21.7min；在 beagle 犬、大鼠和人，V_d 比总体水分体积高，beagle 犬为 1832mL·kg^{-1}、大鼠为 1352mL·kg^{-1}，人为 664mL·kg^{-1}。提示在体内有蓄积。清除率 beagle 犬为 41.2mL·min^{-1}·kg^{-1}，大鼠为 62mL·min^{-1}·kg^{-1}，人为 22mL·min^{-1}·kg^{-1}[7]。

5. 毒性和/或不良反应

小鼠腹腔注射 LD_{50}为 2.5mg·kg^{-1}[9]。毒扁豆酚碱能诱导神经细胞死亡[10]。

【生物活性】

1. 胆碱酯酶抑制作用

毒扁豆碱为胆碱酯酶抑制剂，对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的 IC_{50}分别为（0.041 ±0.001）μM 和（0.857 ± 0.008）μM[11]。能使胆碱能神经末梢所释放的乙酰胆碱不致被灭活而积聚起来，作用于 M－胆碱能受体呈现与其他拟胆碱药类似作用，即产生瞳孔缩小、流涎、胃肠蠕动和心率变慢等[12]。人类有机磷中毒后毒扁豆碱能够减轻其对神经系统的毒害作用[13]。

2. 镇痛作用

毒扁豆碱在术后早期产生镇痛作用；静注毒扁豆碱与蛛网膜下腔注射吗啡的联合给药呈协同效应[14]。在麻醉学中毒扁豆碱能够在麻醉状态下抵抗阿片引起的呼吸急促的症状[15]。

3. 认知功能的影响

对小鼠学习记忆功能有明显的促进作用：毒扁豆碱鼻腔给药对东莨菪碱所致的记忆障碍有改善作用，并能明显降低血浆和大脑组织中乙酰胆碱酯酶 Ach E 的活力[16]；在试验中发现注射毒扁豆碱能够提高人们的认知功能[13]。目前的研究主要集中于用毒扁豆碱减轻阿尔茨海默氏病的症状[15]。

【分析方法】

HPLC 法分析大鼠血浆中的毒扁豆碱及其代谢物毒扁豆酚碱[13]

仪器：Waters 2690 分析型高效液相色谱仪，Waters 996 光电二极管检测器。

色谱条件：色谱柱为 Alltech Ultrasphere Silica 色谱柱（250mm × 4.6 mm I.D.，5 μm）。流动相为乙腈 – pH = 3.0 的 0.01 mol/L 磷酸二氢钠溶液（15:85）；检测波长为 246nm；流速 1.0mL·min^{-1}；室温检测。对照品为 *N* – 甲基毒扁豆碱。

样品处理：大鼠血浆样品用 Varian Bond Elut C_{18}小柱处理，甲醇 – 氨水（98:2）洗脱，蒸发至干，再用 0.01M 磷酸二氢钠溶解（pH 3）。然后再按上述色谱条件分析。毒扁豆碱和毒扁豆酚碱的检测限量分别为 10 和 25ng·mL^{-1}，信 – 噪比接近 3:1。毒扁豆碱和毒扁豆酚碱在血浆中 0.1 ~ 2.5μg·mL^{-1}浓度下线性关系良好；回收率分别为 88.0% ±2.9% 和 61.1% ±5.6%；在 0.1 ~ 2.5μg·mL^{-1}浓度范围内的日内精确度分别为 1.9% ~ 8.3% 和 3.0% ~ 7.7%，日间精确度分别为 4.1% ~ 9.3% 和 3.7% ~ 11%。

2. 放射计数 – 高效液相色谱法测定毒扁豆碱在豚鼠血浆中的代谢产物毒扁豆酚碱[4]

检测限为 0.2mL 血浆中 0.05 ng·mL^{-1}。回收率为 99.6%；0.2、0.75、1.5、2.5 ng·mL^{-1}浓度下的变异系数分别为 0.7% ~ 20% 和 16% ~ 32%。

【化学结构谱学数据】

毒扁豆碱：斜方棱柱状结晶（乙醚或苯），mp 105 ~ 106℃（一种不稳定的低熔点物为 86 ~ 87℃）；$[\alpha]_D^{17}$ – 76°（*c* 1.3，$CHCl_3$），$[\alpha]_D^{25}$-120°（C_6H_6）。

毒扁豆碱硫酸盐：IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3260（NH），2650 ~ 2480（$^+$NH），1725（C = O），1615 和 1495（苯环 C = C），1256 和 1210（酯的 C – O），1120（SO_4^{2-} 的 S = O）[17]；游离碱：UVλ_{max}^{MeOH} nm（ε）：310（301），253（12700）；MS：*m/z* 276（M + 1，17），275［M^+］（61），219（23），218（100），217（16），174（44），161（36），160（40）[18]。^{1}H – NMR（$CDCl_3$）δ：1.4，2.0，2.6，2.7，2.8，2.9，4.1，5.3，6.4，6.8，6.9。

【附记】

1. 用其0.2%～0.5%的溶液滴眼以治疗青光眼，调节肌麻痹。

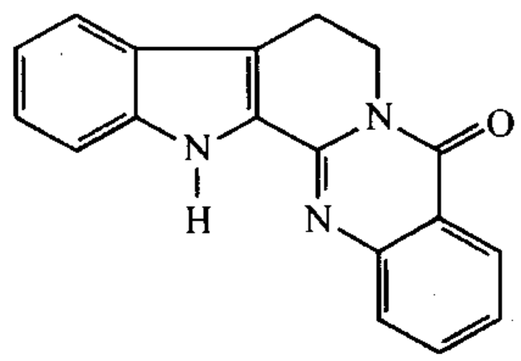
2. 可用于抗胆碱药中毒的解毒剂[13]。

参 考 文 献

1. Zhao B, Moochhala SM, Tham SY. Biologically active components of *Physostigma venenosum*. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2004, 812 (1－2): 183～192
2. Longmore RB, Robinson B. The absolute configurations of the alkaloids of *Physostigma venenosum* seeds. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, Suppl:118S
3. Robinson B, Robinson JB. The anti－acetylcholinesterase activities of the alkaloids of *Physostigma venenosum* seeds. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, Suppl: 213S$^+$
4. Lukey BJ, Marlow DD, Clark CR, *et al*. Application of a new radiometric high－performance liquid chromatographic assay to define physostigmine pharmacokinetics in guinea pigs. *J. Chromatogr.*, 1989, 493 (1): 117～124
5. Somani SM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of physostigmine in the rat after oral administration. *Biopharm. Drug Dispos.*, 1989, 10 (2): 187～203
6. Somani SM, Khalique A. Fundam. Distribution and pharmacokinetics of physostigmine in rat after intramuscular administration. *Appl. Toxicol.*, 1986, 6 (2): 327～334
7. Giacobini E, Somani S, McIlhany M, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of physostigmine after intravenous administration in beagle dogs. *Neuropharmacology*, 1987, 26 (7B): 831～836
8. Unni LK, Somani SM. Hepatic and muscle clearance of physostigmine in the rat. *Drug Metab. Dispos.*, 1986, 14 (2): 183～189
9. Grbovic L, Radmanovic BZ. The action of prostagland in E2 on the acute toxicity of cholinergic drugs in mice. *Iugosl. Physiol. Pharmacol. Acta.*, 1979, 15 (2): 189～194
10. Somani SM, Kutty RK, Krishna G. Eseroline, a metabolite of physostigmine, induces neuronal cell death. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1990, 106 (1): 28～37
11. Kalauni, SK, Choudhary MI, Shaheen F, *et al*. Steroidal alkaloids from the leaves of Sarcococca coriacea of Nepalese origin. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64 (6): 842～844
12. Sangster B, Van Dilk A, Glerum TH. Physostigmine in the treatment of drug intoxications. *Pharm. Weekbl.* 1979, 114 (14): 345～350
13. Zhao B, Moochhala SM, Chaw CS, *et al*. Simple liquid chromatographic method for the determination of physostigmine and its metabolite eseroline in rat plasma: application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 2003, 784: 323～329
14. 陈莲华，Alexander Nemirovsky，贡沁燕. 毒扁豆碱对大鼠的镇痛效应及静脉注射毒扁豆碱与蛛网膜下腔注射吗啡的相互作用. 中国新药与临床杂志，2000，19 (6)：433～437
15. Dworacek B, Rupreht J. Physostigmine: short history and its impact on anaesthesiology of present days. *International Congress Series*, 2002, 1242: 87～93
16. 李辉，董兰娟，张华明. 毒扁豆碱鼻腔给药对小鼠学习记忆功能的影响. 中国临床药学杂志，2001，10 (3)：165～167
17. 第八改正日本药局方第一部解说书. 1972：C－1832
18. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: 1510

吴茱萸次碱

【化学名】8，13－Dihydroindolo［2′，3′：3，4］pyrido［2，1－b］quinazolin－5（7H）－one
【英文名】Rutaecarpine
【异名】芸香果碱
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{13}N_3O$，287
【来源】

1．疏毛吴茱萸 *Evodia rutaecarpa*（Juss）Benth var．*bodinieri*（Dode）Huang 近成熟干燥果实[1]

2．吴茱萸 *E．rutaecarpa*（Juss）Benth 的近成熟干燥果实[2-4]

3．石虎 *E．rutaecarpa*（Juss）Benth．var．*officinalis*（Dode）Huang 近成熟干燥果实[5]

4．*Hortia arborea* 的茎皮[3]

5．*H．dadinii* 的茎皮[3]

6．*Zanthoxylum integrifolium*（Merr．）Merr．（= *Fagara integrifoliola* Merr．）的根[3]

【ADME/Tox．】

1．代谢

吴茱萸次碱能诱导小鼠肝脏微粒体 CYP1A 和 2B[6]、小鼠肝脏和肾脏微粒体 CYP1A1 和 CYP1A2[7]，提示 CYP1A 和 2B 对吴茱萸次碱的代谢作用[6]。但亦有报道吴茱萸次碱是小鼠和人肝脏微粒体 CYP1A2 的强力抑制剂[8]。

将吴茱萸次碱与大鼠肝脏微粒体温育，转化产生 9 个代谢产物，相当于单羟基或二羟基吴茱萸次碱[9]。根据质谱给出的信息，推断其结构和转化过程如图（图 5－22）。

2．药代动力学

按 2mg·kg^{-1}体重 剂量给大鼠静脉注射吴茱萸次碱，血浆药物呈双相，分布迅速，消除缓慢，为双室模型。药代动力学参数为：A =（2.52 ± 0.22）μg·mL^{-1}，B =（0.59 ± 0.12）μg·mL^{-1}，α =（0.27 ± 0.44）min^{-1}，β =（0.05 ± 0.02）min^{-1}，K_{10} =（0.10 ± 0.01）min^{-1}，K_{12} =（0.12 ± 0.02）min^{-1}，K_{21} =（0.08 ± 0.02）min^{-1}，$t_{1/2\beta}$ =（29.29 ± 4.25）min，CL =（63.46 ± 5.39）mL·min^{-1}·kg^{-1}，V =（655.15 ± 43.93）mL·kg^{-1}，AUC =（32.93 ± 3.39）μg·min^{-1}·mL^{-1}[10]。

3．毒性和/或不良反应

给昆明种小鼠尾静脉注射吴茱萸次碱的 LD_{50}为 65.00mg·kg^{-1}体重。

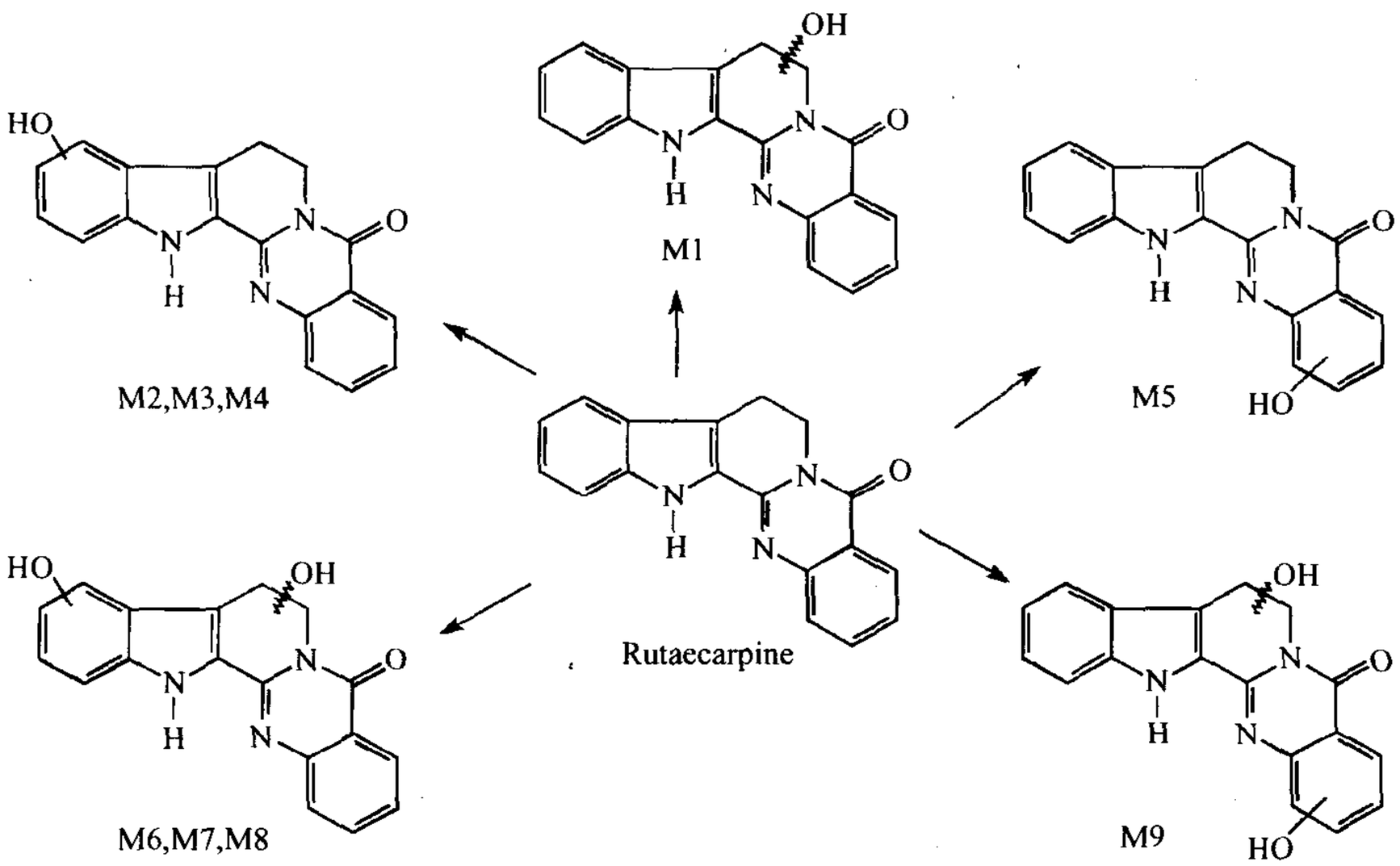


图 5－22 大鼠肝脏微粒体转化吴茱萸次碱的可能途径

【生物活性】

1. 抗血栓作用

按 200mg·g^{-1}剂量给小鼠静脉注射吴茱萸次碱能明显延长肠系膜小静脉产生的血小板栓塞潜伏期，比等摩尔阿司匹林的作用强。按 25mg·g^{-1}和 50mg·g^{-1}剂量给小鼠静脉注射吴茱萸次碱对 ADP 诱导的肺血栓塞也有抑制作用，对人血小板聚集也有抑制作用[11～13]。吴茱萸次碱的抗血栓作用机制可能与其抑制磷脂酶 C 活性，从而降低磷酸肌醇的损耗、抑制血栓烷 A_2 形成，造成对激活血小板聚集 Ca^{2+} 流动受抑有关。

2. 血管松弛作用

吴茱萸次碱对大鼠胸主动脉血管平滑肌[14]、大鼠肠系膜主动脉环节[15]、家兔和人内肛门括约肌[16]等具有松弛作用，对后者在 1×10^{-10} M～1×10^{-4}浓度有浓度依赖关系。此作用不受 L－N^G－硝基精氨酸甲酯（一氧化氮合酶抑制剂）、亚甲蓝（鸟苷酸环化酶抑制剂）、*N*－乙基顺丁烯二酰亚胺（腺苷酸环化酶抑制剂）所影响，去除黏膜和黏膜下组织也不影响其作用。但用硝基地平（钙通道阻碍剂）处理和用 EDTA 络合掉 Ca^{2+} 却大大减弱其松弛作用。因此，吴茱萸次碱的平滑肌松弛作用与 NO－cGMP 途径无关，而与 Ca^{2+} 有重要关系。吴茱萸次碱也有子宫收缩作用[17]，其单盐酸盐的子宫收缩作用有效浓度小于 1.0μg·mL^{-1}。

3. 抗缺氧作用

含有吴茱萸次碱的吴茱萸提取物具有抗缺氧作用[18]。

4. 抗炎作用

给大鼠腹腔注射吴茱萸次碱对角叉菜胶诱导的大鼠足肿胀具有抑制活性。此作用与其

直接抑制 COX－2 活性有关[19]。

5．对人细胞因子的影响

吴茱萸提取物体外对人单核细胞细胞因子 IL－1β、IL－6、TNF－α 和 GM－CSF 分泌有双相调节作用。低浓度有诱导作用，高浓度无作用[20, 21]。

6．对肝脏药物代谢酶的影响

按 50mg·kg^{-1}·天$^{-1}$剂量给 C57BL/6J 小鼠灌胃吴茱萸次碱，可诱导肝脏 CYP1A1 和 CYP1A2 药物代谢酶[22]。

7．其他作用

有镇痛、升高体温和轻度影响呼吸与血压的作用。

【分析方法】

高效液相色谱法测定血浆中吴茱萸次碱[10]

仪器：Waters 6000 高效液相色谱仪，UV－Vis 检测器。

色谱条件：色谱柱为 Nacalai Tesque 5C_{18}－AR 柱（150mm× 4.6mm I.D.，5 μm）；流动相为乙腈－水－正磷酸（60:40:0.1，v/v/v，pH 2.5～2.8）；流速为 1mL·min^{-1}；检测波长为 344 nm，室温检测。化学对照品为吴茱萸次碱。测定血浆中吴茱萸次碱的含量。

对照品溶液的配制：精密称取吴茱萸次碱对照品适量，用乙腈配成对照品溶液（1mg·mL^{-1}），4℃备用。分析前用乙腈稀释成 0.1、0.01、0.001mg·mL^{-1}浓度梯度，按上述条件进行测定，绘制工作曲线。样品回收率：在 0.05、0.1、0.5μg·mL^{-1}血浆浓度的回收率分别为 102.28%、99.44%和 98.41%。吴茱萸次碱在 0.01～4μg·mL^{-1}范围内成线性关系，回归方程 $y = 0.751\ x - 0.011$（$r^2 = 0.999$），最低检测限量 0.01μg。在 0.05、0.5、5.0μg·mL^{-1}浓度时的日内偏差 *C.V.* 分别为 9.84%、0.66%和 2.15%；日间偏差 *C.V.* 分别为分别为 9.09%、0.97%和 1.22%。

样品溶液制备与测定：按 2mg·kg^{-1}剂量给雄性 SD 系大鼠静脉注射吴茱萸次碱，2.5、5、10、15、20、30、45、60、120min 后分别直接心穿刺术取血，分别放入肝素管中，在 8000 g 条件下离心 3min。取 0.1mL 血浆，与含有内标物质丹皮酚（1μg·mL^{-1}）的乙腈混合，在 8000 g 条件下离心 3min 去除蛋白。取上清 2μL 直接进样分析。

【化学结构谱学数据】

吴茱萸次碱：无色针晶（EtOAc），mp 260～261℃。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3339，1647，1597，1544，1487，1466，1325，1227，766，758，727 cm^{-1}；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：362（3.46），345（3.55），331（3.48），289（2.91），276（2.88），240（sh），234（sh），213（3.54）；EI－MS：*m/z* 287 [M]$^+$（100），258（6.1），144（19.1），129（13.6），115（3.1），77（3.5）。^{1}H－NMR（500MHz，DMSO－d_6）δ：11.87（1H，br s，H－*N*－1），8.15（1H，d，*J* = 8.0Hz，H－19），7.79（1H，dd，*J* = 7.5，7.0Hz，H－17），7.67（1H，d，*J* = 8.0Hz，H－16），7.63（1H，d，*J* = 8.0Hz，H－9），7.48（1H，d，*J* = 8.0Hz，H－12），7.46（1H，dd，*J* = 7.0，7.5Hz，H－18），7.25（1H，t，*J* = 7.0 Hz，H－11），7.07（1H，t，*J* = 7.0 Hz，H－10），4.44（2H，dd，*J* = 6.0，6.5Hz，H－5），3.16（2H，dd，*J* = 6.0，6.5Hz，H－6）；^{13}C－NMR（125MHz，DMSO－d_6）δ：127.1（C－2），145.3（C－3），40.8（C－5），18.9（C－6），117.8（C－7），124.9（C－8），119.9（C－9），119.7（C－10），124.7（C－11），112.5（C－12），138.6

(C-13), 147.3 (C-15), 126.6 (C-16), 134.4 (C-17), 125.9 (C-18), 126.4 (C-19), 120.7 (C-20), 160.6 (C-21)[1]。

【附记】

可试用于治疗偏头痛、抗血栓、活动过强和机能亢进引起的肛门直肠功能衰竭[16]。

参 考 文 献

1. 张虎，杨秀伟，崔育新. 吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱的碳氢 NMR 信号全指定. 波谱学杂志，1999，16 (6)：563～567
2. Hsu HY, Chen YP, Hong M. *The Chemical constituents of oriental herbs*. Taiwan: Oriental Healing Arts Institute, 1982, I: 1380; 1985, II: 729
3. Cordell GA, Saxton JE, Shamma M *et al*. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall Ltd, 1989, p 933
4. 唐元清，冯孝章，黄量. 吴茱萸化学成分的研究. 药学学报，1996，31 (2)：151～155
5. 盖玲，饶高雄，宋纯清，等. 石虎化学成分的研究. 药学学报，2001，36 (10)：743～745
6. Lee SK, Kim NH, Lee J, *et al*. Induction of cytochrome P450s by rutaecarpine and metabolism of rutaecarpine by cytochrome P450s. *Planta Med*., 2004, 70 (8): 753～757
7. Ueng YF, Wang JJ, Lin LC, *et al*. Induction of cytochrome P450-dependent monooxygenase in mouse liver and kidney by rutaecarpine, an alkaloid of the herbal drug Evodia rutaecarpa. Life Sci., 2001, 70 (2): 207～217
8. Chen TL, Guengerich FP, Chen CF. *et al*. The alkaloid rutaecarpine is a selective inhibitor of cytochrome P450 1A in mouse and human liver microsomes. Drug Metab. Dispos., 2002, 30 (3): 349～353
9. Lee SK, Lee J, Lee ES, *et al*. Characterization of in vitro metabolites of rutaecarpine in rat liver microsomes using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid. Commun. Mass Spectrom*., 2004, 18 (10): 1073～1080
10. Ko HC, Tsai TH, Chou CJ, *et al*. High-performance liquid chromatographic determination of rutaecarpine in rat plasma: application to pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B*, 1994, 655: 27～31
11. Sheu JR, Hung WC, Wu CH, *et al*. Antithrombotic effect of rutaecarpine, an alkaloid isola-ted from *Evodia rutaecarpa*, on platelet plug formation in in vivo experiments. *Br. J. Haematol*., 2000, 110 (1): 110～115
12. Sheu JR, Kan YC, Hung WC, *et al*. The antiplatelet activity of rutaecarpine, is mediated through inhibition of phospholipase C. *Thromb. Res*., 1998, 92 (2): 53～64
13. Sheu JR, Hung WC, Lee YM, *et al*. Mechanism of inhibition of platelet aggregation by rutaecarpine, an alkaloid isolated from *Evodia rutaecarpa*. *Eur. J. Pharmacol*., 1996, 318 (1): 469～475
14. Chiou WF, Shum AY, Liao JF, *et al*. Studies of the cellular mechanisms underlying the vasorelaxant effects of rutaecarpine, a bioactive component extracted from an herbal drug. *J. Cardiovas. Pharmacol*., 1997, 29 (4): 490～498
15. Chiou WF, Chou CJ, Liao JF, *et al*. The mechanism of the vasodilator effect of rutaecarpine, an alkaloid isolated from *Evodia rutaecarpa*. *Eur. J. Pharmacol*., 1994, 257: 59～66
16. Jiang JK, Chiu JH, Yu IT, *et al*. In vitro relaxation of rabbit and human internal anal sphincter by rutaecarpine, an alkaloid isolated from *Evodia rutaecarpa*. *Life Sciences*, 2000, 66 (24): 2323～2335
17. King CL, Kong YC, Wong NS, *et al*. Uterotonic effect of *Evodia rutaecarpa* alkaloids. *J. Nat. Prod*., 1980, 43 (5): 577～582
18. Yamahara J, Yamada T, Kitani T, *et al*. Antianoxic action and active constituents of evodiae fructus. *Chem. Pharm. Bull*., 1989, 37 (7): 1820～1822
19. Moon TC, Murakami M, Kudo I, *et al*. A new class of COX-2 inhibitor, rutaecarpine from *Evodia rutaecarpa*.

Inflamm. Res., 1999, 48 (12): 621 ~ 625

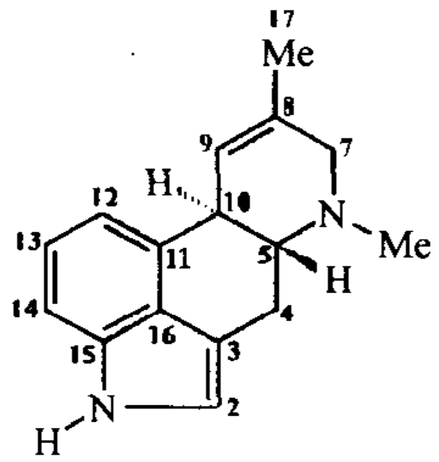
20. Chang CP, Chang JY, Wang FY, *et al*. The effect of *Evodia rutaecarpa* extract on cytokine secretion by human mononuclear cells *in vitro*. *Am. J. Chin. Med.*, 1995, 23 (2): 173 ~ 180
21. Chang JY, Yang TY, Chang CP, *et al*. The effect of "chi – han (hot nature)" Chinese herbs on the secretion of IL – 1β and TNF – α by mononuclear cells. *Kao – Hsiung – I – Hsueh – ko – Hsueh – Tsa – Chih*, 1996, 12 (1): 18 ~ 24
22. Ueng YF, Wang JJ, Lin LC, *et al*. Induction of cytochrome P450 – dependent monooxygenase in mouse liver and kidney by rutaecarpine, an alkaloid of the herbal drug *Evodia rutaecarpa*. *Life Sci.*, 2001, 70: 207 ~ 217

田 麦 角 碱

【化学名】8，9 – Didehydro – 6，8 – dimethyl – ergoline

【英文名】Agroclavine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{18}N_2$，238

【来源】

1. 麦角菌 *Claviceps purpurea*（Fr.）Tulasne 寄生在黑麦（*Secale cereale* L.）等植物子房中所形成的菌核[1]

【ADME/Tox.】

大鼠肝脏微粒体细胞色素药物代谢酶和豚鼠肾上腺微粒体细胞色素药物代谢酶能将田麦角碱代谢为降田麦角碱（noragroclavine）和野麦角碱（elymoclavine）[2]（图 5 – 23）。

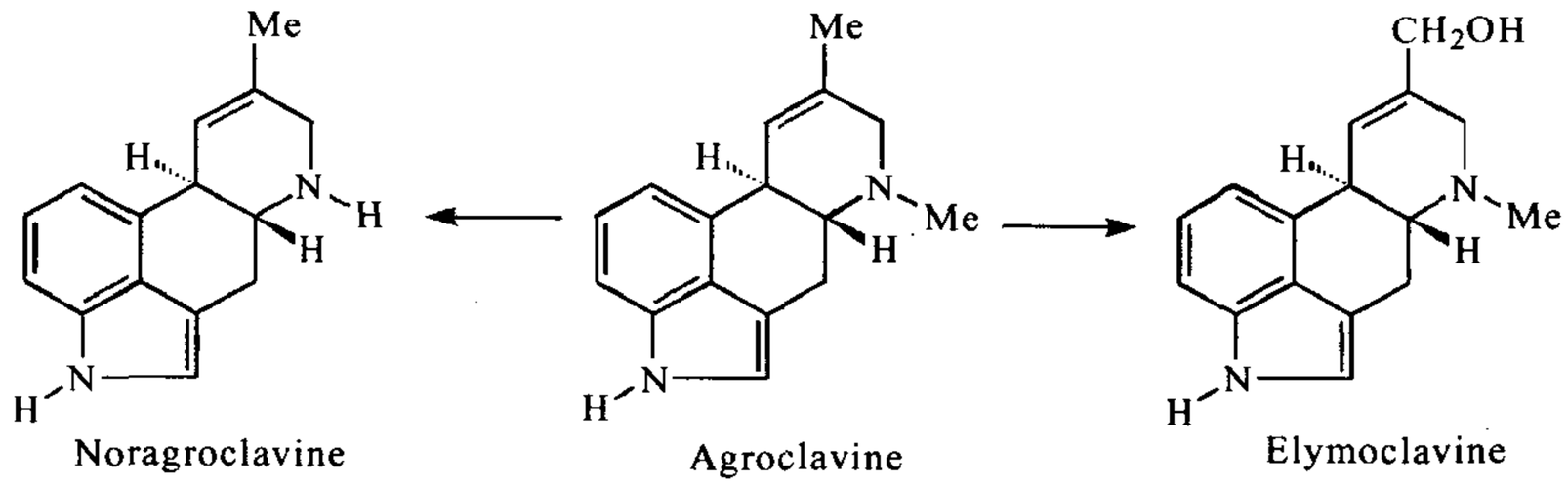


图 5 – 23 田麦角碱在微粒体的转化

【生物活性】

体外实验证明田麦角碱能促进天然杀伤细胞的活性，增加白介素 – 2 和 γ – 干扰素的

产生，延长荷瘤大鼠生存期。体内实验也证明田麦角碱可促进大鼠天然杀伤细胞的活性，且能轻微增加肌酸激酶 MB，但不影响丙氨酸转移酶[3]。田麦角碱还有抗肿瘤作用[4]。田麦角碱是多巴胺受体竞争剂，对猴子和大鼠的空间记忆有一定损伤[5, 6]。完整的兔视网膜体外试验表明，田麦角碱有拟多巴胺作用，是一种优良的 cAMP 诱导剂。在 10^{-6}和 10^{-4}M 浓度下，分别有中等和最大程度的激发作用。田麦角碱引起 cAMP 蓄积作用可被氟非那嗪和锂所阻断[7]。

【分析方法】

将本品作成 TFA 衍生物和 TMS 衍生物，应用气相－液相色谱（GLC）法进行分析测定[8]。

【化学结构谱学数据】

田麦角碱：棒状结晶（Et_2O），mp 198 ~ 203℃；针状结晶（Me_2CO），mp 205 ~ 206℃；$[\alpha]_D^{20}$ - 155°（*c* 0.9，$CHCl_3$）；$[\alpha]_D^{20}$ - 182°（*c* 0.5，吡啶）。UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：225（3.88），284（3.88），293（3.81）[1]。EI－MS *m/z*：238 $[M]^+$，237 $[M^+ - 1]$（100），108[9]。^{1}H－NMR（220 MHz，py－d_5）δ：2.78（1H，dd，*J* = 15.0，12.0 Hz，H－4α），3.31（1H，dd，*J* = 15.0，4.0 Hz，H－4β），2.52（1H，ddd，*J* = 12.0，9.5，4.0 Hz，H－5），3.24（1H，d，*J* = 17.0 Hz，H－7α），2.93（1H，dd or br s，*J* = 17.0，4.0 Hz，H－7β），6.18（2H，br s，H－9α，H－9β），3.74（1H，dd or br s，*J* = 9.5，4.0 Hz，H－10），1.77（1H，s，H－17），2.49（3H，s，*N*－Me）；^{1}H－NMR（220 MHz，$CDCl_3 + F_3COOD$）δ：3.19（1H，H－4β），2.68（1H，H－5），3.33（1H，H－7α），3.13（1H，H－7β），2.56（3H，s，N－Me）；^{13}C－NMR（15.08 MHz，py－d_5）δ：118.3（C－2），111.2（C－3），26.4（C－4），63.6（C－5），60.2（C－7），131.9（C－8），119.4（C－9），40.8（C－10），131.9（C－11），112.0（C－12），122.0（C－13），108.4（C－14），134.0（C－15），126.6（C－16），19.9（C－17），40.2（－N－Me）[10]。

参 考 文 献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：25
2. Wilson BJ, Ramstad E, Jansson I, *et al*. Conversion of agroclavine by mammalian cytochrome P－450. *Biochim. Biophys. Acta*., 1971, 252 (2)：348 ~ 356
3. Starec M, Fiserova A, Rosina J, *et al*. Effect of agroclavine on NK activity *in vivo* under normal and stress conditions in rats. *Physiol Res*., 2001, 50 (5)：513 ~ 519
4. Glatt H, Eich E, Pertz H, *et al*. Mutagenicity experiments on agroclavines, new natural antineoplastic compounds. *Cancer Res*., 1987, 47 (7)：1811 ~ 1814
5. Dudkin KN, Chueva IV, Arinbasarov MU, *et al*. Organization of working memory processes in monkeys: the effects of a dopamine receptor agonist. *Neurosci Behav Physiol*., 2003, 33 (4)：387 ~ 398
6. Bobkova NV, Medvinskaya NI, Nesterova IV, *et al*. Lesioning of spatial memory in mice treated with agroclavin. *Neurosci. Behav. Physiol*., 2003, 33 (4)：301 ~ 306
7. Schorderet M. Dopamine－mimetic activity of ergot derivatives as measured by the production of cyclic AMP in isolated retinae of the rabbit. *Gerontology*, 1978, 24 (Suppl. 1)：86 ~ 93
8. Barrow KD, Quigley FR. Ergot alkaloids: II. Determination of agroclavine by gas－liquid chromatography. *J Chromatogr*., 1975, 105 (2)：393 ~ 395
9. Takako I, Yuji N, Tetsukichi N. Studies on lysergic acd diethylamide and related compounds. II. massspectra of ly-

sergic acid deribatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, 20 (2): 409 ~ 411

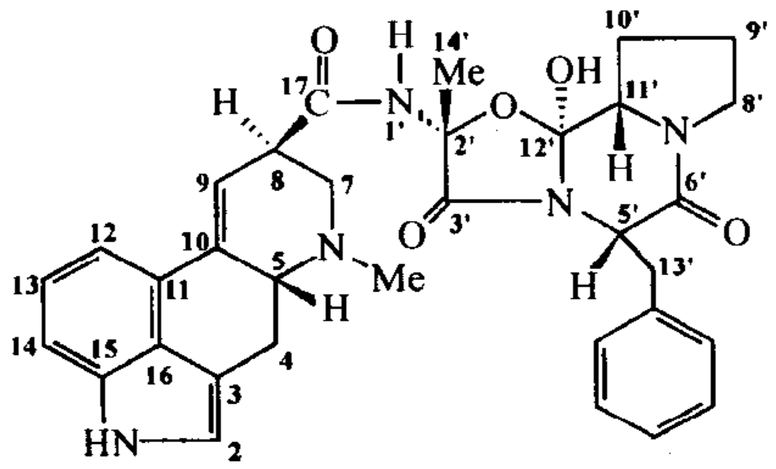
10. Bzch NJ, Boaz HE, Kornfeld EC, *et al*. Nuclear magnetic resonance spectral analysis of the ergot alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1974, 39 (9): 1272 ~ 1276

麦 角 胺

【化学名】Ergotaman – 3′, 6′, 18 – trione, 12′ – hydroxy – 2′ – methyl – 5′ – (2 – phenylmethyl) – , (5′α) –

【英文名】Ergotamine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{33}H_{35}N_5O_5$，581

【来源】

麦角菌 *Claviceps purpurea* (Fr.) Tulasne (*Secales cornutum*) 寄生在禾本科植物黑麦 *Secale cereale* L. 子房中形成的菌核[1, 2]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

口服麦角胺吸收率为 60% ~ 70%，生物利用度为 1%，半衰期 2h。

2. 代谢

牛肝脏微粒体 CYP3A 能够代谢麦角胺，温育 20min 代谢产物量达最大，60min 麦角胺几乎全部被代谢，产生四个羟基化代谢产物：M1 和 M2（分别为不同构型的麦角胺 8′ – 羟基化衍生物），M3 和 M4（分别为不同构型的麦角胺 8′，9′ – 二羟基化衍生物）[3]。

大鼠肝脏微粒体 CYP3A4 能代谢麦角胺，但麦角新碱（ergonovine）和二氢麦角胺（dihydroergotamine）抑制 CYP3A4 活性，从而影响麦角胺的代谢[4]。

3. 毒性和/或不良反应

麦角胺对 DA、NA、HA 受体皆有作用，可引起脑、冠状血管及子宫收缩，对胎儿有毒。长期服用或滥用可引起间歇性跛行，肢端紫绀，甚至坏疽。

麦角中毒通常与其用量过大有关。在与大环内酯类药物（特别是红霉素）并用时，正常剂量也引起麦角中毒。此可能是因麦角胺代谢受抑制或肠吸收增加而导致的血清麦角胺代谢受抑制或肠吸收增加而导致血清胺浓度升高。也有报道麦角胺与利托那韦或维拉帕米并用引起麦角中毒，其相互作用是因肝脏中 CYP3A4 或肠 P – 糖蛋白受到抑制后麦角胺浓度升高所致。因为大多数细胞色素的抑制剂也抑制 P – 糖蛋白，因此应避免将红霉素或其

他的细胞色素 P_{450}3A4 抑制剂与麦角胺制剂合用[5]。

【生物活性】

1. 兴奋子宫作用

在兴奋子宫方面，其作用是已知麦角类生物碱中较弱的，作用迟缓。即使静脉注射亦有相当长的潜伏期，口服效果不可靠[6]。

2. 对心血管的作用

麦角胺对离体血管可使外周血管平滑肌收缩；对整体动物可使血管收缩而产生升压作用，并产生代偿性心动徐缓[7]。在大剂量下，可损伤血管内皮细胞，导致坏疽形成。在已知麦角类生物碱中，麦角胺对血管的作用最强。由于血管收缩作用，使动脉搏动幅度减小。此可能是麦角胺治疗偏头痛的药理依据[6, 7]。

3. 对神经系统的作用

大剂量应用麦角胺能阻断 α－肾上腺素能受体，使肾上腺素的升压作用翻转[6, 8, 9]，但不能阻止交感神经递质的释放[9]。本品还能增强巴比妥类、吗啡、美沙酮的镇静和催眠作用[8]。

【化学结构谱学数据】

麦角胺：细长棱柱结晶（C_6H_6），mp 212 ~ 214℃（dec.）；$[\alpha]_D^{20}$ － 160°（$CHCl_3$）；$UV\lambda_{max}^{EtOH}nm$（ε）：318（7224）[10]。^1H－NMR（270 MHz，$CDCl_3$）δ：8.14（1H，d，J < 1.5 Hz，H－1），6.91（1H，dd，J = 1.8，0.5 Hz，H－2），2.79（1H，dddd，J = 1.8，14.2，11.9 Hz，H－4α），3.32（1H，ddd，J = 0.5，14.2，5.0 Hz，H－4β），3.73（1H，dddd，J = 11.9，5.0，1.5，2.0 Hz，H－5β），2.61（3H，$N-CH_3$），2.96（1H，dd，J = 11.9 3.9 Hz，H－7α），2.78（1H，dd，J = 11.9，3.4 Hz，H－7β），3.18（1H，dddd，J = 1.5，3.9，3.4，5.5 Hz，H－8α），6.34（1H，dd，J = 2.0，5.5 Hz，H－9），9.04（1H，$N_1'-H$），7.0－7.5（3H，H－12，13，14），1.51（3H，$C_{2'}-CH_3$），4.69（1H，dd，J = 6.6，5.5 Hz，H－5′），~3.6（3H，H－8′&H－11′），~2.1（4H，H－9′& H－10′），3.46（1H，dd，J = 6.6，14.0 Hz，H－13′α），3.26（1H，dd，J = 5.5，14.0 Hz，H－13′β），6.97（1H，d，J = 1.7 Hz，$C_{15}'-OH$）；^{13}C－NMR（15.08 MHz，DMSO－d_6）δ：119.4（C－2），108.8（C－3），26.6（C－4），62.4（C－5），55.1（C－7），42.6（C－8），118.3（C－9），136.0（C－10），127.1（C－11），111.0（C－12），122.2（C－13），110.2（C－14），133.8（C－15），125.9（C－16），174.3（C－17），43.4（N－Me）[11, 12]。

【附记】

用于治疗偏头痛发作。由于麦角胺的毒副作用，Tfelt－Hansen 等提出应用原则：①延长性偏头痛发作 >48h、且发作不频繁者，可用麦角胺。但对频繁复发效果差；②频繁用药可诱发头痛及头痛反弹，应限制应用，一次/周或六次/月。反复发作者应使用预防药；③应尽早在每次发作即给药 0.5 ~ 2.0mg，剂量以不良反应最小为宜，服药后半小时无效，不主张重复给药；④直肠给药优于口服或注射[13]。

参　考　文　献

1. Цицин НВ. Атлас Лекарственных растений СССР, 1962: 528

2. Miscov V, Rosca L, Nichiforescu E. Evaluation of indigenous *Secalis cornuta*. Ⅲ Qualitative determination of natu-

rally occurring alkaloids of the lysegc type of thin – layer chromato – graphy. *Farmacia* (Bucharest), 1973, 21 (8): 499 ~ 510

3. Moubarak AS, Rosenkrans CF Jr. Hepatic metabolism of ergot alkaloids in beef cattle by cytochrome P450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 274 (3): 746 ~ 749
4. Moubarak AS, Rosenkrans CF Jr, Johnson ZB. Modulation of cytochrome P450 metabolism by ergonovine and dihydroergotamine. *Vet. Hum. Toxicol.*, 2003, 45 (1): 6 ~ 9
5. 时颖华. 麦角胺和红霉素应避免合用. 药物不良反应杂志, 2002, (1): 62
6. 张昌绍. 药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 196
7. Beckman H. *Pharmacology, the Nature, Action and Use of Drugs*. Philadelphia: Saunders, 1961: 217
8. Sollmann TH. *A Manual of Pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology*. Philadelphia: Saunders, 1957: 528, 530, 531
9. Grollman A. *Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1960: 301 ~ 303
10. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: 229
11. Pierri L, Pitman IH, Rae ID, *et al*. Conformational analysis of the ergot alkaloids ergotamine and ergotaminine. *J. Med. Chem.*, 1982, 25: 937 ~ 942
12. Bach NJ, Boaz HE, Kornfeld EC, *et al*. Nuclear magnetic resonance spectral analysis of the ergot alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1974, 39 (9): 1272 ~ 1276
13. Tfelt – Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, *et al*. Erogtamine in the actue treatment of migraine. *Brain*, 2000, 123 (1): 9 ~ 18

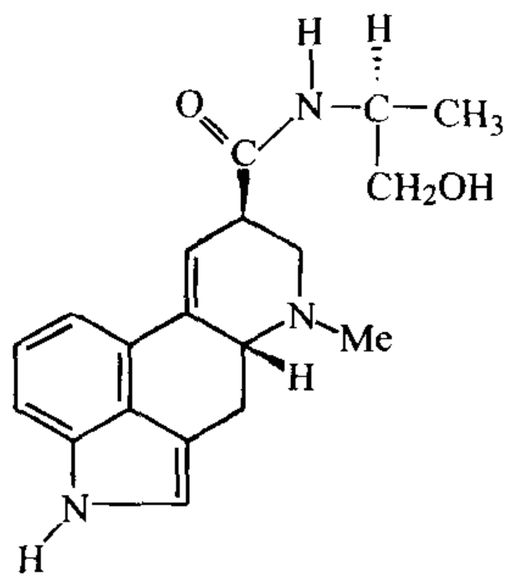
麦 角 新 碱

【化学名】9, 10 – Didehydro – *N* – (2 – hydroxy – 1 – methylethyl) – 6 – methyl – ergoline – 8 – carboxamide, [8β (*S*)] –

【英文名】Ergometrine

【异 名】Ergonovine, Ergobasine, Ergotocine, Ergosteterine, Ergotrate, Ergoklinine, Syntometrine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{23}N_3O_2$, 325

【来源】

麦角菌 *Claviceps purpurea*（Fr.）Tulasne（*Secales cornutum*）寄生在禾本科植物黑麦 *Secale cereale* L. 子房中形成的菌核

【ADME/Tox.】

1. 药代动力学[1]

给六名志愿受试者按 0.200mg 口服麦角新碱或按 0.075mg 剂量静脉注射麦角新碱马来酸酯，生物利用度个体间差异较大，为 34% ~ 117%。

静脉给药的药代动力学过程符合二室模型，$t_{1/2\alpha}$ = （0.18 ± 0.20）h，$t_{1/2\beta}$ = （2.06 ± 0.90）h，CL = （35.9 ± 13.4）$L \cdot h^{-1}$，稳态分布体积 V_{ss} = （73.4 ± 22.0）L。

口服给药的药代动力学过程符合一室模型，吸收半衰期 $t_{1/2\alpha}$ = （0.19 ± 0.22）h，清除半衰期 $t_{1/2\beta}$ = （1.90 ± 0.16）h。

2. 毒性和/或不良反应[2]

对斯普拉 - 道来氏大鼠喂食给药马来酸麦角新碱 4 周，剂量分别为：0、2、10、50、250mg·kg^{-1}。50mg·kg^{-1}和 250mg·kg^{-1}组的雌鼠血糖下降。250mg·kg^{-1}组和雄鼠的 50mg·kg^{-1}组甲状腺素浓度下降。在高剂量组，心、肝、卵巢和肾的重量增加。雄鼠组纵隔淋巴结肿大的发生率有轻微的剂量依赖性增加。组织病理学检查表明，250mg·kg^{-1}组的肝糖原储存增加。本试验的无作用量为 10mg·kg^{-1}。

【生物活性】

有子宫兴奋作用，起效快，毒性低；在豚鼠离体实验中，对神经系统的作用类似于去甲肾上腺素的作用。本品还有抑制惊厥发作的作用。

【分析方法】[3]

已发展了 HPLC 分离、荧光检测的方法测定人血浆中麦角新碱的浓度，血浆中定量限为 75pg/mL。

【化学结构谱学数据】

麦角新碱：有四面体（乙酸乙酯）和细针状体（苯）两种晶型，mp 162℃（dec.）；$[\alpha]_D^{20}$ + 90°（*c* 1，吡啶）。ESI（+）- MS *m/z*: 326 [M + H]；EI - MS *m/z*:, 223 (31), 208 (100), 207 (46), 182 (14), 180 (56), 167 (6), 153 (4), 76 (4), 58 (4), 44 (13)[4]。^{13}C - NMR (15.08 MHz, DMSO - d_6) δ: 119.1 (C - 2), 108.9 (C - 3), 26.8 (C - 4), 62.6 (C - 5), 55.5 (C - 7), 42.8 (C - 8), 120.1 (C - 9), 135.0 (C - 10), 127.4 (C - 11), 111.0 (C - 12), 122.4 (C - 13), 109.0 (C - 14), 133.7 (C - 15), 125.8 (C - 16), 171.2 (C - 17), 43.4 (*N* - Me), 17.4 (Me), 46.4 (*N* - CH), 64.4 (OCH_2)[5]。

【附记】[6]

比较了甲基麦角新碱在男性和未受孕女性的药代动力学特性和生物利用度。0.125mg 和 0.200mg 剂量，在口服和静脉注射交叉进行。

静脉注射时，药代动力学行为皆为二室模型。分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$分别为（0.19 ± 0.27）h 和（0.10 ± 0.04）h，清除半衰期 $t_{1/2\beta}$分别为（1.85 ± 0.28）h 和（1.94 ± 0.34）h，总体清除率 CL 分别为（33.2 ± 11.8）$L \cdot h^{-1}$和（22.18 ± 3.10）$L \cdot h^{-1}$。两组间药代动力学参数没有显著性差异。

口服给药为一室模型性质，对数时间依赖于受试者，男性［(0.33 ± 0.09) h］比女性

[(0.09 ± 0.07) h] 长；清除半衰期 $t_{1/2\beta}$男性 [(2.08 ± 0.43) h) 比女性 [(1.42 ± 0.31) h] 长，两组间比较 $p = 0.012$；在两组内，口服生物利用度相差较大，为 22% ~ 138%。

参 考 文 献

1. de Groot AN, Vree TB, Hekster YA, *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of oral ergometrine in male volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.*, 1994, 15 (1): 65 ~ 73
2. Peters – Volleberg GWM, Beems RB, Speijers GJA. Subacute Toxicity of Ergometrine Maleate in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 1996, 34 (10): 951 ~ 958
3. de Groot AN, Vree TB, Hekster YA, *et al*. High – performance liquid chromatography of ergometrine and preliminary pharmacokinetics in plasma of men. *J. Chromatogr.*, 1993, 613 (1): 158 ~ 161
4. Lehner AF, Craig M, Fannin N, *et al*. Fragmentation patterns of selected ergot alkaloids by electrospray ionization tandem quadrupole mass spectrometry. *J. Mass Spectrometry*, 2004, 39 (11): 1275 ~ 1286
5. Bach NJ, Boaz HE, Kornfeld EC, *et al*. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XXI. Nuclear magnetic resonance spectral analysis of the ergot alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1974, 39 (9): 1272 ~ 1276
6. de Groot AN, Vree TB, Hekster YA, *et al*. Comparison of the bioavailability and pharmacokinetics of oral methylergometrine in men and women. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 33 (6): 328 ~ 332

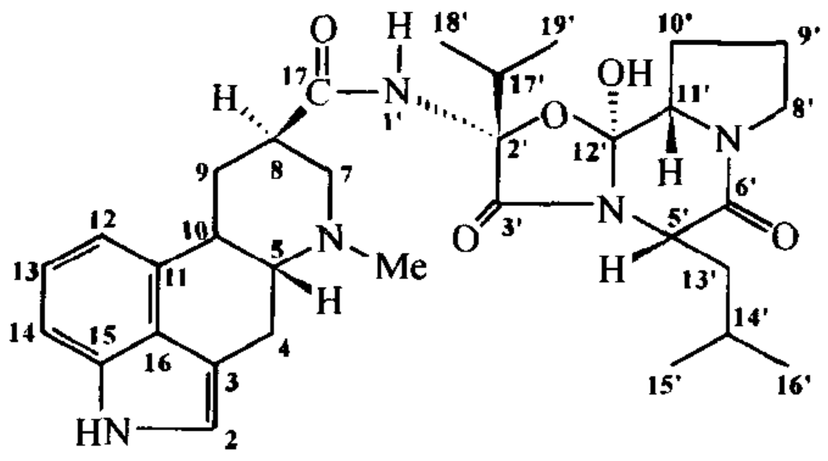
α – 二氢麦角隐亭

【化学名】Ergotaman – 3′, 6′, 18 – trione, 9, 10 – dihydro – 12′ – hydroxy – 2′ – (1 – methylethyl) – 5′ – (2 – methylpropyl) –, (5′α, 10α) –

【英文名】α – dihydroergocryptine

【异名】α – dihydroergocriptine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{32}H_{43}N_5O_5$，578

【来源】

麦角菌 *Claviceps purpurea* (Fr.) Tulasne (*Secales cornutum*) 寄生在禾本科植物黑麦 *Secale cereale* L. 子房中形成的菌核

【ADME/Tox.】

1. 吸收分布

给药后吸收迅速，分布在所有组织中。肺、肾和肝较高，在脑中亦有分布。多次给药

药物在血浆和组织中的分布与单次给药的类似，提示药物在组织中无蓄积现象[1]。

2. 代谢

在体外与人肝细胞，以及两组表达单一人细胞色素 P450（1A1，1A2，1B1，2A6，2C8，2C9，2C18，2C19；2D6，2E1，3A4）的感受态细胞系进行培养。仅仅在表达人细胞色素 CYP3A4 的细胞系中可以检测到单羟基和二羟基的代谢产物。在三个不同来源的人肝细胞培养物中发现了这些代谢产物。在人肝细胞中加入 1 μM 的 α－二氢麦角隐亭培养 24 小时后，检测到约 60%的单羟基化代谢产物和约 20%的二羟基化代谢产物，亦即有约 80%的原化合物被代谢。研究还表明，在人肝细胞中加入 10 μM 的 α－二氢麦角隐亭可以诱导 CYP3A4 和 CYP2E1 的 mRNA 的表达。另外，α－二氢麦角隐亭还有抑制 CYP3A4 介导的睾酮代谢的作用[2]。

本品口服生物利用度低，迅速、广泛代谢，存在首过效应[1]。

3. 排泄

原形药物在尿液中的排泄率很低，静脉给药在尿液中的排泄率是给予剂量的 0.38%，灌胃给药是 0.04%[1]。

4. 药代动力学

按 5mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射二氢麦角隐亭甲基磺酸盐，血浆药物浓度－时间曲线符合三室模型，清除半衰期 $t_{1/2\beta}$分别为 6.78h。按 20mg·kg^{-1}单剂量灌胃给药，血中药物浓度－时间曲线出现两个峰值，第二个峰（约 6h）可能由于药物存在肠肝循环所致；吸收半衰期为 0.02h，分布半衰期为 2.15h，清除半衰期为 5.83h。在同样剂量下多次给药，药代动力学行为与单剂量给药相似。单剂量给药的绝对生物利用度为 4.14%，多次给药的绝对生物利用度为 3.95%[1]。

【生物活性】

1. 抗脑血管缺血作用

对 α 肾上腺素能受体有很强的拮抗亲和力，可改善脑和末梢循环，而改善微循环，提高脑细胞代谢功能，增加脑内的超氧化物岐化酶 SOD 水平，达到治疗脑缺血症状的目的[3]。

2. 多巴胺受体激动作用

可直接激动 D_2 多巴胺受体和充分激动 D_1 多巴胺受体。口服后的清除半衰期较其他同类药的时间延长可达 12～15h，很少有浓度波动，具有稳定的波峰和波谷浓度。因此能使纹状体多巴胺受体受到持续的刺激，有效地改善帕金森病患者的总体运动能力，同时可以显著改善帕金森病的运动迟缓、震颤和强直三大主要症状[4,5]。

【分析方法】

已发展了 HPLC 法测定大鼠血浆，器官（肾、心脏、肺、脾、肝脏和脑）和尿中 α－二氢麦角隐亭的浓度[1]，HPLC－MS 法测定人血浆中 α－二氢麦角隐亭的浓度[6]。

【附记】

由 α－二氢麦角隐亭甲磺酸盐和咖啡因组成的复方甲磺酸二氢麦角隐亭（活血素）已经开发上市，其中咖啡因可促进二氢麦角隐亭肠道吸收，提高其血浆水平。片剂每片含甲磺酸 α－二氢麦角隐亭 4mg，咖啡因 40mg；口服液每 2mL 含甲磺酸 α－二氢麦角隐亭 2mg、

咖啡因 20mg。该制剂可用于耳蜗、前庭功能障碍如眩晕、耳鸣等脑血管功能不全引起的病症；老年性黄斑病变，糖尿病和高血压引起的视网膜病变如视力障碍等眼科疾病；脑血管意外后遗症；外周循环疾病：如雷诺病、血栓性脉管炎、刺痛感等。

对 36 例服用复方多巴治疗已有药效减退的中、晚期帕金森病患者加用活血素口服液 4mL，每日 2 次，连续服用 8 周。结果 10 例（27.8%）有中度疗效，15 例（41.7%）有轻度疗效，双手动作减少、强直、姿势、行走时上肢摆动、步态、震颤、面容、坐起立运动、言语、自我照顾等十大症状在加药前、后的差异有显著性。不良反应主要为胃肠道反应，未发现其他严重不良反应。因此，对于复方多巴治疗已有药效减退的帕金森病患者，加用二氢麦角隐亭是安全、有效的[7]。

参 考 文 献

1. Coppi G, Silingardi S. Pharmacokinetics of alpha – dihydroergocriptine in rats after single intravenous and single and repeated oral administrations. *Biopharm. Drug Dispos.*, 1995, 16 (4): 333 ~ 342
2. Althaus M, Retzow A, Castell JV, *et al*. In vitro identification of the cytochrome P450 isoform responsible for the metabolism of α – dihydroergocryptine. *Xenobiotica*, 2000, 30 (11): 1033 ~ 1045
3. 杨松，周长满，鄂玲玲，等. α – 二氢麦角隐亭在大鼠缺血性脊髓损伤中作用的探讨. 解剖学报，2000, 31 (2): 116 ~ 119
4. 王新德. 多巴胺能受体激动剂治疗研究进展. 中华老年医学杂志，2004, 23 (7): 452 ~ 453
5. 彭蓉，周东，赖晓辉，等. α – 二氢麦角隐亭治疗帕金森病的有效性和安全性. 华西药学杂志，2004, 19 (4): 313 ~ 315
6. Friedrich G, Appel K, Rose T, *et al*. Determination of dihydroergocryptine in human plasma and urine samples using on – line sample extraction – column – switching reversed – phase liquid chromatography – mass spectrometry. *J. Chromat. B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2004, 808 (2): 131 ~ 139
7. 童晓欣，童萼塘. 二氢麦角隐亭 A 联合复方多巴治疗帕金森病. 医药导报，2004, 23 (2): 89 ~ 90

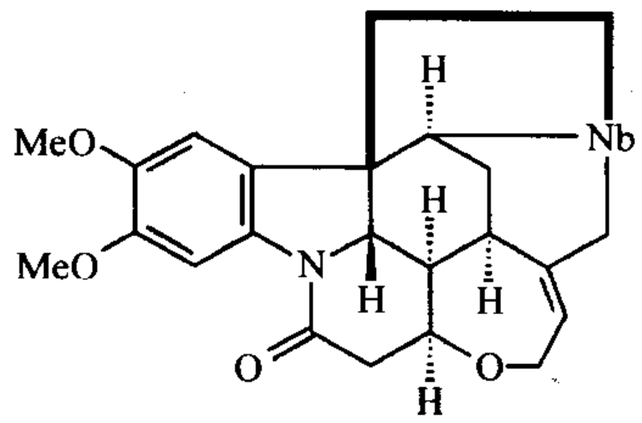
马 钱 子 碱

【化学名】2, 3 – Dimethoxy – strychnidin – 10 – one

【英文名】Brucine

【异名】不鲁生

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{23}H_{26}N_2O_4$，394

【来源】

1. 伊卡亚马钱 *Strychnos icaja* Baill. 的种子[1]

2. 吕宋豆 *S. ignatii* Berg. 的种子[1]

3. 马钱 *S. nux – vomica* L. 的根皮、叶及种子[2~4]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

马钱子碱可诱导肝脏 CYP2B3、CYP2B1 和 2B2 以及谷胱甘肽 S – 转移酶和 UDP – 葡萄糖醛酸转移酶[5, 6]。

2. 药代动力学

按 30mg·kg^{-1}剂量给小鼠腹腔注射马钱子碱，绘制时间 – 效应曲线，马钱子碱药效的衰竭呈一级动力学过程并基本符合二房室开放模型[7]。以给药后 90 ~ 480min 诸点进行直线回归，求出其消除相的速度常数 $\beta = 0.00498\text{min}^{-1}$，半衰期 $t_{1/2\beta} = 2.32\text{h}$，分布相速率常数 $\alpha = 0.05201\text{min}^{-1}$，半衰期 $t_{1/2\alpha} = 13.33\text{min}$，药效曲线下面积 $AUC = 17101.2\Delta\text{E\% min}$，其药效持续时间 Tc 约为 8h。

给大鼠经股静脉注射马钱子砂烫炮制品总生物碱，马钱子碱的代谢为二室开放模型，主要药代动力学参数[8]为：$A = (379 \pm 179)\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$，$\alpha = (0.27 \pm 0.20)\ \text{min}^{-1}$，$B = (55 \pm 23)\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$，$\beta = (0.0018 \pm 0.0005)\ \text{min}^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (4 \pm 3)\ \text{min}$，$t_{1/2\beta} = (416 \pm 131)\ \text{min}$，$K_{21} = (0.036 \pm 0.025)\ \text{min}^{-1}$，$K_{10} = (0.013 \pm 0.004)\ \text{min}^{-1}$，$K_{12} = (0.22 \pm 0.17)\ \text{min}^{-1}$，$CL = (21 \pm 12)\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$，$V_c = (1.7 \pm 1.1)\ \text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$，$V_d = (12 \pm 7)\ \text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$，$AUC = (35240 \pm 15616)\ \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$。

3. 毒性

犬静脉注射的 LD_{50}值为 8mg·kg^{-1}。

【生物活性】

1. 祛痰止咳作用

本品对呼吸系统的作用仅为士的宁的 1/8，对由氨水和 CS_2 所致小鼠咳嗽有较强的镇咳作用，其强度超过可待因，口服较腹腔注射效果更好。家兔实验表明，长期用药和增加用量时可加强抗组胺作用，具祛痰作用，但止咳作用较弱。

2. 对神经系统的作用

本品有箭毒样作用。

3. 抗菌作用

体外试验本品有抑菌活性。

4. 抗氧化作用[9]

马钱子碱在 X – XOD 系和吩嗪甲基硫酸酯（phenazine methosulphate） – NADHX 系对超氧阴离子自由基的 IC_{50}分别为（97.3 ± 1.2）μmol 和（10.7 ± 1.2）μmol。对 XOD 抑制作用的 IC_{50}分别为（35.0 ± 1.8）μmol。

5. 细胞毒作用[10]

马钱子碱对人肿瘤 HeLa、K562 和 HEP – 2 细胞系生长的 IC_{50}均在 100×10^{-6}mol 或

以上。

6. 镇痛作用[7]

在经典热板法实验中，给小鼠腹腔注射马钱子碱注射剂，有显著的镇痛作用（以马钱子散混悬剂给小鼠灌胃的镇痛效果不佳，甚至尚未见明显的镇痛作用即可引起动物强烈抽搐致死），且在一定剂量（10、20、30mg·kg^{-1}）范围内其药效强度与给药剂量正相关，低剂量组的痛阈增加率为阴性对照组的 2.4 倍，中剂量组和高剂量组分别为阴性对照组的 3.2 倍和 4.2 倍。通过与吗啡对照，腹腔注射 20mg·kg^{-1}剂量马钱子碱的镇痛作用强度与腹腔注射吗啡 10mg·kg^{-1}剂量的相当。

【分析方法】

HPLC 法分析马钱子碱 *N* - 氧化物的人肠内菌培养液中马钱子碱[11]

仪器：Tri - Rotar - V 高效液相色谱仪，检测器为 JASCO UVIDEC - 100 UV 检测器；岛津 C - R6A 数据处理仪。

色谱条件：Develosil ODS Ph 5 C_{18}色谱柱（250mm × 4.5 mm I.D.）；流动相为 CH_3CN - 0.03 *M* Na_2HPO_4（45∶55）；流速为 1.0mL·min^{-1}；检测波长为 254nm。

分析方法：人肠内菌培养代谢物物以 8% $NaCO_3$ 调 pH 9，以乙酸乙酯 10mL 萃取两次，减压回收乙酸乙酯后所得残渣以 $CHCl_3$ - MeOH（1∶1）溶解，过滤，注入高效液相色谱仪分析测定。

【化学结构谱学数据】

马钱子碱：针状结晶（$Me_2CO - H_2O$），mp 178℃；$[\alpha]_D$ - 127°（$CHCl_3$），$[\alpha]_D$ - 85°（无水 EtOH）。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3030, 2960, 2940, 1600, 1500, 1450, 1410, 1300, 1280, 1230, 1200, 1130, 1010, 860, 760；UVλ_{max}^{MeOH}nm（ε）：302（8010），264（11700），209（24400）。^{1}H - NMR（$CDCl_3$）δ：1.1, 3.8, 3.9, 3.8, 3.9, 5.9, 6.7, 7.8, 6.7, 7.8[12]。

马钱子碱：无色针晶（Me_2CO），mp 172 ~ 173℃；$[\alpha]_D$ - 78.7°（*c* 0.05，$CHCl_3$ - MeOH）。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3030, 2940, 1600, 1500, 1450, 1410, 1300, 1280, 1230, 1200, 1130, 1010, 860, 760；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：209（5.6），263（4.1），301（3.9）；EI - MS *m/z*：394 $[M]^+$。^{1}H - NMR（90 MHz, $CDCl_3$）δ：1.26（1H, dt, H - 13），1.46（1H, d, H - 15β），1.85, 1.87（1H each, m, H - 17α, - 17β），2.34, 2.36（2H, m, H - 15α），2.65（1H, dt, H - 11β），2.72（1H, d, H - 20α），2.85（1H, m, H - 18α），3.07（1H, dd, H - 11α），3.12（1H, m, H - 14），3.20（1H, m, H - 18β），3.70（1H, m, H - 20β），3.82（1H, dd, H - 8），4.02（1H, m, 23α），4.12（1H, m, H - 23β），4.28（1H, dd, H - 12），5.90（1H, br s, H - 22），6.67（1H, d, *J* = 2.5 Hz, H - 4），7.79（1H, d, *J* = 2.5 Hz, H - 1）；^{13}C - NMR（22.5 MHz, $CDCl_3$）δ：105.9（C - 1），146.4（C - 2），149.4（C - 3），101.3（C - 4），136.2（C - 5），123.6（C - 6），52.1（C - 7），60.5（C - 8），169.0（C - 10），42.5（C - 11），78.0（C - 12），48.4（C - 13），31.8（C - 14），27.0（C - 15），60.1（C - 16），42.5（C - 17），50.3（C - 18），52.9（C - 20），140.8（C - 21），127.3（C - 22），64.7（C - 23），56.4（OMe），56.6（OMe）[11, 13, 14]。

【附记】

临床用于治疗偏瘫和局部止痛。

参 考 文 献

1. Frederich M, Choi YH, Angenot L, *et al*. Metabolomic analysis of *Strychnos nux – vomica*, *Strychnos icaja and Strychnos ignatii* extracts by ^{1}H nuclear magnetic resonance spectrometry and multivariate analysis techniques. *Phytochemistry*, 2004, 65: 1993 ~ 2001
2. Rajput PL, Atal CK. Alkaloid composition of the bark of *Strychnos nux – vomica*. *Indian J. Pharm.*, 1969, 31 (3): 87 ~ 88
3. Cai BC, Yang XW, Hattori M, *et al*. Processing of nux vomica (I). Four new alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux – vomica*. *Shoyakugaku Zasshi*, 1990, 44 (1): 42 ~ 46
4. 杨秀伟，严仲凯，蔡宝昌. 马钱子生物碱成分的研究. 中国中药杂志，1993，18 (12)：739 ~ 741
5. Fujisaki H, Mise M, Ishii Y, *et al*. Strychnine and brucine as the potent inducers of drug metabolizing enzymes in rat liver: different profiles from phenobarbital on the induction of cytochrome P450 and UDP – glucuronosyltransferase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268 (2): 1024 ~ 1031
6. Yamada H, Minematsu Y, Nakamura T, *et al*. Brucine as a potent inducer of CYP2B3, the third member of the CYP2B subfamily P450 in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 1996, 19 (2): 291 ~ 293
7. 朱建伟，武继彪，李成韶，等. 马钱子碱镇痛作用及其药效动力学研究. 中国中医药科技，2005，12 (3)：166 ~ 167
8. 徐晓月，蔡宝昌，潘扬等. 马钱子生物碱在大鼠体内的药代动力学研究. 药学学报，2003，38 (6)：458 ~ 461
9. Cai BC, Shi ZY, Kusumoto IT, *et al*. Protective effects of strychnos alkaloids on the xanthine and xanthine oxidase – induced damage to cultured cardiomyocytes. *J. Trad. Med.*, 1995, 12: 173 ~ 179
10. Cai BC, Chen L, Kadota S, *et al*. Processing of nux vomica. IV. A Comparison of cytotoxicity of nine alkaloids from processed seeds of *Strychnos nux – vomica* on tumor cell lines. *Nat. Med.*, 1995, 49 (1): 39 ~ 42
11. El – Mekkawy S, Meselhy MR, Kawata Y, *et al*. Metabolism of strychnine *N* – oxide and brucine *N* – oxide by human intestinal bacteria. *Planta Med.*, 1993, 59: 348 ~ 327
12. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. Cleveland: CRC Press, 2ed., 1975: 564
13. 蔡宝昌，吴皓，杨秀伟，等. 马钱子中 16 个生物碱类化合物的 ^{13}C NMR 谱的数据分析. 药学学报，1994，29 (1)：44 ~ 48
14. 陈德昌主编. 中药化学对照品工作手册（第一版）. 北京：中国医药科技出版社，2000：49 ~ 50

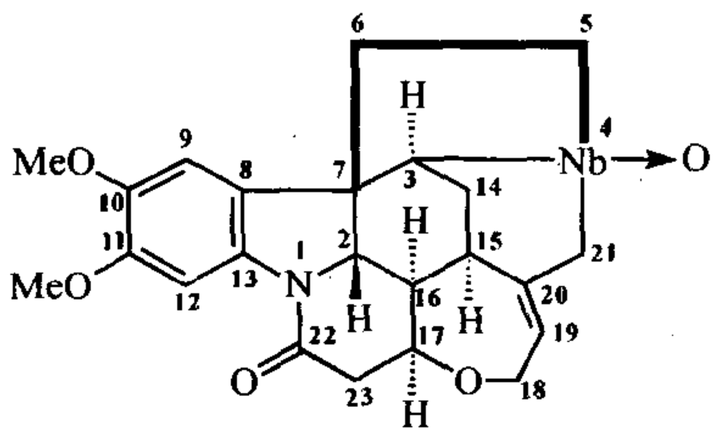
马钱子碱 *N* – 氧化物

【化学名】10，11 – Dimethoxystrychnidin – 22 – one N^{b} – Oxide

【英文名】Brucine *N* – oxide

【异名】2，3 – Dimethoxystrychnidin – 10 – one N^{b} – Oxide

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{23}H_{26}N_2O_5$，410

【来源】

1. 女贞叶马钱 *Strychnos ligustrina* 的去皮木材[1, 2]

2. 马钱子 *S. nux - vomica* L. 的种子和叶[2~5]

3. 长籽马钱 *S. wallichiana* Steud. ex DC. 的叶[2]

【ADME/Tox.】

1. 人肠内菌转化[6]

马钱子碱 *N* - 氧化物 N_{19}以配价键与 *O* 结合。将马钱子碱 *N* - 氧化物与人肠内菌丛中的单菌株温孵（37℃）培养 24h，可得到 16 - 羟基马钱子碱（16 - hydroxybrucine）和马钱子碱（brucine）两个转化产物。在所筛选的 25 株单菌株中，脆弱拟杆菌多形亚种、长双岐杆菌、伪长双岐杆菌、无害芽孢梭菌、产气夹膜梭菌、大肠杆菌、具核梭杆菌、肺炎克雷伯菌、嗜酸乳杆菌、短乳杆菌、厌氧消化链球菌、中间型消化链球菌、奇异变形菌、粪链球菌和小韦荣球菌小亚种能够转化马钱子碱 *N* - 氧化物产生 16 - 羟基马钱子碱，而从其他菌株的转化物中没有检出 16 - 羟基马钱子碱。25 株单菌株都能转化马钱子碱 *N* - 氧化物产生马钱子碱。这些细菌的 16 - 羟基马钱子碱产率都很低。转化活性以嗜酸乳杆菌的相对较高。长双岐杆菌、两岐双岐杆菌、厌氧消化链球菌、植物乳杆菌、小韦荣球菌小亚种、脆弱拟杆菌多形亚种等肠内菌单菌株的马钱子碱产率分别高达 89%、87%、86%、85%、84%和 83%。而嗜酸乳杆菌转化士的宁 *N* - 氧化物产生士的宁的最高产率仅为 21%。这些结果证明马钱子碱 *N* - 氧化物比士的宁 *N* - 氧化物更易被人肠内细菌转化，马钱子碱比士的宁更稳定。

2. 药代动力学[7]

给大鼠经股静脉注射马钱子砂烫炮制品总生物碱，马钱子碱 *N* - 氧化物的代谢为二室开放模型，主要药代动力学参数为：$A = (1596 \pm 459)\ \mu g \cdot L^{-1}$，$B = (297 \pm 154)\ \mu g \cdot L^{-1}$，$\alpha = (0.25 \pm 0.06)\ min^{-1}$，$\beta = (0.0022 \pm 0.0010)\ min^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (3.0 \pm 0.8)\ min$，$t_{1/2\beta} = (342 \pm 141)\ min$，$K_{21} = (0.039 \pm 0.013)\ min^{-1}$，$K_{10} = (0.013 \pm 0.005)\ min^{-1}$，$K_{12} = (0.20 \pm 0.05)\ min^{-1}$，$CL = (2.8 \pm 1.1)\ mL \cdot min^{-1}$，$V_c = (0.23 \pm 0.06)\ L \cdot kg^{-1}$，$V_d = (1.5 \pm 0.6)\ L \cdot kg^{-1}$，$AUC = (177712 \pm 120110)\ \mu g \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$。

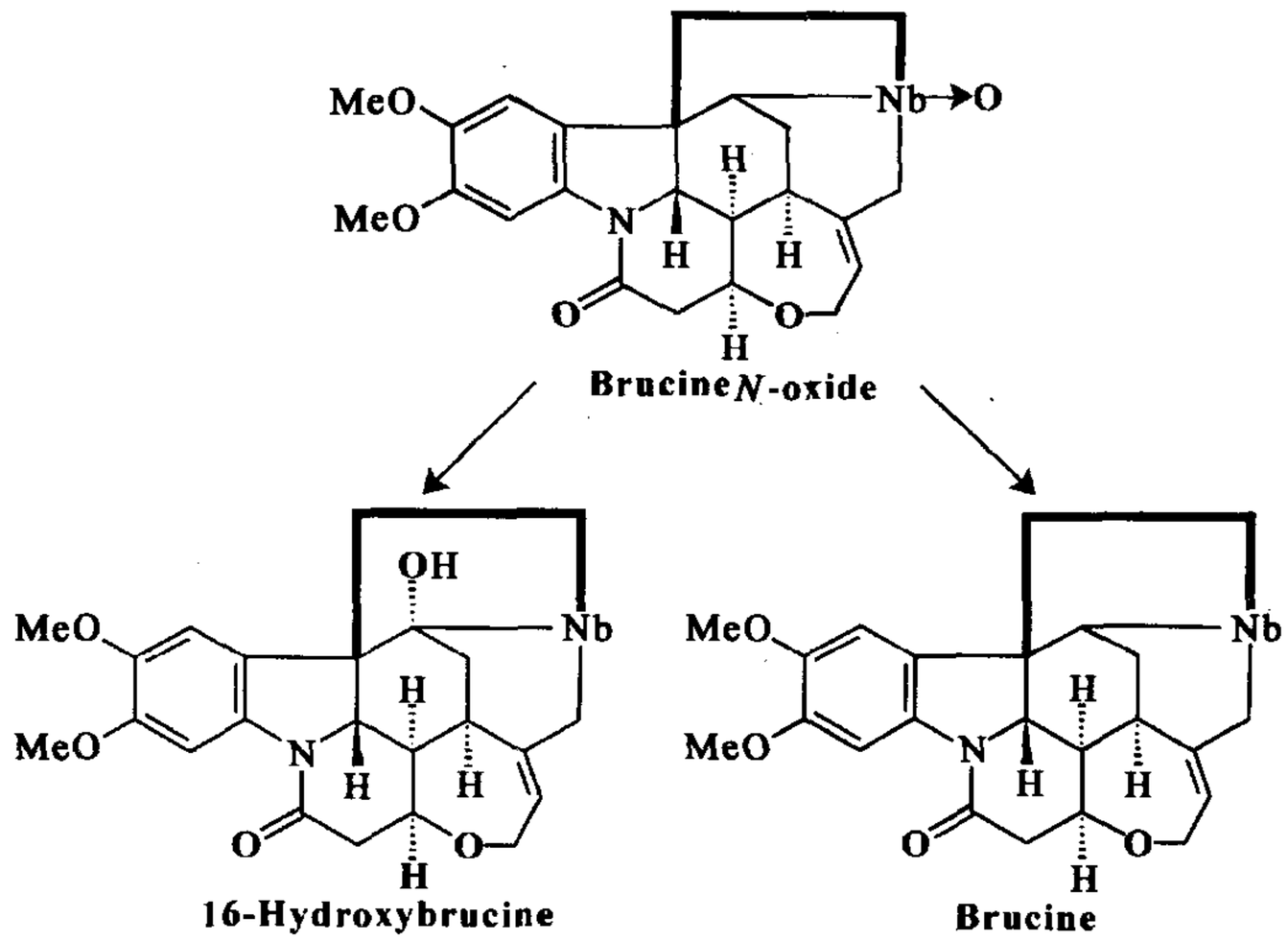


图 5-24 马钱子碱 *N*-氧化物的人肠内细菌转化机制

【生物活性】

1. 抗氧化作用

马钱子碱 *N*-氧化物在 X-XOD 系和吩嗪甲基硫酸酯（phenazine methosulphate）-NADHX 系对超氧阴离子自由基的 IC_{50}分别为（70.6±2.1）μmol 和（13.0±1.1）μmol。对 XOD 抑制作用的 IC_{50}为（21.0±5.0）μmol[8]。

2. 细胞毒活性

马钱子碱 *N*-氧化物对人肿瘤 HeLa、K562 和 HEP-2 细胞系生长的 IC_{50}在 100×10^{-6} mol 或以上。马钱子碱 *N*-氧化物体外对人鼻咽癌细胞株 KB、人白血病 HL-60、人胃癌细胞株 BGC 等肿瘤细胞的生长无抑制作用[9]。

【分析方法】

高效液相色谱分析法[6, 10]

仪器：Tri-Rotar-V 高效液相色谱仪，联机岛津 C-R6A 数据处理仪，JASCO UVIDEC-100 UV 检测器。

色谱条件：层析柱为 Develosil ODS Ph 5 C_{18}（250mm × 4.5 mm I.D.）；流动相为 CH_3CN-0.03M Na_2HPO_4=45:55；流速为 1.0mL·min^{-1}；检测波长为 254nm。

测试样品的制备与测定：将细菌悬浮液（10mL）加入到 GAM 肉汤培养基（100mL）中在 37℃培养 24h。在 7800×g 离心 5min，沉淀物用生理盐水洗 2 次后悬浮在 0.1M 磷酸缓冲液（pH=7.3，10mL）中，加入 10mg 马钱子碱 *N*-氧化物在 37℃培养 4 天。用 8%碳酸钠调 pH=9.0 后用乙酸乙酯（10mL）提取 2 次，合并提取液，减压蒸发，残渣溶于 400μL $CHCl_3$-MeOH（1:1）中，适用于转化产物定性、定量分析。从相应转化产物对照品工作曲线计算转化产物含量。

其他分析方法参见“士的宁 *N*-氧化物”项。

【化学结构谱学数据】

马钱子碱 *N* - 氧化物：无色板状结晶（EtOH），mp 213 ~ 216℃；$[\alpha]_D$ + 16.4°（*c* 0.7，EtOH）；EI - MS *m/z*：410 $[M]^{+}$[3, 4]。^{3}C - NMR（22.5 MHz，$CDCl_3$）δ：58.3（C - 2），82.7（C - 3），67.7（C - 5），38.5（C - 6），52.9（C - 7），119.6（C - 8），104.6（C - 9），146.3（C - 10），149.6（C - 11），100.1（C - 12），135.3（C - 13），24.7（C - 14），29.9（C - 15），47.3（C - 16），76.8（C - 17），63.9（C - 18），133.2（C - 19），135.0（C - 20），71.4（C - 21），168.1（C - 22），41.7（C - 23），55.9（OMe），56.0（OMe）[1, 5]。

【临床与实用价值】

中枢兴奋作用。

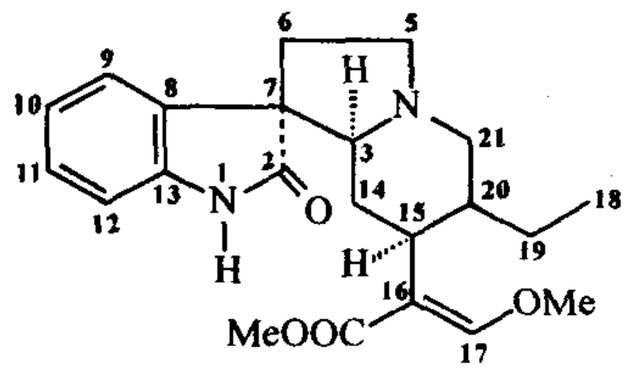
参 考 文 献

1. Asai F, Linuma M, Tanaka T, *et al*. Studies on the components of the folk medicine, Kaju Ular, in timor island. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102: 690 ~ 694
2. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. New York: Chapman and Hall Ltd. 1989: 160
3. 杨秀伟，严仲凯，蔡宝昌. 马钱子生物碱成分的研究. 中国中药杂志，1993；18（12）：739 ~ 741
4. Cai BC, Yang XW, Hattori M, *et al*. Processing of nux vomica (I). Four new alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux - vomica*. *Shoyakugaku Zasshi*, 1990, 44 (1): 42 ~ 46
5. Wenkert E, Cheung HTA, Gottlieb HE, Koch MC, *et al*. Carbon - 13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. 56. Strychnos alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1978, 43 (6): 1099 ~ 1105
6. El - Mekkawy S, Meselhy MR, Kawata Y, *et al*. Metabolism of strychnine *N* - oxie and brucine *N* - oxide by human intestinal bacteria. *Planta Medica*, 1993, 59: 348 ~ 327
7. 徐晓月，蔡宝昌，潘扬，等. 马钱子生物碱在大鼠体内的药代动力学研究. 药学学报，2003，38（6）：458 ~ 461
8. Cai BC, Shi ZY, Kusumoto IT, *et al*. Protective effects of strychnos alkaloids on the xanthine and xanthine oxidase - induced damage to cultured cardiomyocytes. *J. Trad. Med.*, 1995, 12: 173 ~ 179
9. Cai BC, Chen L, Kadota S, *et al*. A comparison of cytotoxicity of nine alkaloids from processed seeds of *Strychnos nux - vomica* on tumor cell lines. *Natural Medicines*, 1995, 49 (1): 39 ~ 40
10. 杨秀伟，郝美荣，服部征雄，编著. 中药成分代谢分析. 北京：中国医药科技出版社，2003：676 ~ 680

异 钩 藤 碱

【英文名】Isorhynchophylline

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{22}H_{28}N_2O_4$，384

【来源】

1. 风箱树 *Cephalanthus occidentalis* L. 的花、叶、茎[1]

2. 硬毛帽柱木 *Mitragyna hirsuta* Havil. 的叶[2]

3. 爪哇帽柱木 *M. javanica* Koord et Valeton 的叶[2]

4. 钩藤 *Uncaria rhynchophylla*（Miq.）Jacks 的根和叶[3]

5. 华钩藤 *U. sinensis*（Oliv.）Havil. 的钩和茎[4]

【ADME/Tox.】

1. 吸收[5]

按 2mg·kg^{-1}和 5mg·kg^{-1}剂量十二指肠内给予异钩藤碱，生物利用度分别为 42.4%和 69.4%。提示异钩藤碱吸收较好，特别是高剂量组更好。

2. 分布[6]

按 5mg·kg^{-1}剂量经大鼠腹腔注射异钩藤碱后 2h，其在肝、脑、肺、肾及肌肉组织含量较高，在心、脾和血浆较低；6h 后除脾脏组织外，其它组织的药物浓度明显下降。异钩藤碱在大鼠组织中分布广泛。

3. 药代动力学[5]

按 2mg·kg^{-1}和 5mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射异钩藤碱，其药代动力学过程符合二室开放模型，$t_{1/2\beta}$分别为 1.32h 和 1.25h。按同样剂量给家兔经十二指肠给予异钩藤碱后，$t_{1/2\beta}$分别为 1.75h 和 1.26h。说明该药吸收快，由中央室向外周室的分布较快，消除也迅速。表观分布容积（V_d）值提示该药在兔体内的分布较广。

给家兔静脉注射异钩藤碱 5mg·kg^{-1}剂量的药代动力学参数为：K_{21} =（2.02 ± 0.30）h^{-1}、K_e =（3.48 ± 0.44）h^{-1}、K_{12} =（6.26 ± 0.49）h^{-1}、V_1 =（0.53 ± 0.06）L、$t_{1/2\alpha}$ =（0.07 ± 0.01）h、$t_{1/2\beta}$ =（1.25 ± 0.09）h、AUC =（2.81 ± 0.25）μg·h^{-1}·mL^{-1}、CL =（1.86 ± 0.07）L·h^{-1}、V_d =（3.25 ± 0.35）L。静脉注射异钩藤碱 2mg·kg^{-1}剂量的药代动力学参数为：K_{21} =（2.40 ± 0.18）h^{-1}、K_e =（6.79 ± 0.89）h^{-1}、K_{12} =（21.8 ± 3.27）h^{-1}、V_1 =（0.24 ± 0.04）L、$t_{1/2\alpha}$ =（0.03 ± 0.01）h、$t_{1/2\beta}$ =（1.32 ± 0.16）h、AUC =（1.09 ± 0.05）μg·h^{-1}·mL^{-1}、CL =（1.84 ± 0.08）L·h、V_d =（3.50 ± 0.32）L。

给家兔十二指肠注射异钩藤碱 5mg·kg^{-1}剂量的药代动力学参数为：K_{21} =（0.80 ± 0.10）h^{-1}、K_e =（1.89 ± 0.53）h^{-1}、K_{12} =（0.83 ± 0.08）h^{-1}、V_1 =（2.59 ± 0.95）L、$t_{1/2\alpha}$ =（0.41 ± 0.21）h、$t_{1/2\beta}$ =（1.26 ± 0.20）h、$t_{1/2}$A =（0.12 ± 0.02）h、AUC =（1.95 ± 0.07）μg·h^{-1}·mL^{-1}、CL =（2.89 ± 0.65）L·h^{-1}、V_d =（5.29 ± 1.21）L。十二指肠注射异钩藤碱 2mg·kg^{-1}剂量的药代动力学参数为：K_{21} =（3.11 ± 0.85）h^{-1}、K_e =（0.53 ± 0.13）h^{-1}、K_{12} =（2.04 ± 0.91）h^{-1}、V_1 =（17.56 ± 3.93）L、$t_{1/2\alpha}$ =（0.24 ± 0.05）h、$t_{1/2\beta}$ =（1.75 ± 0.18）h、$t_{1/2}$A =（0.23 ± 0.06）h、AUC =（0.46 ± 0.15）μg·h^{-1}·mL^{-1}、CL =（4.84 ± 1.55）L·h^{-1}、V_d =（16.21 ± 3.88）L。

按 10mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射异钩藤碱，血浆半衰期约为 55.6min，消除较快[6]。

【生物活性】

异钩碱藤有降低血压及明显负性变时变力等效应[5, 7]。钩藤的钩和茎水提取物能通过抑

制 Ca^{2+} 内流对谷酰胺诱导的培养大鼠小脑粒细胞神经死亡有保护作用。异钩藤碱在 10^{-4} ~ 10^{-3} M 也有同样的作用[8]。异钩藤碱对大鼠胸主动脉 Ca^{2+} 也有拮抗作用，类似于维拉帕米(verapamil)[9]，对大鼠动脉血管舒张作用主要依赖于内皮依赖的 Ca^{2+} 通道[10]。在猫的试验中，异钩藤碱的降压和负性频率效应与其给药剂量及血药浓度呈明显的量效关系[11]。

异钩藤碱和钩藤碱非竞争性拮抗 *N* - 甲基 - D - 天冬氨酸酯（*N* - methyl - D - aspartate，NMDA）受体，从而对神经有保护作用和抗惊厥[12]。

总之，异钩藤碱的作用与钙通道阻滞、钾通道开放及神经递质转运和代谢调节有关[13]。

其他药理作用详见“钩藤碱”。

【分析方法】

HPLC 法定性和定量分析生物体液中异钩藤碱[5]。

仪器：日本岛津 LC - 10A 高压泵高效液相色谱仪，SPD - 10A 紫外检测器；岛津 CBM - 10A 色谱数据处理机。

色谱条件：色谱柱为 CLC - ODS 色谱柱（4.6 mm × 150 mm），检测波长为 254 nm；流动相为甲醇—重蒸溜水（95:5），用前先过滤及脱气，流速为 $1mL \cdot min^{-1}$。

检测方法：取家兔血浆 0.25mL 与 1mL 重蒸溜水混合并用氯化钠饱和、混匀，在 2000rpm 离心 10min。取上清加 2mL 乙醚和 12%碳酸氢钠 0.14mL、混匀，同上条件离心。吸取有机相，再加 2mL 乙醚混匀、提取，同上条件离心。合并两次乙醚提取液置圆底试管中于恒温 52℃水浴蒸干。然后用 50μL 甲醇定容，取 50μL 进 HPLC 分析。根据色谱峰面积从血浆样品的标准曲线计算异钩藤碱绝对量，得出每毫升血浆中的微克数。

结果：血药浓度在 0.016 ~ 16$\mu g \cdot mL^{-1}$ 范围内呈线性关系，血浆最低检测浓度为 0.016$\mu g \cdot mL^{-1}$，绝对回收率为 80.5% ~ 85.1%。此方法简便、快速。

【化学结构谱学数据】

异钩藤碱： $[\alpha]_D$ + 8.1°；过氯酸化物 mp 159 ~ 160℃[14]。^{13}C - NMR（$CDCl_3$）δ：182.4（C - 2），72.2（C - 3），54.2（C - 5），36.5（C - 6），57.0（C - 7），134.2（C - 8），125.2（C - 9），122.1（C - 10），127.4（C - 11），109.6（C - 12），140.7（C - 13），30.1（C - 14），38.3（C - 15），113.0（C - 16），159.5（C - 17），11.2（C - 18），24.3（C - 19），38.3（C - 20），58.2（C - 21），61.2（C_{17} - OMe），168.4（C_{16} - COOMe），50.9（C_{16} - COOMe）[15]。

【附记】

降压作用，抗惊厥和抗痴呆。

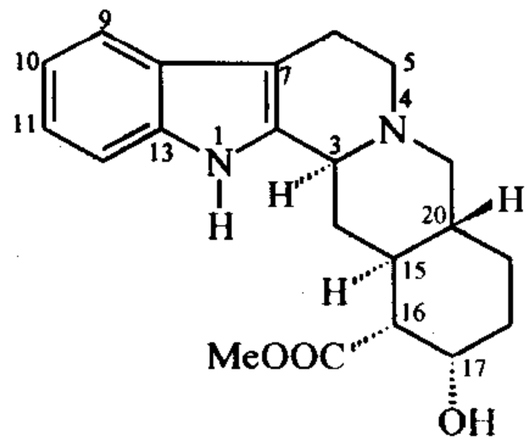
参 考 文 献

1. Phillipson JD, Hemingway SR. Indole and oxindole alkaloids from *Cephalanthus occidentalis*. *Phytochemistry*, 1974, 13: 2621 ~ 2622
2. Shellard EJ, Beckett AH, Tantivatana P, *et al*. Alkaloids from *Mitragyna javanica* Koord et Valeton and *Mitragyna hirsuta* Havil. *J. Pharm. Pharmac.*, 1966, 18: 553 ~ 555
3. Haginiwa J, Sakai S, Aimi N, *et al*. Studies of plants containing indole alkaloids. 2. On the alkaloids of *Uncaria rhynchophylla* Miq. *Yakugaku Zasshi*, 1973, 93 (4): 448 ~ 452

4. Shimada Y, Goto H, Itoh T, *et al*. Evaluation of the protective effects of alkaloids isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate – induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells from rats. *J. Pharm. Pharmacol*., 1999, 51 (6): 715 ~ 722
5. 黄彬，吴芹，陆远富，等. 反相 HPLC 法测定兔血浆异钩藤碱浓度及其药物代谢动力学. 药学学报，1998，33 (1)：48 ~ 51
6. 黄彬，吴芹，文国容，等. 异钩藤碱在大鼠组织中的分布及其血浆半衰期的测定. 遵义医学院学报，2001，24 (2)：119 ~ 120
7. Shi JS, Liu GX, Wu Q, *et al*. Hypotensive and hemodyamic effect of isorhynchophylline in conscious rat and anaesthetized dogs. 中国药理学与毒理学杂志，1989，3：205
8. 朱毅，刘国雄，黄燮南. 钩藤碱和异钩藤碱对豚鼠心房的负性变时和变力作用. 中国药理学与毒理学杂志，1993，7：17
9. Yamahara J, Miki S, Matsuda H, *et al*. Screening test for calcium antagonist in natural products. The active principles of Uncariae ramulus et uncus. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1987, 90 (3): 133 ~ 140
10. Zhang WB, Chen CX, Sim SM, *et al*. In vitro vasodilator mechanisms of the indole alkaloids rhynchophylline and isorhynchophylline, isolated from the hook of *Uncaria rhynchophylla* (Miquel). *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol*., 2004, 369 (2): 232 ~ 238
11. 余俊先，吴芹，谢笑龙，等. 异钩藤碱对猫的心血管作用与血药浓度的关系. 中国药理学与毒理学杂志，2002，16 (3)：191 ~ 194
12. Kanga TH, Murakamia Y, Matsumotoa K, *et al*. Rhynchophylline and isorhynchophylline inhibit NMDA receptors expressed in Xenopus oocytes. *Eur. J. Pharmacol*., 2002, 455: 27 ~ 34
13. Shi JS, Yu JX, Chen XP, *et al*. Pharmacological actions of *Uncaria* alkaloids, rhynchophylline and isorhynchophylline. *Acta Pharmacol. Sin*., 2003, 24 (2): 97 ~ 101
14. Nozoye T. Studies on uncaria alkaloid. XX. Structure of rhynchophylline. 5. Structure of rhynchophylline and isorhynchophylline. *Chem. Pharm. Bull*., 1958, 6 (3): 309 ~ 312
15. Wenkert E, Bindra JS, Chang CJ, *et al*. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. Alkaloids. *ACC. Chem. Res*., 1974, 7: 46 ~ 51

育 亨 宾

【化学名】17α – Hydroxy – yohimban – 16α – carboxylic acid methyl ester
【英文名】Yohimbine
【异名】育亨宾碱
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{21}H_{26}N_2O_3$，354

【来源】

1. 樗鸡（红娘子）*Lycorma delicatula* White 的体[1]

2. 蛇根木 *Rauwolfia serpentina*（L.）Benth[2]

3. 滇钩藤 *Uncaria yunnanensis* Hsia. C. C. 的根[3]

【ADME/Tox.】

人口服和静脉注射育亨宾，在血浆中检出两个代谢产物，分别为 10 - 羟基育亨宾（10 - hydroxyyohimbine）和 11 - 羟基育亨宾（11 - hydroxyyohimbine）[4]。

【生物活性】

α_2 - 肾上腺素能拮抗剂，促进去甲肾上腺素释放。育亨宾和 11 - 羟基育亨宾有类似的 α_2 - 肾上腺素能受体亲和性，抑制肾上腺素所致血小板聚集和 UK14304 所致脂肪细胞脂解；在等浓度下与血小板和脂肪细胞细胞膜的结合活性，育亨宾 > 11 - 羟基育亨宾 > 10 - 羟基育亨宾；在与 5%浓度血浆白蛋白结合活性上，育亨宾和 11 - 羟基育亨宾降低了 10 倍；育亨宾、11 - 羟基育亨宾和 10 - 羟基育亨宾与血浆蛋白结合率分别为 82%、43%和 32%。在与 α_2 - 肾上腺素能拮抗活性上，育亨宾与 11 - 羟基育亨宾相似[5]。

按 5mg·kg^{-1}剂量给兔静脉注射育亨宾，在脑脊液中，多巴胺 - β - 羟化酶活性升高 500% ~ 600%；3 - 甲氧基 - 4 - 羟基苯乙烯基乙二醇（MHPG）和 3 - 甲氧基 - 4 - 羟基扁桃酸（VMA）分别增高了 209%和 290%；多巴胺代谢产物 3 - 甲氧基 - 4 - 羟基苯乙酸（HVA）增高了 233%；5 - 羟色胺代谢产物 5 - 羟基吲哚乙酸（5 - HIAA）呈现先稍升高然后降低。因此，育亨宾能使兔去甲肾上腺素能和多巴胺能神经传递递质增加，使 5 - 羟色胺能神经传递递质稍微降低[6]。

【分析方法】

高效液相色谱法测定人血浆中育亨宾及其代谢产物[4]

仪器：高效液相色谱仪，荧光检测器。

色谱条件：正相 LiChrosorb Si 60 色谱柱，流动相为 0.02M 醋酸钠（pH 5）- 甲醇（5:95，v/v），流速为 1mL·min^{-1}。荧光检测波长 λ_{ex} = 280 nm，λ_{em} = 320nm。

系统适用性分析：血浆中育亨宾、10 - 羟基育亨宾和 11 - 羟基育亨宾萃取率分别为 91.8%、45.3%和 17.8%，日内标准偏差分别为 3.8%、1.4%和 5.9%，育亨宾在 1ng·mL^{-1}和 10ng·mL^{-1}浓度的日间标准偏差分别为 8.9%和 6.4%；精确度分别为 5.1%和 2.3%。育亨宾、10 - 羟基育亨宾和 11 - 羟基育亨宾的检测限量分别为 0.1、0.5、1ng·mL^{-1}。

【化学结构谱学数据】

育亨宾：无色针晶（MeOH），mp 225 ~ 226℃，IRν_{Max}^{KBr}cm^{-1}：3550, 3440, 2950, 1745, 1460, 1160, 740; EI - MS m/z: 354, 295, 237, 184, 170, 169。^{1}H - NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 1.44 (br d), 1.53 (m), 3.52 (br d, J = 6.0Hz), 3.92 (br d, J = 5.0 Hz), 2.90 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz), 3.05 (br m), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz, H - 12), 7.02 (1H, br t, J = 8.1 Hz, H - 11), 6.93 (br t, J = 7.8 Hz, H - 9), 7.35 (1H, br t, J = 7.8 Hz, H - 9), 1.18, 2.30 (br d, J = 13.8 Hz), 1.56 (m), 2.09 (t, J = 10.7 Hz), 3.67 (m), 1.98 (td, J = 4.1, 9.0 Hz), 1.32 (dt, J = 4.0, 12.0 Hz), 1.18 (2H), 2.75 (t, J = 11.9 Hz), 4.15 (br s), 3.30 (dd, J = 11.9, 3.6 Hz),

4.78 (s), 3.72 (s)[1, 3]。^{13}C - NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 135.4 s (C-2), 619d (C-3), 53.7 t (C-5), 20.9 t (C-6), 107.2 s (C-7), 127.6s (C-8), 119.0d (C-9), 120.6d (C-10), 123.3d (C-11), 112.4 d (C-12), 138.5s (C-13), 34.8 t (C-14), 41.9 d (C-15), 58.2 d (C-16), 72.6 d (C-17), 33.3 t (C-18), 28.4 t (C-19), 41.3 d (C-20), 59.8 t (C-21), 175.2 s (C=O), 52.4 (OMe)[1, 3, 7]。

参 考 文 献

1. 薛公达，原思通，王智民. 椿鸡化学成分的研究. 中国药学杂志，2000，35（1）：11～13
2. Klyushnichenko VE, Yakimov SA, Tuzova TP, *et al*. Determination of indole alkaloids from *R. serpentina* and *R. vomitoria* by high - performance liquid chromatography and high - performance thin - layer chromatography. *J. Chromatogr*., 1995, 704 (2): 357～362
3. 陶朝阳，易杨华，许强芝. 滇钩藤化学成份研究. 药学学报，2001，36（2）：120～122
4. Le Verge R, Le Corre P, Chevanne F, *et al*. Determination of yohimbine and its two hydroxylated metabolites in humans by high - performance liquid chromatography and mass spectral analysis. *J. Chromatogr*., 1992, 574 (2): 283～292
5. Berlan M, Le Verge R, Galitzky J, *et al*. Alpha 2 - adrenoceptor antagonist potencies of two hydroxylated metabolites of yohimbine. *Br. J. Pharmacol*., 1993, 108 (4): 927～932
6. Dillen L, Claeys M, De Potter WP. Evaluation of parameters for central neuronal activity in cerebrospinal fluid of rabbits following yohimbine. *Biochem. Pharmacol*., 1986, 35 (22): 3977～3982
7. Wenkert E, Chang CJ, Chawla H, *et al*. General methods of synthesis of indole alkaloids. 14. Short routes of construction of yohimboid and ajmalicinoid alkaloid systems and their carbon - 13 nuclear magnetic resonance spectral analysis. *J. Am. Chem. Soc*., 1976, 98 (12): 3645～3655

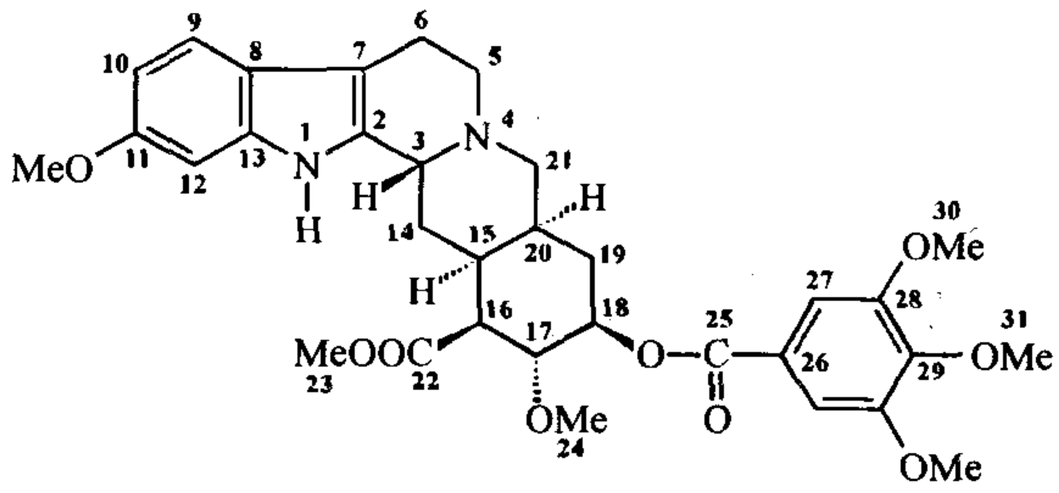
利 血 平

【化学名】11，17 - Dimethoxy - 18 - [(3，4，5 - trimethoxybenzoyl) oxy] - yohimban - 16 - carboxylic acid methyl ester，(3β，16β，17α，18β，20α) -

【英文名】Reserpine

【异名】Alserin，Austrapine，Crystoserpine，Eskaserp，蛇根碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{33}H_{40}N_2O_9$，608

【来源】

1. 澳洲鸡骨常山 *Alstonia constricta* F. Muell.[1]
2. 鸡骨常山 *A. yunnanensis* Diels 的根[2]
3. 卡明萝芙木 *Rauwolfia cumminsii* Stapf.[3]
4. 大花萝芙木 *R. grandiflora* Mart.[4]
5. 异型叶萝芙木 *R. heterophylla* Rowm et Schult. 的根[5]
6. 无饰萝芙木 *R. indecora*[6]
7. 大叶萝芙木 *R. macrophylla*[1]
8. 小花萝芙木 *R. micrantha* Hook F.[7]
9. 霹雳萝芙木 *R. perakensis* King and Bamble 的根[8]
10. 蛇根木 *R. serpentina* (L.) Benth. ex Kurz. 的根[9, 10]
11. 四叶萝芙木 *R. tetraphylla* L. (= *R. canescense* L.) 的根[11, 12]
12. 中国萝芙木 *R. verticillata* (Lour.) Baill. 的根
13. 红果萝芙木 *R. verticillata* (Lour.) Baill f. var. *rubrocarpa* H. D. Zhang 的根[13]
14. 催吐萝芙木 *R. vomitoria* Afzel. ex Spreng.[1]
15. 云南萝芙木 *R. yunnanensis* Tsiang 的根[14,15]
16. 小蔓长春花 *Vinca minor* L.[1]

【ADME/Tox.】

1. 吸收[16,17]

口服利血平在胃肠道吸收良好，由于它亲脂性强的特点，易于穿过细胞膜，可能靠静电作用与细胞外膜成分，特别是与富磷脂结合而被细胞摄取。体循环系的利血平分子除一部分被代谢外，被机体摄取而储存在脂酯“仓库”内。

2. 分布[16,17]

吸收后的利血平较多分布在交感神经末梢和富脂肪的组织，在脑中分布均匀；并易于透过血脑屏障和胎盘。一次性静脉注射利血平，其大部分（也有与血浆蛋白松散结合的）随血流进入组织中。储存在脂酯“仓库”内的利血平还能释放出而从组织再广泛分布。注射给予的总利血平相对少量的部分与单胺能颗粒细胞膜特异、不可逆结合，引起其持续性存留、非化学计量学上抑制单胺摄取。因此，利血平降压作用缓慢而持久，与其血药浓度之间的相关性较差。由于利血平作用于交感神经末梢内的储存 NA 的囊泡，导致 NA 释放和排空，这需要一个时间过程。停止给药后，新的囊泡生成，交感神经功能得以恢复，血压恢复到原水平。

3. 代谢[16,17]

口服利血平在胃肠道吸收过程中一部分被肠黏膜代谢，还有一部分可能被血清中的酯酶所酯解。利血平分子水解断裂，生成初级代谢产物利血平酸甲酯和三甲氧基苯甲酸。在肝脏，利血平由微粒体氧化酶和水解酶代谢。由于抑制脱甲基化作用而使水解率明显降低，因此，微粒体的利血平氧化作用先于水解作用之前。三甲氧基苯甲酸的 C_4 - 甲氧基脱甲基化。除氧化和水解作用外，结合反应也发生在肝脏或肝外组织，生成三甲氧基苯甲酸葡萄糖醛酸苷酯和其硫酸酯。口服或静脉给予利血平在实验动物和人的粪便样品中都发现了原形药物，利血平在体内存在肠肝循环。

4. 排泄[16,17]

原形利血平和其代谢产物经肠道和肾脏排泄，经前一途径排泄的原形利血平多于经后一途径排泄的原形利血平。在体内和体外实验中也见三甲氧基苯甲酸的 C_4 - 甲氧基经过完全氧化以 CO_2 形式从呼吸道消除。

5. 毒性和/或不良反应

利血平能引起大鼠胃黏膜损伤，其发生可能与大鼠胃壁内 NOS 阳性神经成分减少、体内 NO 不足有关[18]；也偶见利血平致神经系统严重不良反应[19]和致心源性休克[20]。

长期给予 F344 大鼠和 B6C3F1 小鼠饲喂利血平（5ppm 和 10ppm，103 周；出现癌瘤者再给予 2 周）会导致癌症的发生。雄性 F344 大鼠体重减轻，发生肾上腺髓质嗜铬细胞瘤，雄性小鼠精囊出现未分化癌瘤；雌性鼠发生乳腺癌。此可能与利血平剂量过高有关[21]。在乳腺癌诱发上也见其他报道[22]。

【生物活性】

1. 抗高血压作用

利血平可降低血压、减慢心率，对精神病性狂躁病有安定作用。可阻碍交感神经末梢组织内如去甲肾上腺素等递质的贮存，并使其小量释放，终致排空递质而使交感神经冲动的传导受阻。利血平对糖尿病性高血压也有效[23]。

按剂量 4、6mg·kg^{-1}和 8mg·kg^{-1}给大鼠腹腔注射利血平，能明显引起大鼠在游泳试验中漂浮时间延长，咖啡因和 A2a 腺苷受体阻断剂能明显缩短其漂浮时间的延长。因此，利血平引起的大鼠行为性抑郁是通过腺苷 A2a 受体介导的[24]。

利血平通过耗竭单胺类神经递质对缺血性沙土鼠脑 CaM PK Ⅱ活性降低有明显的保护作用[25]。

利血平（1 μM·L^{-1}）作用于大鼠嗜铬细胞瘤（PC12）细胞 96h，对细胞无毒性效应；与多巴胺并用能明显增强多巴胺（0.4mM/L）的毒性效应（$P < 0.01$），具有时间依赖性[26]。

利血平作为一个抗高血压和抗精神疾病药物，人们普遍接受的概念是其能够耗竭脑单胺而起作用。但最近也有不同的看法[27]。

2. 抗癌作用

利血平在 5μM·L^{-1}以上浓度可以逆转人乳腺癌耐药细胞的耐药性[28]。可增强抗癌药表柔比星（epirubicin）对鼠性白血病细胞株 P_{388}的细胞毒活性[29]、增强抗癌药阿霉素和米拖蒽醌（mitoxantrone）对人慢性髓质白血病细胞的细胞毒活性[30]。

3. 对生育的作用

利血平能诱导泥鳅排卵，最佳剂量为 4μg + 促黄体素释放素类似物质（LHRH - A）0.1μg·g^{-1}体重[31]。

【化学结构谱学数据】

利血平：长棱晶（稀丙酮），mp 264 ~ 265℃，277 ~ 277.5℃（dec.）；$[\alpha]_D$ - 168°（*c* 0.624，DMF），$[\alpha]_D$ - 164°（*c* 0.96，吡啶），$[\alpha]_D$ - 121.9°（*c* 0.42，$CHCl_3$）[15]；p*Ka* 7.4；6.6。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3425（NH），1730，1710（C = O），1460，1335（CN），1231（酯 C - O 和 - OMe的 = C - O），1126（ - OMe 的 - C - O），771（1，2，4 - arom. - CH）；UV$\lambda_{max}^{CHCl_3}$ nm

(ε): 216 (61700), 267 (17000), 295 (10200); UVλ_{max}^{MeOH} nm (log ε): 210 (4.89), 267 (4.26), 293 (4.01)[15]; EI-MS *m/z*: 609 [M+1, 19]$^+$, 608 (52), 607 (32), 414 (20), 397 (25), 381 (25), 251 (38), 195 (100)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.48 (1H, dd, J=3.0, 5.0 Hz, H-3), 3.17 (1H, ddd, J=1.0, 7.0 Hz, H-5α), 3.17 (1H, d, J=12.0 Hz, H-5β), 2.95 (1H, ddd, J=16.0 Hz, H-6α), 2.49 (1H, br d, J=16.0 Hz, H-6β), 7.33 (1H, d, H-9), 6.78 (1H, d, H-10), 6.84 (1H, s, H-12), 1.81 (1H, ddd, J=3, 3, 14.0 Hz, H-14α), 2.29 (1H, ddd, J=5.0, 14.0, 14.0 Hz, H-14β), 2.05 (1H, dddd, J=3, 3, 5, 14.0 Hz, H-15), 2.69 (1H, dd, J=5.0, 12.0 Hz, H-16), 3.89 (1H, dd, J=9.0, 12.0 Hz, H-17), 5.05 (1H, ddd, J=5, 9, 12.0 Hz, H-18), 1.98 (1H, ddd, J=4.0, 5.0, 12 Hz, H-19α), 2.34 (1H, ddd, J=12.0, 12.0, 12.0 Hz, H-19β), 1.89 (1H, ddd, J=2.0, 4.0, 4.0, 12.0 Hz, H-20), 2.46 (1H, dd, J=2.0, 12.0 Hz, H-21α), 3.05 (1H, dd, J=4.0, 12.0 Hz, H-21β), 3.90 (3H, s, OMe), 3.90 (3H, s, OMe), 3.90 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, OMe), 3.80 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 7.32 (2H, s, H-27×2), 7.67 (1H, br s, *N*-H)[32]; ^{13}C-NMR (25 MHz, $CDCl_3$) δ: 130.2 (C-2), 53.6 (C-3), 51.1 (C-5), 16.7 (C-6), 107.7 (C-7), 121.9 (C-8), 118.2 (C-9), 108.7 (C-10), 155.8 (C-11), 95.0 (C-12), 136.1 (C-13), 24.1 (C-14), 32.2 (C-15), 51.6 (C-16), 77.8 (C-17), 77.7 (C-18), 29.6 (C-19), 33.8 (C-20), 48.8 (C-21), 172.5 (C-22), 51.6 (C-23), 60.5 (C-24), 165.7 (C-25), 124.9 (C-26), 106.7 (C-27 × 2), 152.5 (C-28 × 2), 141.9 (C-29), 56.0 (C-30 × 2), 60.6 (C-31), 55.7 (C-32)[33,34]; ^{13}C-NMR (15 MHz, $CDCl_3$) δ: 130.6 (C-2), 53.6 (C-3), 51.6 (C-5), 16.9 (C-6), 107.9 (C-7), 122.2 (C-8), 118.4 (C-9), 108.9 (C-10), 151.2 (C-11), 95.4 (C-12), 136.4 (C-13), 35.7 (C-14), 34.0 (C-15), 51.2 (C-16), 77.9 (C-17), 77.9 (C-18), 32.3 (C-19), 29.8 (C-20), 49.0 (C-21), 172.6 (C-22), 51.6 (C-23), 60.7 (C-24), 165.3 (C-25), 125.0 (C-26), 107.1 (C-27×2), 152.9 (C-28×2), 142.5 (C-29), 56.2 (C-30×2), 60.7 (C-31), 55.7 (C-32)[14]。

硫酸利血平：白色方晶，mp 259~260.5℃[14]。

【附记】

临床上主要用于高血压症，对轻、中度早期高血压疗效显著，作用持久，多数患者血压稳定在正常范围内；长期服用无耐药性和蓄积性。临床上也用于治疗甲状腺机能亢进和以兴奋状态为主的精神病。此外还有抗菌和抗癌作用。

用利血平治疗透析热 57 例，疗效 100%[36]。

参 考 文 献

1. Cordell GA, Saxton JE, Shamma M *et al*. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall Ltd, 1989, p 914
2. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：235
3. Schuler BOG, Warren FL. Reserpine from *Rauwolfia cumminsii* Stapf. *Chem. and Ind.*, 1955: 1593
4. Mors WB, Zaltzman P, Beereboom JJ, *et al*. Alkaloids of two Brazilian Apocynaceae, *Rauwolfia grandiflora* Mart.

and *Lochnera* (*Vinca*) *rosea* (L.) Reichb. var. *alba* (Sweet) Hubbd. *Chem. and Ind.*, 1956: 173

5. Hochstein FA, Murai K, Boegemann WH. Alkaloids of *Rauwolfia heterophylla*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77: 3551 ~ 3554
6. Ishidate M, Okada M, Saito K. Isolation of alkaloids from *Rauwolfia* spp., Isolation of sarpagine, yohimbine and δ – yohimbine from the roots of *Rauwolfia heterophylla* Rowm et Schult. *Bull. Soc. Pharm.*, 1955, 3: 319
7. Rao DS, Rao SB. A note on the alkaloids of *R. micrantha* Hook F. *J. Amer. Phem. Asoc., Sci. ed.*, 1955, 44: 253
8. Chatterjee A, Talapatra SK. Alkaloids of the roots of *Rauwolfia desiflora* Benth. and Hook., *Rauwolfia perakensis* King and Bamble., *Rauwolfia canescens* Linn. and *Rauwolfia serpentina* Benth. *Naturwiss.*, 1955, 42: 182
9. Muller JM, Schlittler E, Bei HJ. Reserpin, der sedative Wirkstoff aus *Rauwolfia serpentina* Benth. *Experientia*, 1952, 8: 338 ~ 341
10. Neuss N, Boaz HE, Forbes JW. *Rauwolfia serpentina* alkaloids. I. Structure of reserpine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, 76: 2463 ~ 2467
11. Djerassi C, Fishman J. Tetraphyllin and tetraphyllicine, two new alkaloids from *Rauwolfia tetraphylla* L. *Chem. and Ind.*, 1955, 627
12. Klohs MW, Draper MD, Keller F, *et al*. The isolation of reserpine from *Rauwolfia canescens Linn*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, 76: 1381
13. 于德泉，林茂. 红果萝芙木弱碱部分的化学研究 I. 药学学报，1982，17 (7)：309 ~ 311
14. 冯孝章，傅丰永. 云南萝芙木生物碱的研究. 药学学报，1981，16 (7)：510 ~ 518
15. 魏均娴. 云南萝芙木根中化学成分的研究 I. ajmalicine 和 reserpine 的分离. 药学学报，1965，12 (7)：429 ~ 434
16. Mueller RA, Shideman FE. A comparison of the absorption, distribution and metabolism of reserpine in infant and adult rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1968, 163 (1): 91 ~ 97
17. Stitzel RE. The biological fate of reserpine. *Pharmacol. Rev.*, 1976, 28 (3): 179 ~ 208
18. 马高峰，于皆平，田丽华，等. 一氧化氮与利血平致大鼠胃黏膜损伤的关系. 中国病理生理杂志，2001，17 (1)：70 ~ 72
19. 都和平，李晓红. 利血平致神经系统严重副作用 1 例. 牡丹江医学院学报，1994，15 (4)：55
20. 林祖芹，刁福全，张玉娥. 利血平致心源性休克 1 例. 山东医药，1994，34 (11)：63
21. National Toxicology Program. Bioassay of Reserpine for Possible Carcinogenicity (CAS No. 50 – 55 – 5). *Natl. Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser.*, 1982, 193: 1 ~ 123
22. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Carcinogenicity of antihypertensive therapy. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2002, 4 (3): 195 ~ 201
23. Pavan MV, Ghini B, Castro M, *et al*. Prevention of hypertension attenuates albuminuria and renal expression of fibronectin in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Nephrol.*, 2003, 23 (6): 422 ~ 428
24. 黄庆军，郝新玲，Thomas R Minor. 腺苷 A2a 受体介导利血平引起的行为性抑郁. 心理学报，2003，35 (1)：106 ~ 111
25. 唐放鸣，王然，孙亚峰，等. 利血平化沙土鼠脑缺血钙调素蛋白激酶 II 活性研究. 徐州医学院学报，1998，18 (5)：351 ~ 353
26. 方刚，凌立君，侯亚义，等. 利血平对多巴胺所致 PC12 细胞程序性死亡的影响. 医学研究生学报，2002，15 (2)：109 ~ 112。
27. Baumeister AA, Hawkins MF, Uzelac SM. The myth of reserpine – induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. *J. Hist. Neurosci.*, 2003, 12 (2): 207 ~ 220

28. 张荣河，何三光. 利血平对人乳腺癌耐药细胞多药耐药性逆转作用的实验研究. 中华普通外科杂志，2000，15（10）：619～621
29. Viladkar A，Chitnis M. Sensitization of P388 murine leukemia cells to epirubicin cytotoxicity by reserpine. *Cancer Biother.*，1993，8（1）：77～85
30. Chitnis MP，Kamath NS，Advani SH. Mitoxantrone & adriamycin cytotoxicity enhanced by reserpine in human chronic myeloid leukaemia cells. *Indian J. Med. Res.*，1989，90：197～202
31. 张明宇，朱逸仁. 不同剂量的利血平、多巴胺与 LHRH－A 促进泥鳅排卵的比较研究. 水产科学，1998，17（3）：10～13
32. Lounasmaa M，Tolvanen A. A 400 MHz ^{1}H NMR study of four basic reserpine alkaloids. *Heterocycles*，1985，23（2）：371～375
33. Wenkert E，Chang CJ，Chawla HPS，*et al*. General methods of synthesis of indole alkaloids. 14. Short routes of construction of yohimboid and ajmalicinoid alkaloid systems and their ^{13}C nuclear magnetic resonance spectral analysis. *J. Am. Chem. Soc.*，1976，98：3645～3655
34. Levin RH，Lallemand JY，Roberts JD. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Application of Pulse and Fourier Transform carbon－13 nuclear magnetic resonance techniques to structure elucidation. Rauwolfia Alkaloids. *J. Org. Chem.*，1973，38（11）：1983～1986
35. 吕蔗. 利血平治疗透析热 57 例临床分析. 新医学，1998，29（增刊 2）：41～42

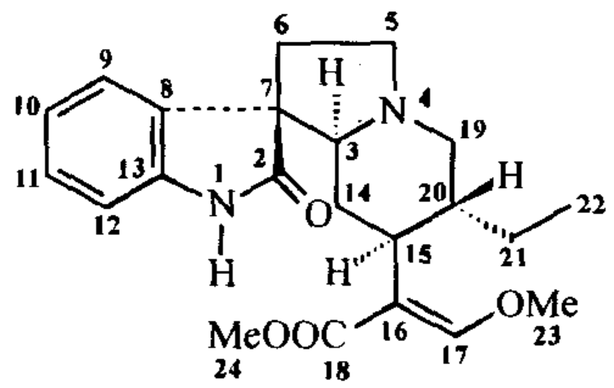
钩 藤 碱

【化学名】16，17－Didehydro－17－methoxy－2－oxocorynoxan－16－carboxylic acid methyl ester

【英文名】Rhynchophylline

【异名】Mitrinermine，Rhyncophylline

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{22}H_{28}N_2O_4$，384

【来源】

1. 风箱树 *Cephalanthus occidentalis* L. 的花、叶和茎[1]
2. 圆叶帽柱木 *Mitragyna rotundifolia* Roxb.[2]
3. 毛钩藤 *Uncaria hirsuta* Havil. 的茎藤[3]
4. 大叶藤 *U. macrophylla* Wall. 的带钩茎枝[4]
5. 钩藤 *U. rhynchophylla*（Miq.）Jacks. 的根和茎[5－8]
6. 无柄果钩藤 *U. sessilifructus* Roxb. 的茎藤[3]
7. 华钩藤 *U. sinensis*（Oliv.）Havil. 的钩和藤[9]

8. 茸毛钩藤 *U. tomentosa* 的茎藤[10]

【ADME/Tox.】

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 162.3mg·kg^{-1}，皮下注射的 LD_{50}为 165mg·kg^{-1}。单用引起心率加快。

【生物活性】

1. 对心血管和神经系统的作用

钩藤碱对心血管和神经系统皆有作用[11]，能对抗多巴胺诱导的 NT2 细胞的损伤[12]，给大鼠按 20mg·kg^{-1}剂量腹腔注射钩藤碱，使脊髓去甲肾上腺素含量降低，但在脑干中却增加。剂量增至 40mg·kg^{-1}，下丘脑、皮质、杏仁核、脊髓、脑干等中的去甲肾上腺素含量皆显著下降。在培养的脑片试验中，钩藤碱使下丘脑和杏仁核中的去甲肾上腺素自发性释放减少和抑制高 K^+，导致下丘脑、皮质和脑干释放去甲肾上腺素。因此，钩藤碱的中枢作用可能与中枢去甲肾上腺素的变化有关[13]。钩藤碱能增加下丘脑和杏仁核 5-HT 含量，而皮质、杏仁核和脊髓 DA 减少。在培养的脑片试验中，皮质和杏仁核释放 5-HT 增加，DA 释放也增加，但下丘脑释放 5-HT 减少，对高 K^+所致 5-HT 和 DA 释放有抑制作用[14]。

钩藤碱浓度依赖性抑制蟾蜍坐骨神经动作电位，但弱于奎尼丁；按 2.5～25mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射，明显减慢大鼠心率，其作用类似于奎尼丁[15]。钩藤总碱神经阻滞作用强，起效快[16]。在抗心率失常方面，钩藤碱有许多钙拮抗剂的共同特点[17]。钩藤碱（10^{-3} M）、异钩藤碱（3×10^{-4}～10^{-3}M）、异去氢钩藤碱（Isocorynoxeine，3×10^{-4}～10^{-3} M）、缝籽木早灵甲醚（Geissoschizine methyl ether，10^{-3} M）、去氢毛钩藤碱（hirsuteine，3×10^{-4}～10^{-3}M）和毛钩藤碱（Hirsutine，3×10^{-4}～10^{-3}M），能通过抑制 Ca^{2+}的细胞内流，保护谷氨酸诱导的培养大鼠小脑粒细胞神经死亡，异钩藤碱作用更强[9]，其作用类似于维拉帕米（verapamil）[18]。钩藤碱阻滞外 Ca^{2+}内流和内 Ca^{2+}释放，其特点与维拉帕米类似[19]。但钩藤碱明显抑制维拉帕米敏感的 L-型 Ca^{2+}通道和减少 Ca^{2+}内向电流，却不改变最大激活时的膜电位水平和激活时间常数。故钩藤碱非电压依赖性地抑制 Ca^{2+}通道[20]。

按 5mg·kg^{-1}剂量给犬静脉注射钩藤碱，可使麻醉开胸犬的平均动脉压、心率和冠状血流下降。异钩藤碱的作用强于钩藤碱[21]。钩藤碱有抑制心肌收缩性和降低心肌耗氧量的作用，负性肌力作用是其降压因素之一[22]。钩藤碱对由高 K^+和去甲肾上腺素所致兔主动脉条收缩有抑制作用，但弱于维拉帕米[23]；对大鼠肺动脉平滑肌细胞钙激活钾通道开放有增强作用[24]。钩藤碱抗心率失常作用除了 Ca^{2+}通道阻断外，与其 K^+通道抑制作用有关[25]。钩藤碱对小鼠肠管有弱的非竞争性抗痉挛作用，对大鼠有降压活性，对乌头碱诱导的小鼠心率不齐和毒毛花苷 G 诱导的豚鼠心率不齐有拮抗作用[26]。钩藤碱和异钩藤碱可直接扩张小血管，对多种激动剂所致血管收缩有效，异钩藤碱的作用更强[27]。钩藤碱（60mg·kg^{-1}）合并双肼苯哒嗪（Dihydralazine，3mg·kg^{-1}）大鼠十二指肠内给药，1h 时降低清醒大鼠血压 23%，降低高血压模型大鼠血压 28%，其效果超过单用或等剂量钩藤总碱与双肼苯哒嗪合用的效果[28]。钩藤碱的降压作用机理与钩藤总生物碱相似，主要以中枢作用和交感神经、神经节的阻断作用为主要环节[8]。钩藤不同提取物部位及其化学成分的降压活性试验[29]表明，异钩藤碱（42.0%）＞钩藤碱（32.1%）＞钩藤总碱（21.3%）

>非生物碱（12.4%）。因此，钩藤碱似能代表钩藤的降压作用。

钩藤碱对小鼠由烟酸受体拮抗剂美加明（mecamylamine，15mg·kg^{-1}，*i.p.*）和 *N* - 甲基 - *D* - 天冬氨酸受体拮抗剂（±）-3-（2-羧基哌嗪-4-基）-磷酸丙酯［（±）-3-（2-carboxypiperazin-4-yl）-propyl-1-phosphonic acid，7.5mg·kg^{-1}，*i. p.*］所致被动回避效应减弱有增强作用[10]。钩藤碱和异钩藤碱也可非竞争性拮抗非洲蟾蜍 *N* - 甲基 - *D* - 天冬氨酸受体，对神经有保护作用。因此，钩藤碱和异钩藤碱可能是钩藤抗惊厥[30]和抗痴呆[31]的有效成分。

2. 抗血小板聚集活性

钩藤碱对花生四烯酸、胶原和 ADP 诱导的大鼠血小板聚集有明显地抑制作用，但不影响血小板利用外源性花生四烯酸合成 TXA_2，而抑制胶原诱导的 TXA_2 生成。在有效剂量时，对 PGI_2 的生成无影响[32]。钩藤碱对花生四烯酸、胶原和 ADP 诱导的家兔血小板聚集亦有抑制作用，IC_{50}分别为 0.72、0.74、0.67 mM·L^{-1}。抑制胶原诱导的家兔血小板生成 TXB_2，但对花生四烯酸诱导 TXB_2 生成无影响。钩藤碱对凝血酶诱导的血小板生成丙二醛亦有抑制作用，抑制血小板因子 4 释放[33]，使血小板内 cAMP 浓度下降，明显改善红细胞变形[34]。钩藤碱明显降低 ADP 和胶原加肾上腺素静脉注射所致小鼠死亡时间[32]，按 10～20mg·kg^{-1}剂量静脉注射，能明显抑制大鼠静脉血栓和脑血栓形成[33]。

3. 抗肿瘤作用

钩藤总碱可逆转 KB 细胞对长春新碱的耐药性。

4. 其他作用

钩藤碱使小鼠自发活动减少，可加强戊巴比妥镇静催眠时间[14]。

【化学结构谱学数据】

（-）-钩藤碱：无色结晶（MeOH），mp 216（208～209）℃；$[\alpha]_D$ -24°（$CHCl_3$）[35]。

***dl*-钩藤碱**：无色柱状结晶（乙酸乙酯-乙醚），mp 197～199℃；$[\alpha]_D$ -14.7°（*c* 2.5，$CHCl_3$）；p*K*a = 6.4。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1725，1700，1640，1280，1250，1180，1125，1100，780，745；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：282.0（2.93），243.3.（4.21），208.3（4.45）；EI-MS：*m/z* 384 $[M]^+$，369 $[M-Me]^+$，367 $[M-OH]^+$，355 $[M-Et]^+$，352 $[M-OMe]^+$，239，210，208，159，144，130，69。^{13}C-NMR δ：182.2（C-2），75.3（C-3），55.1（C-5），34.8（C-6），56.2（C-7），134.1（C-8），122.8（C-9），122.4（C-10），127.8（C-11），109.1（C-12），141.5（C-13），29.2（C-14），38.0（C-15），112.4（C-16），159.6（C-17），168.8（C-18），58.2（C-19），39.3（C-20），24.3（C-21），11.2（C-22），61.2（C-23），51.0（C-24）[35]。

FAB-MS：*m/z* 385 $[M+H]^+$，384 $[M]^+$，383 $[M-1]^+$，369 $[M-Me]^+$，355 $[M-C_2H_5]^+$，353 $[M-OCH_3]^+$。^{1}H-NMR（400MHz，CD_3COCD_3）δ：9.04（1H，s *N*-H），2.23（1H，m，H-3），3.22（1H，m，H-5b），2.44（1H，dd，*J* = 7.9，2.3 Hz，H-5a），2.35（1H，dd，*J* = 7.9，4.5 Hz，H-6b），1.97（1H，m，H-6a），7.28（1H，d，*J* = 7.2 Hz，H-9），6.98（1H，ddd，*J* = 7.5，7.5，0.9 Hz，H-10），7.14（1H，ddd，*J* = 7.7，7.7，1.1 Hz，H-11），6.86（1H，d，*J* = 7.7 Hz，H-12），1.94（1H，m，H-14b），0.92（1H，m，H

-14a), 2.20 (1H, m, H-15), 7.30 (1H, s, H-17), 0.78 (3H, t, J=7.4Hz, Me-22), 1.31 (1H, m, H-21b), 1.01 (1H, m, H-21a), 2.14 (1H, m, H-20), 3.25 (1H, dd, J=12.1, 3.9 Hz, H-19b), 1.62 (1H, t, J=10.7 Hz, H-19a), 3.55 (3H, s, -$COOCH_3$), 3.74 (3H, s, —OCH_3); ^{13}C-NMR (100 MHz, CD_3COCD_3) δ: 180.6 (C-2), 76.5 (C-3), 55.5 (C-5), 35.4 (C-6), 56.7 (C-7), 135.2 (C-8), 124.0 (C-9), 122.6 (C-10), 128.5 (C-11), 109.7 (C-12), 142.8 (C-13), 30.5 (C-14), 38.5 (C-15), 112.7 (C-16), 160.6 (C-17), 169.0 (C-18), 58.6 (C-19), 40.2 (C-20), 24.9 (C-21), 11.5 (C-22), 61.8 (C-23), 51.0 (C-24)[36]。

【附记】

临床对轻、中度高血压症疗效显著，有效率为77.2%。

参 考 文 献

1. Phillipson JD, Hemingway SR. Indole and oxindole alkaloids from *Cephalanthus occidentalis L*. *Phytochemistry*, 1974, 13: 2621~2622
2. Houghton PJ, Shellard EJ. The Mitragyna species of Asia. 28. The alkaloidal pattern in *Mitragyna rotundifolia* from Burma. *Planta Med*., 1974, 26 (2): 104~112
3. 孙文基，谢世昌. 天然药物成分定量分析. 北京：中国医药科技出版社，2003：387
4. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：892~893
5. Nozoye T. Studies on uncaria alkaloid. XX. Structure of rhynchophylline. 5. Structure of rhynchophylline and isorhynchophylline. *Chem. Pharm. Bull*., 1958, 6 (3): 309~312
6. Nozoye T, Shibanuma Y, Shigehisa A. Studies on Uncaria alkaloid. XXI. Separation of rhynchophylline and corynoxeine. *Yakugaku Zasshi*, 1975, 95 (6): 758~759
7. 天津市药品检验药物研究所. 钩藤降压有效成份的提取及药理研究. 中草药通讯，1974，(4)：8~19
8. 张听新，李焕亭，李萌，等. 钩藤总碱和钩藤碱的降压作用. 中华医学杂志，1978，58 (7)：408~411
9. Shimada Y, Goto H, Itoh T, *et al*. Evaluation of the protective effects of alkaloids isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells from rats. *J. Pharm. Pharmacol*., 1999, 51 (6): 715~122
10. Mohamed AF, Matsumoto K, Tabata K, Effects of *Uncaria tomentosa* total alkaloid and its components on experimental amnesia in mice: elucidation using the passive avoidance test. *J. Pharm. Pharmacol*., 2000, 52 (12): 1553~1561
11. Shi JS, Yu JX, Chen XP, *et al*. Pharmacological actions of Uncaria alkaloids, rhynchophylline and isorhynchophylline. *Acta Pharmacol. Sin*., 2003, 24 (2): 97~101
12. Shi JS, Kenneth HG. Effect of rhynchophylline on apoptosis induced by dopamine in NT_2 cells. *Acta Pharmacol. Sin*., 2002, 23 (5): 445~449
13. 石京山，谢笑龙，田静，等. 钩藤碱对大鼠脑内去甲肾上腺素含量及释放的影响. 遵义医学院学报，1994，17 (2)：99~101
14. Shi JS, Huang B, Wu Q, *et al*. Effects of rhynchophylline on motor activity of mice and serotonin and dopamine in rat brain. *Acta Pharmacol. Sin*., 1993 Mar; 14 (2): 114~117
15. 孙安盛，余丽梅，刘国雄. 钩藤碱对蟾蜍坐骨神经动作电位和大鼠心电图的影响. 遵义医学院学报，1995，18 (1)：11~13

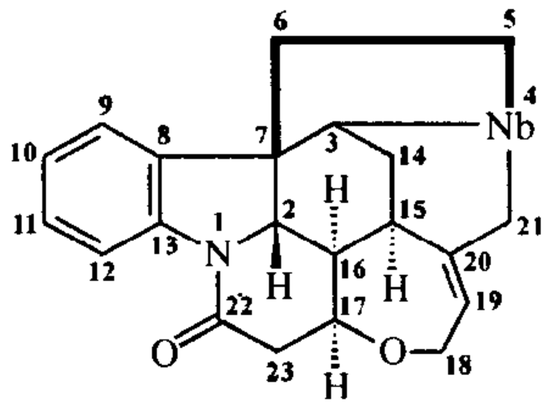
16. 张兴安，程多今，李复金. 钩藤总碱与钩藤碱神经阻滞作用实验研究的初步报告. 临床麻醉学杂志，1999，15（1）：25～26
17. 丁群，李江疆. 钩藤碱对心血管系统部分药理作用研究. 宁夏医学杂志，1999，20（5）：289～291
18. Yamahara J，Miki S，Matsuda H，*et al*. Screening test for calcium antagonist in natural products. The active principles of Uncariae ramulus et uncus. *Nippon Yakurigaku Zasshi*，1987，90（3）：133～140
19. 张炜，刘国雄，黄燮南. 钩藤碱对兔主动脉收缩反应的影响. 中国药理学报，1987，8（5）：425～429
20. Wang XL，Zhang LM，Hua Z. Blocking effect of rhynchophylline on calcium channels in isolated rat ventricular myocytes. *Acta Pharmacol. Sin.*，1994，15（2）：115～118
21. Shi JS，Liu GX，Wu Q，*et al*. Effects of rhynchophylline and isorhynchophylline on blood pressure and blood flow of organs in anesthetized dogs. *Acta Pharmacol. Sin.*，1992，13（1）：35～38
22. 张炜，刘国雄. 钩藤碱对麻醉犬和猫心肌力学的影响. 中国药理学报，1986，7（5）：426～428
23. 开丽，薛春生，周歧新. 粉防己碱、钩藤碱和维拉帕米对兔主动脉平滑肌细胞内外钙转运的作用. 中国药理学与毒理学杂志，1995，9（3）：180～183
24. 开丽，王中峰. 钩藤碱对大鼠肺动脉平滑肌细胞钙激活钾通道的影响. 中国药理学与毒理学杂志，1999，13（1）：33～36
25. 王晓良，张黎明，华峥. 钩藤碱对大鼠和豚鼠心肌细胞钾离子通道的影响. 药学学报，1994，29（1）：9～14
26. Ozaki Y. Pharmacological studies of indole alkaloids obtained from domestic plants，*Uncaria rhynchophylla* Miq. and Amsonia elliptica Roem. et Schult. *Nippon Yakurigaku Zasshi*（日本药理学杂志），1989，94（1）：17～26
27. 黄燮南，吴芹，石京山. 钩藤碱和异钩藤碱对大鼠肠系膜血管和尾动脉收缩反应的影响. 遵义医学院学报，1994，17（1）：7～10
28. 孙盛安，吴芹，刘国雄. 钩藤碱、钩藤总碱合用双肼苯哒嗪对清醒动物降压效应的研究. 中国药理学通报，1996，12（6）：513～515
29. 宋纯清，樊懿，黄伟晖，等. 钩藤中不同成分降压作用的差异. 中草药，2000，31.（10）：762～764
30. Kang TH，Murakami Y，Matsumoto K，*et al*. Rhynchophylline and isorhynchophylline inhibit NMDA receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Eur. J. Pharmacol.*，2002，455（1）：27～34
31. Watanabe H，Zhao Q，Matsumoto K，*et al*. Pharmacological evidence for antidementia effect of Choto－san（Gouteng－san），a traditional Kampo medicine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*，2003，75（3）：635～643
32. 金若敏，陈长勋，李仪奎，等. 钩藤碱对血小板聚集和血栓形成的影响. 药学学报，1991，26（4）：246，～249
33. Chen CX，Jin RM，Li YK，*et al*. Inhibitory effect of rhynchophylline on platelet aggregation and thrombosis. *Acta Pharmacol. Sin.*，1992，13（2）：126～130
34. 陈长勋，金若敏，钟健. 钩藤碱对血小板解聚作用及红细胞变形运动的影响. 现代应用药学，1995，12（1）：13～14，29
35. 于德泉，杨俊山，主编. 分析化学手册：核磁共振波谱分析. 第二版，北京：化学工业出版社，1999：714
36. 张竣，杨成金，吴大刚. 钩藤的化学成分研究（Ⅲ）. 中草药，1999，30（1）：12～14

士 的 宁

【化学名】Strychnidin－22－one

【英文名】Strychnine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{21}H_{22}N_2O_2$，334

【来源】

1. 依卡亚马钱 *Strychnos icaja* Baill. 的树皮[1]

2. 女贞叶马钱 *S. ligustrina* Bl. 的去皮木材[2]

3. 马钱子 *S. nux - vomica* L. 的种子和叶[3, 4]

4. 长籽马钱 *S. wallichiana* Steud. Ex DC. 的叶[1]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

兔肝脏微粒体代谢士的宁能产生八个代谢产物。其中的五个鉴定为士的宁 *N* - 氧化物（strychnine N - oxide）、2 - 羟基士的宁（2 - hydroxystrychnine）、士的宁 21，22 - 环氧化合物（strychnine 21，22 - epoxide）、16 - 羟基士的宁（16 - hydroxystrychnine）和 18 - 酮基士的宁（18 - oxostrychnine）。小鼠、大鼠、豚鼠、兔和狗等不同种动物代谢士的宁的能力不同。小鼠和大鼠肝脏微粒体代谢士的宁的主要产物是 16 - 羟基士的宁，豚鼠和兔肝脏微粒体代谢士的宁的主要代谢产物是 2 - 羟基士的宁，狗肝脏微粒体代谢士的宁的主要代谢产物是士的宁 *N* - 氧化物。豚鼠代谢士的宁比其他种活性高[5]。亦有报道豚鼠肝脏微粒体代谢士的宁还产生 22 - 羟基士的宁（22 - hydroxystrychnine）[6]。还有报道兔肝脏微粒体代谢士的宁亦产生 21α，22α - 二羟基 - 22 - 氢士的宁（21 alpha，22 alpha - dihydroxy - 22 - hydrostrychnine）以及 11，12 - 去氢士的宁（11，12 - dehydrostrychnine）[7]。兔肝脏微粒体代谢士的宁产生士的宁 *N* - 氧化物的转化率为 15%，其他代谢产物的转化率不足 1%。

士的宁可诱导大鼠肝脏 CYP2B1 和 2B2 以及谷胱甘肽 *S* - 转移酶和 UDP - 葡萄糖醛酸转移酶，并进行 2 - 羟基化[8]。

2. 药代动力学[9]

给大鼠经股静脉注射马钱子砂烫炮制品总生物碱，士的宁的代谢为二室开放模型，主要药代动力学参数为：$A = (528 \pm 225)\ \mu g \cdot L^{-1}$，$B = (146 \pm 41)\ \mu g \cdot L^{-1}$，$\alpha = (0.12 \pm 0.08)\ min^{-1}$，$\beta = (0.0030 \pm 0.0009)\ min^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (8.0 \pm 5.0)$ min，$t_{1/2\beta} = (262 \pm 125)$ min，$K_{21} = (0.028 \pm 0.011)\ min^{-1}$，$K_{10} = (0.013 \pm 0.005)\ min^{-1}$，$K_{12} = (0.09 \pm 0.06)\ min^{-1}$，$CL = (17.0 \pm 4.0)\ mL \cdot min^{-1}$，$V_c = (1.4 \pm 0.5)\ L \cdot kg^{-1}$，$V_d = (6.0 \pm 1.2)\ L \cdot kg^{-1}$，$AUC = (57578 \pm 25578)\ \mu g \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$。

3. 毒性和/或不良反应

在中毒剂量可发生强直性惊厥，兴奋延髓呼吸中枢和血管运动中枢、提高大脑皮质感

受中枢的机能。小鼠皮下注射士的宁的 LD_{50}为 0.474mg·kg^{-1}，口服的 LD_{50}为 5mg·kg^{-1}[10]。

【生物活性】

1. 抗氧化作用[11]

士的宁在 X－XOD 系和吩嗪甲基硫酸酯（phenazine methosulphate）－NADHX 系对超氧阴离子自由基的 IC_{50}分别为（130.7 ± 1.3）μmol 和（35.2 ± 1.7）μmol。对 XOD 抑制作用的 IC_{50}分别为（48.6 ± 1.1）μmol。

2. 细胞毒活性[12]

士的宁对人肿瘤 HeLa 和 K562 细胞系生长的 IC_{50}均在 100×10^{-6}mol 或以上。但对人肿瘤 HEP－2 细胞系生长的 IC_{50}在 100×10^{-6}mol 以上。

3. 抗肿瘤作用

士的宁对人鼻咽癌细胞株 KB、人白血病 HL－60、人胃癌细胞株 BGC 等的 IC_{50}分别为 2.41×10^{-5}M、4.65×10^{-5}M 和 0.70×10^{-4}M。

4. 抗疟活性

对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）W2 Indochina（耐氯喹）株的 IC_{50}为（18.15 ± 10.3）μM，但对 FCA 20 Ghana（氯喹敏感）株无效[13]。

【分析方法】

HPLC 法分析士的宁及其代谢产物[5~7]

其他方法参见“士的宁 *N*－氧化物”项分析方法。

【理化常数及谱学数据】

士的宁：无色针晶（MeOH），mp 265～266℃；$[\alpha]_D$ －153.0°（*c* 0.05，$CHCl_3$－MeOH）。$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：2860，1655，1610，1470，1390，1280，1190，1150，1100，1050，1000；$UV\lambda_{max}^{EtOH}nm$（log ε）：253（4.3），280（3.8），288（3.7）；EI－MS：*m/z* 334 $[M]^+$[3, 4]。^1H－NMR（100MHz，DMSO－d_6）δ：3.85（1H，d，*J* = 10.5 Hz，H－2），3.92（1H，dd，*J* = 1.8，4.1 Hz，H－3），3.19（1H，H_α－5），2.86（1H，H_β－5），1.87（1H，H_α－6），1.87（1H，H_β－6），7.15（1H，d，H－9），7.08（1H，m，H－10），7.23（1H，m，H－11），8.09（1H，d，H－12），1.43（1H，dd，*J* = 2.0，14.4 Hz，H_α－14），2.34（1H，dd，*J* = 4.6，14.4 Hz，H_β－14），3.13（1H，d，*J* = 3.1 Hz，H－15），1.25（1H，d，*J* = 3.1 Hz，H－16），4.27（1H，dd，*J* = 8.4，3.3 Hz，H_α－17），4.05（1H，dd，*J* = 5.7，14.2 Hz，H_α－18），4.13（1H，dd，*J* = 6.9，14.2 Hz，H_β－18），5.88（1H，m，H－19），3.69（1H，d，*J* = 14.8 Hz，H_α－21），2.71（1H，d，*J* = 14.8 Hz，H_β－21），3.11（1H，d，*J* = 17.4 Hz，H_α－23），2.66（1H，d，*J* = 17.4 Hz，H_β－23）[14]；^{13}C－NMR（62.5MHz，$CDCl_3$）δ：59.9（C－2），59.8（C－3），50.1（C－5），42.6（C－6），51.7（C－7），132.4（C－8），121.9（C－9），123.8（C－10），128.1（C－11），115.8（C－12），141.8（C－13），26.7（C－14），31.4（C－15），48.0（C－16），77.3（C－17），64.3（C－18），126.8（C－19），140.2（C－20），52.4（C－21），168.8（C－22），42.2（C－23）[14]；^{13}C NMR（22.5MHz，$CDCl_3$）δ：60.1（C－2），60.1（C－3），52.0（C－5），42.5（C－6），52.7（C－7），132.8（C－8），122.2（C－9），124.2（C－10），128.5（C－11），116.3（C－12），140.6（C－13），26.9（C－14），31.6（C－15），48.3（C－16），

77.6（C－17），64.6（C－18），127.2（C－19），140.6（C－20），50.3（C－21），169.3（C－22），42.9（C－23）[15]。

【附记】

中枢兴奋作用。

参　考　文　献

1. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. New York: Chapman and Hall Ltd. 1989: 1006
2. Sai F, Iinuma M, Tanaka T, *et al*. Studies on the components of the folk medicine, Kaju Ular, in Timor Island. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102 (7): 690～694
3. 杨秀伟，严仲凯，蔡宝昌. 马钱子生物碱成分的研究. 中国中药杂志，1993，18（12）：739～741
4. Cai BC, Yang XW, Hattori M, *et al*. Processing of nux－vomica（Ⅰ）. Four new alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux－vomica*. *Shoyakugaku Zasshi*, 1990, 44 (1): 42～46
5. Tanimoto Y, Ohkuma T, Oguri K, *et al*. Species difference in metabolism of strychnine with liver microsomes of mice, rats, guinea pigs, rabbits and dogs. *J. Pharmacobiodyn.*, 1990, 13 (2): 136～141
6. Tanimoto Y, Ohkuma T, Oguri K, *et al*. A novel metabolite of strychnine, 22－hydroxystrychnine. *Xenobiotica*, 1991, 21 (3): 395～402
7. Mishima M, Tanimoto Y, Oguri Z, *et al*. Metabolism of strychnine in vitro. *Drug Metab. Dispos.*, 1985, 13 (6): 716～721
8. Fujisaki H, Mise M, Ishii Y, *et al*. Strychnine and brucine as the potent inducers of drug metabolizing enzymes in rat liver: different profiles from phenobarbital on the induction of cytochrome P450 and UDP－glucuronosyltransferase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268 (2): 1024～1031
9. 徐晓月，蔡宝昌，潘扬，等. 马钱子生物碱在大鼠体内的药代动力学研究. 药学学报，2003，38（6）：458～461
10. 杨秀伟. 中药复杂体系科学问题研究—— 中药现代化研究中面临的中药毒性问题. 药学前沿（2003年卷）. 北京：中国医药科技出版社，2004：396～447
11. Cai BC, Shi ZY, Kusumoto IT, *et al*. Protective effects of strychnos alkaloids on the xanthine and xanthine oxidase－induced damage to cultured cardiomyocytes. *J. Trad. Med.*, 1995, 12: 173～179
12. Cai BC, Chen L, Kadota S, *et al*. A comparison of cytotoxicity of nine alkaloids from processed seeds of *Strychnos nux－vomica* on tumor cell lines. *Natural Medicines*, 1995, 49 (1): 39～42
13. Frederich M, De Pauw MC, Llabres G, *et al*. New antimalarial and cytotoxic sungucine deriva－tives from Strychnos icaja roots. *Planta Med.*, 2000, 66 (3): 262～269
14. Wenkert E, Cheung HTA, Gottlieb HE. Carbon－13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. 56. Strychnos alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1978, 43 (6): 1099～1105
15. 蔡宝昌，吴皓，杨秀伟，等. 马钱子中16个生物碱类化合物的^{13}C NMR谱的数据分析. 药学学报，1994，29（1）：44～48

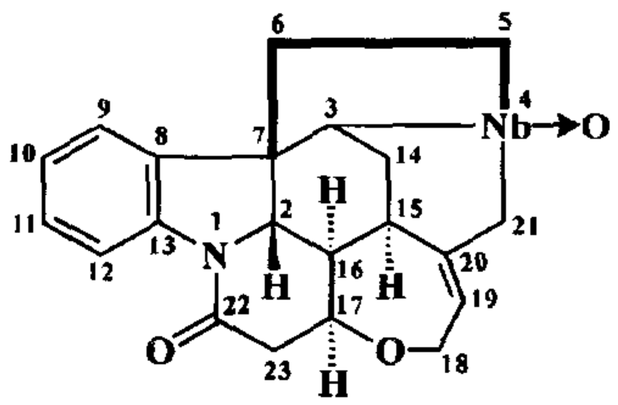
士的宁 *N*－氧化物

【化学名】Strychnidin－22－one *N*b－Oxide

【英文名】Strychnine *N*－oxide

【异名】Genostrychnine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{21}H_{22}N_2O_3$，350

【来源】

1. 马钱子 *Strychnos nux - vomica* L. 的种子和叶[1-3]

2. 长籽马钱 *S. wallichiana* Steud. Ex DC. 的叶[3]。

【ADME/Tox.】

1. 人肠内菌转化[4]

人肠内菌丛中的单菌株与士的宁 *N* - 氧化物一起温孵（37℃）培养 24h，产生两个转化产物 16 - 羟基士的宁（16 - hydroxystrychnine）和士的宁（strychnine）（图 5 - 25）。脆弱拟杆菌多形亚种、短双岐杆菌、无害芽孢梭菌、产气夹膜梭菌、嫌气加夫基菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、木糖乳杆菌、中间型消化链球菌、粪肠球菌、瘤胃球菌和小韦荣球菌小亚种能够转化士的宁 *N* - 氧化物产生 16 - 羟基士的宁。除嗜酸乳杆菌、短双岐杆菌、产气夹膜梭菌、嫌气加夫基菌、植物乳杆菌、木糖乳杆菌和小韦荣球菌小亚种的 16 - 羟基士的宁产率相对较高外，其他的菌株都很低。转化活性以嗜酸乳杆菌的最高。

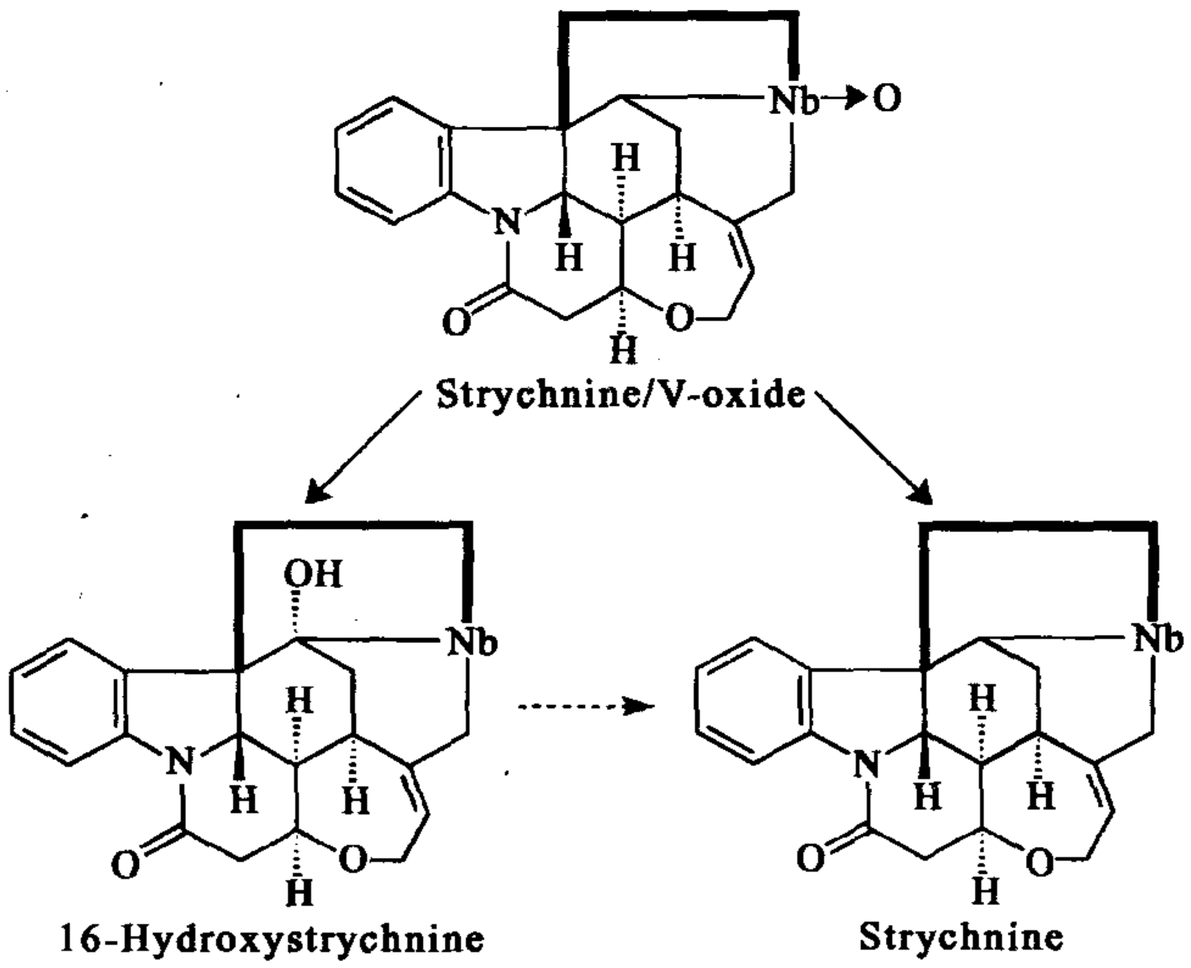


图 5 - 25 人肠内细菌转化士的宁 *N* - 氧化物的途径

2. 药代动力学[5]

给大鼠经股静脉注射马钱子砂烫炮制品总生物碱，士的宁 *N* - 氧化物的代谢为二室

开放模型，主要药代动力学参数为：A = （422 ± 166）μg·L^{-1}，B = （225 ± 80）μg·L^{-1}，α = （0.12 ± 0.03）min^{-1}，β = （0.0025 ± 0.0004）min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （6.2 ± 1.7）min，$t_{1/2\beta}$ = （285 ± 50）min，K_{21} = （0.043 ± 0.013）min^{-1}，K_{10} = （0.0071 ± 0.00018）min^{-1}，K_{12} = （0.071 ± 0.024）min^{-1}，CL = （1.9 ± 1.8）mL·min^{-1}，V_c = （0.24 ± 0.16）L·kg^{-1}，V_d = （0.8 ± 0.6）L·kg^{-1}，AUC = （93088 ± 22375）μg·L^{-1}·h^{-1}。

【生物活性】

1. 抗氧化作用

士的宁 N – 氧化物在 X – XOD 系和吩嗪甲基硫酸酯（phenazine methosulphate）– NADHX系对超氧阴离子自由基的 IC_{50}分别为（108.9 ± 3.1）μmol 和（22.4 ± 2.1）μmol。对 XOD 抑制作用的 IC_{50}为（39.9 ± 2.0）μmol[6]。

2. 细胞毒活性

士的宁 N – 氧化物对人肿瘤 HeLa 和 K562 细胞系生长的 IC_{50}均在 100×10^{-6}mol 或以上。但对人肿瘤 HEP – 2 细胞系生长的 IC_{50}为 42×10^{-6}mol[7]。

3. 抗肿瘤作用

士的宁 N – 氧化物对人鼻咽癌细胞株 KB、人白血病 HL – 60、人胃癌细胞株 BGC 等的生长无抑制作用。

【分析方法】

1. HPLC 法定性和定量分析肠内菌生物转化产物中士的宁 N – 氧化物[4]

仪器：Tri – Rotar – V 高效液相色谱仪，联机岛津 C – R6A 数据处理仪，JASCO UVIDEC – 100 UV 检测器。

色谱条件：色谱柱为 Develosil ODS Ph 5 C_{18}（250mm × 4.5mm I.D.），流动相为 CH_3CN – 0.03M Na_2HPO_4 = 55:45，流速为 1.0mL·min^{-1}，检测波长为 254nm。

测试样品的制备：将细菌悬浮液（10mL）加入到 GAM 肉汤培养基（100mL）中在 37℃培养 24h。在 7800 × g 离心 5min，沉淀物用生理盐水洗 2 次后悬浮在 0.1M 磷酸缓冲液（pH = 7.3，10mL）中，加入 10 mg 士的宁 N – 氧化物在 37℃培养 48h。用 8%碳酸钠调 pH = 9.0 后用乙酸乙酯（10mL）提取 2 次，合并提取液，减压蒸发，残渣溶于 400 μl $CHCl_3$ – MeOH（1:1）中，适用于转化产物定性、定量分析。从相应转化产物对照品工作曲线计算转化产物含量。

2. HPLC 法分析马钱子生物碱药代动力学的分析[5]

仪器：Waters 2690 高效液相色谱仪，PDA 996 型紫外检测器。

色谱条件：色谱住为 Hypersil BDS C_{18}柱（200μm × 4.6 μm I.D.），流动相为 MeCN – H_2O（40:60），每升含 KH_2PO_4 3.4 g 和 SDS 1.7 g，临用前配制。流速为 0.8mL·min^{-1}，检测波长为 254nm，检测温度为 25℃。

血浆样品的处理：精密吸取血浆样品 1mL，加氨水 100μL 轻轻振摇。然后再加入氯仿 5mL，旋涡 3min、超声 40min，静置过夜。吸取氯仿层，在 60℃水浴上用氮气流吹干。用甲醇溶解残渣、定容至 100μL，在 12000 rpm 离心 6min。取上清液 20μL 进样分析。

工作曲线的制作：分别精密称取士的宁 5.24 mg、马钱子碱 5.01 mg、士的宁 N – 氧化

物 5.81mg 和马钱子碱 *N* – 氧化物 5.14 mg，混合、甲醇溶解，用甲醇定容至 10mL。精密吸取此溶液 100μL，用甲醇稀释至 25mL 容量瓶中，并定容至刻度。然后分别取稀释液 25、40、85、200、350、500、700、1500μL。低温挥干甲醇，分别加入空白血浆 1mL 溶解残渣，按上述血浆样品处理方法制成 200μL，作为对照品溶液，依法进样分析。在上述条件下，血药浓度与峰面积呈良好线性关系。

士的宁：$y = 44748x + 2462$（$r = 0.9998$），检测限为 $0.262\mu g \cdot mL^{-1}$；

马钱子碱：$y = 27596x + 2428$（$r = 0.9997$），检测限为 $0.250\mu g \cdot mL^{-1}$；

士的宁 *N* – 氧化物：$y = 36737x - 1099.4$（$r = 0.9999$），检测限为 $0.290\mu g \cdot mL^{-1}$；

马钱子碱 N – 氧化物：$y = 23154x - 782.6$（$r = 0.9995$），检测限为 $0.257\mu g \cdot mL^{-1}$。

【化学结构谱学数据】

士的宁 *N* – 氧化物：无色斜方晶，mp 218 ~ 220℃；$[\alpha]_D$ – 9.2°（*c* 0.7，$CHCl_3$）；EI – MS *m/z*：350 $[M]^+$；^1H – NMR（100 MHz，DMSO – d_6）δ：4.0（1H，d，$J = 11.0$ Hz，H – 2），4.25（1H，dd，$J = 3.0$，1.0 Hz，H – 3），3.45（1H，ddd，$J = 1.0$，7.0，11.5 Hz，H_α – 5），3.80（1H，ddd，$J = 5.5$，11.5，14.0 Hz，H_β – 5），2.40（1H，d，$J = 13.0$ Hz，Hα – 6），2.00（1H，d，$J = 13.0$ Hz，Hβ – 6），7.50（1H，d，H – 9），7.15（1H，m，H – 10），7.30（1H，m，H – 11），7.95（1H，d，H – 12），1.50（1H，dd，$J = 2.0$，14.5 Hz，H_α – 14），2.60（1H，dd，$J = 4.0$，14.5 Hz，H_β – 14），3.25（1H，d，$J = 3.0$ Hz，H – 15），1.40（1H，d，$J = 3.0$ Hz，H – 16），4.35（1H，dd，$J = 3.0$，8.5 Hz，H_α – 17），4.10（1H，d，$J = 6.5$ Hz，H_α – 18），4.10（1H，d，$J = 8.0$ Hz，H_β – 18），6.3（1H，m，H – 19），3.90（1H，d，$J = 14.5$ Hz，H_α – 21），3.90（1H，d，$J = 14.5$ Hz，H_β – 21），3.00（1H，d，$J = 17.5$ Hz，H_α – 23），2.60（1H，d，$J = 17.5$ Hz，H_β – 23）[8]；^{13}C NMR（62.5MHz，DMSO – d_6）δ：58.1（C – 2），82.1（C – 3），67.5（C – 5），38.7（C – 6），52.6（C – 7），130.6（C – 8），122.8（C – 9），124.2（C – 10），129.0（C – 11），115.2（C – 12），141.5（C – 13），24.5（C – 14），29.5（C – 15），46.8（C – 16），76.1（C – 17），63.5（C – 18），132.9（C – 19），135.6（C – 20），70.3（C – 21），168.9（C – 22），41.5（C – 23）[8]；^{13}C – NMR（22.5MHz，$CDCl_3$）δ：58.5（C – 2），83.3（C – 3），68.3（C – 5），39.3（C – 6），53.3（C – 7），129.9（C – 8），122.3（C – 9），124.8（C – 10），129.8（C – 11），116.5（C – 12），141.8（C – 13），25.3（C – 14），30.5（C – 15），47.6（C – 16），77.4（C – 17），64.3（C – 18），133.9（C – 19），135.7（C – 20），71.8（C – 21），168.8（C – 22），42.3（C – 23）[9]。

参 考 文 献

1. 杨秀伟，严仲凯，蔡宝昌. 马钱子生物碱成分的研究. 中国中药杂志，1993，18（12）：739 ~ 741
2. Cai BC，Yang XW，Hattori M，*et al*. Processing of Nux Vomica（I）. Four new alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux – vomica*. *Shoyakugaku Zasshi*，1990，44（1）：42 ~ 46
3. Southon IW，Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. New York：Chapman and Hall Ltd. 1989：1006
4. El – Mekkawy S，Meselhy MR，Kawata Y，*et al*. Metabolism of strychnine *N* – oxide and brucine *N* – oxide by human intestinal bacteria. *Planta Med*.，1993，59：348 ~ 327
5. 徐晓月，蔡宝昌，潘扬，等. 马钱子生物碱在大鼠体内的药代动力学研究. 药学学报，2003，38（6）：

458 ~ 461

6. Cai BC, Shi ZY, Kusumoto IT, *et al*. Protective effects of strychnos alkaloids on the xanthine and xanthine oxidase – induced damage to cultured cardiomyocytes. *J. Trad. Med.*, 1995, 12: 173 ~ 179

7. Cai BC, Chen L, Kadota S, *et al*. A comparison of cytotoxicity of nine alkaloids from processed seeds of *Strychnos nux – vomica* on tumor cell lines. *Natural Medicines*, 1995, 49 (1): 39 ~ 42

8. Wenkert E, Cheung HTA, Gottlieb HE. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. 56. Strychnos alkaloids. *J. Org. Chem.*, 1978, 43 (6): 1099 ~ 1105

9. 蔡宝昌, 吴皓, 杨秀伟, 等. 马钱子中 16 个生物碱类化合物的^{13}C NMR 谱的数据分析. 药学学报, 1994, 29 (1): 44 ~ 48

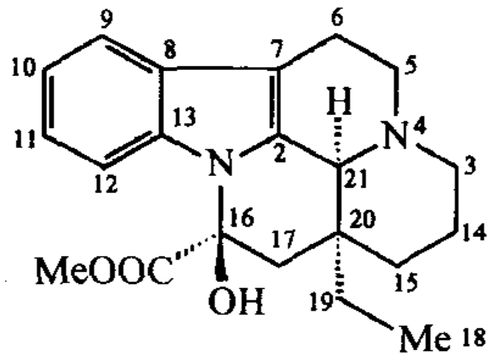
长 春 胺

【化学名】14, 15 – Dihydro – 14β – hydroxy – (3α, 16α) – eburnamenine – 14 – carboxylic acid methylester

【英文名】Vincamine

【异名】长春花胺, Minorine, Vincapront

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{21}H_{26}N_2O_3$, 354

【来源】

1. 窄叶水甘草 *Amsonia angustifolia* Michx. 的叶、茎[1]

2. 坚硬山马茶 *Tabernaemontana rigida* Miers 的茎皮[2]

3. 直立长春花 *Vinca erecta* Rgl. et Schmach[3]

4. 小长春花 (小蔓长春花) *V. minor* L. 的叶[4]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

舌下给予长春胺, 口腔黏膜无吸收。舌下给药包含了两步吸收过程: 真实的舌下吸收和溶解在唾液中的药物在胃肠道中的吸收[5]。给志愿受试者口服 30mg 或 60mg 长春胺, 给药后 90min 达最大血药浓度, 30 mg 剂量组为 139ng·mL^{-1}, 60mg 剂量组为 252 ng·mL^{-1}[6]。志愿者一次性口服 60 mg 长春胺, 其相对生物利用度 C_{max} 和 $AUC_{0\sim12}$ 分别为 83.15% 和 84.15%[7]。

2. 代谢

给大鼠灌胃长春胺盐酸盐, 在体内几乎全部被代谢, 仅有少量原形化合物从尿液中排泄。在血液、尿液和组织中检测到代谢产物, 尿液中的主要代谢产物是长春胺葡萄糖醛酸

苷和长春胺硫酸酯[8]。

将长春胺与大鼠肝脏匀浆液一起温育，得到 6α－羟基长春胺（6 α－hydroxy－vincamine）和 6β－羟基长春胺（6β－hydroxy－vincamine），证明肝脏对长春胺有代谢作用。给大鼠静脉、腹腔和灌胃给予^{3}H－长春胺，在尿液中除检测到 6α－羟基长春胺和 6β－羟基长春胺外，还检测到它们的氧化产物 6－酮基长春胺（6－keto－vincamine）。在代谢产物中也发现了长春胺酸降解产物长春酮［（+）－eburnamonine，vincamone］，在胆汁中亦检测到 6α－羟基长春胺、6β－羟基长春胺、6－酮基长春胺和长春胺的共价结合物[9]。

3．排泄

给大鼠静脉、腹腔和灌胃给予^{3}H－长春胺，72h 内累计排泄率是给予剂量的 62%。腹腔给药后 6h 内胆汁累计排泄率是给予剂量的 40%。原形药物占 4－6%。或许大鼠血浆能水解长春胺为长春胺酸（vincaminic acid）。6α－羟基长春胺、6β－羟基长春胺、6－酮基长春胺和长春胺随尿液和胆汁排泄，其中包括一部分是它们的共价结合物。尿液和胆汁中的这些化合物分别是给予剂量的 70%和 30%[9]。

给志愿受试者口服 30 或 60mg 长春胺，给药后 24h 尿液中原形药物的累计排泄量，30mg 剂量组为 5.8%，60mg 剂量组为 7.3%[6]。

4．药代动力学

长春胺盐酸盐脂/水分配系数为 2.05，pKa 为 6.17，与牛血清白蛋白的结合率为 64%，与人红细胞结合率为 6%。长春胺盐酸盐在沙鼠体内的处置，$t_{1/2\beta}=1h$，$V_{dss}=2.9\ L\cdot kg^{-1}$，$CL_t=33.3mL\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$。这些药代动力学参数与长春胺在其他种动物（包括人）的十分相近。在脑中的浓度是血浆中的 5 倍。有效治疗稳态浓度为 $0.02\ mol\cdot mL^{-1}$[10]。

给志愿受试者口服 30mg 或 60mg 长春胺，两个剂量组长春胺皆呈双相消除，提示分布过程亦影响消除相。长春胺在体内无蓄积现象，没有发现明显的副作用[6]。

5．毒性和/或不良反应

小鼠静脉注射长春胺的 LD_{50}为 $75mg\cdot kg^{-1}$，皮下注射的 $LD_{50}>1000mg\cdot kg^{-1}$，口服的 LD_{50}为 $1g\cdot kg^{-1}$[11]。

【生物活性】

1．扩张血管作用

长春胺可能通过胆碱能机制直接作用于大鼠平滑肌，增加大脑皮层血流量，改善软膜微循环，并引起血压下降[12]。按 $2mg\cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉注射长春胺，软膜小动脉内径增加，心率减慢；$0.8mg\cdot kg^{-1}$剂量情况下，动脉压降低 30%。给犬静脉注射，能增加脊椎、肾、腹的血流量。

2．其他作用

长春胺有兴奋子宫和肠管平滑肌、抑制血小板凝聚和雌激素样作用，提高记忆力[13]。

【分析方法】

1．HPLC 法分析四对长春胺类生物碱[14]

仪器：Varian 5060 型高效液相色谱仪，Jasco Uvidec 100－Ⅲ UV 检测器。

色谱条件：Chiralpak AD（键合 amylose tris－3，5－dimethylphenylcarbamate）色谱柱（250×4.6 mm I.D.）；流动相为正己烷－异丙醇：用 9:1 比例稳定 15min，在 15 到 20min 梯

度洗脱到 7:3，然后稳态洗脱到 45min。流速为 1mL·min^{-1}；检测波长为 280nm。

在上述条件下，（+）－*cis*－Vincamine 和（-）－*cis*－Vincamine、（+）－*trans*－Vincamine 和（-）－*trans*－Vincamine、（+）－*trans*－Epivincamine 和（-）－*trans*－Epivincamine、(+)－*cis*－Epivincamine 和（-）－*cis*－Epi－vincamine 都得到了良好分离。

2. HPLC 法分析人血浆中长春胺[15]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件：C_{18}反相色谱柱；流动相为乙腈－磷酸缓冲液（含三乙胺）＝30:70；流速为 1mL·min^{-1}；检测波长为 273nm。普萘洛尔为内标。

分析样品处理：将血浆加入到 pH 9 的缓冲液中，用叔丁基甲醚萃取，然后用 0.017 M 偏磷酸反相萃取。

系统适用性分析：方法的精确度和精密度符合要求，信噪比为 3:1 时的检测限为 0.3 ng·mL^{-1}。

【化学结构谱学数据】

长春胺：黄色结晶（MeCOMe 或 MeOH），mp232～233℃；$[\alpha]_D^{23}$ + 40°（吡啶）[2]。

（±）－长春胺：mp 225－227 ℃。IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}：3500（br，OH），2935（m），2840（sh），1730（s，C＝O）；UVλ_{max}^{EtOH}nm（logε）：226（4.13），279（3.59）[2, 16]；EI－MS：*m/z* 354（100），295（50），267（60），252（70），237（15），224（25）。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：0.95（3H，t），1.40（6H，m），2.07（2H，q），2.60（3H，m），2.98（2H，m），3.28（2H，m），3.85（3H，s），3.90（1H，brs），7.22（3H，m），7.52（1H，m）[16]。^{13}C－NMR（25.2 MHz，$CDCl_3$）δ：131.4（C－2），44.5（C－3），50.9（C－5），16.9（C－6），103.9（C－7），128.9（C－8），118.4（C－9），121.5（C－10），120.1（C－11），110.2（C－12），134.1（C－13），20.8（C－14），25.2（C－15），81.9（C－16），44.3（C－17），7.6（C－18），28.8（C－19），35.1（C－20），59.1（C－21），174.3（COOMe），54.1（COOMe）[17]。

【附记】

对缺氧所至记忆消失和脑血管机能失常有保护作用[18]，用于老年性脑血管疾病[19]。

参 考 文 献

1. Tomczyk H, Dohnal B, Kisiel W, *et al*. Ontogenetic studies on tabersonin and other indole－alkaloids from *Amsonia angustifolia* Michx. *Pharmazie*, 1972, 27 (12): 777～781
2. Cava MP, Tjoa SS, Ahmed QA, *et al*. Alkaloids of *Tabernaemontana riedelii* and *T. rigida*. *J. Org. Chem.*, 1968, 33 (3): 1055～1059
3. Kasymov ShZ, Iuldashev PKh, Iunusov SIu. Studies on alkaloids of the *Vinca erecta* stalk. *Dokl Akad Nauk SSSR*. 1965, 162 (1): 102～103
4. Schlittler E, Furlenmeier A. Vincamine, ein alkaloid aus *Vinca minor* L. Apocynaceae. *Helv. Chim. Acta*, 1953, 36: 2017～2020
5. Aiache JM, Delatte MC, Leblanc PP, *et al*. Pharmacokinetic aspects of the sublingual administration of vincamine. *Biopharm. Drug Dispos.*, 1990, 11 (4): 279～309
6. Siegers CP, Iven H, Strubelt O. Plasma concentrations and renal excretion of vincamine after oral administration in

man (author's transl). *Arzneimittelforschung*, 1977, 27 (6a): 1271 ~ 1274

7. Emara LH, el - Menshawi BS, Estefan MY. In vitro - in vivo correlation and comparative bio - availablity of vincamine in prolonged - release preparations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26 (3): 243 ~ 251
8. Vigano V, Paracchini S, Piacenza G, *et al*. Metabolism of vincamine in the rat. *Farmaco* [Sci], 1978, 33 (8): 583 ~ 594
9. Vereczkey L, Tamas J, Czira G, *et al*. Metabolism of vincamine in the rat *in vivo* and *in vitro*. *Arzneimittelforschung*, 1980, 30 (11): 1860 ~ 1865
10. Ritschel WA, Agrawala P. Biopharmaceutic and pharmacokinetic aspects of vincamine HCl. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1985, 7 (3): 129 ~ 136
11. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*, 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1428
12. Rovere AA. A cholinergic participation in the increase of cerebral cortical blood flow induced by vincamine (rat) (author's transl). *Acta Physiol. Lat. Am.*, 1976, 26 (3): 206 ~ 211
13. Hock FJ. Therapeutic approaches for memory impairments. *Behavioural Brain Research*, 1995, 66 (1 - 2): 143 ~ 150
14. Caccamese S, Principato G. Separation of the four pairs of enantiomers of vincamine alkaloids by enantioselective high - performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 2000, 893: 47 ~ 54
15. Dal Bo L, Ceriani G, Broccali G. Determination of vincamine in human plasma by high - performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr.*, 1992, 573 (1): 158 ~ 162
16. Herrmann, JL, Cregge RJ, Richman JE, *et al*. Total synthesis of the indole alkaloids dl - eburnamonine and dl - vincamine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101 (6): 1540 ~ 1544
17. Bombardelli E, Bonati A, Gabetta B, *et al*. The structure of cuanzine. *Tetrahedron*, 1974, 30: 4141 ~ 4146
18. Novis SP, Moretto M, Fenelon SB, *et al*. Vincamine in patients with cerebral vascular insufficiency. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 1975, 33 (1): 25 ~ 32
19. Taylor WI, Farnsworth NR. *The Catharanthus Alkaloids, Botany, Chemistry and Pharma - cology*. New York: Marcel Dekker, 1973

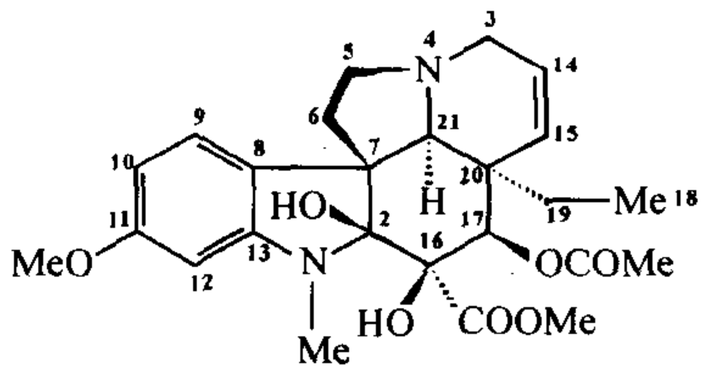
长春多灵

【化学名】4 - (Acetyloxy) - 6, 7 - didehydro - 3 - hydroxy - 16 - methoxy - 1 - methylaspidospermidine - 3 - carboxylic acid methyl ester, (2β, 3β, 4β, 5α, 12β, 19α) -

【英文名】Vindoline

【异名】文多林, 温都林, 文朵灵碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{25}H_{32}N_2O_6$, 456

【来源】

1. 长叶长春花 *Catharanthus longifolius* Pich.[1]

2. 卵圆长春花 *C. ovalis* Mgf. 的地上部分[2, 3]

3. 细小长春花 *Vinca pusilla* Murr.[4]

4. 长春花 *Vinca rosea* L. (= *Catharanthus roseus* G. Don) 的叶[5-7]

【ADME/Tox.】

辣根过氧化物酶可使长春多灵氧化为烯胺二聚体化合物[8]，人血清铜蓝蛋白也能代谢转化长春多灵为烯胺二聚体化合物[9]。细胞色素 P_{450}酶可催化它波水甘草宁碱（taberson-ine）转化为长春多灵[10]，长春花细胞悬浮培养物可转化长春多灵产生它波水甘草宁碱和洛柯辛碱（lochnericine），后者在3天内的转化产率可达80.6%[11]。黄麻球孢霉（*Sepedo-nium chrysospermum*）可使长春多灵发生 *O*-甲基化作用[12]。

小鼠腹腔注射长春多灵的 LD_{50}大于 200mg·kg^{-1}[13]。

【生物活性】

1. 降血脂作用

腹腔给予小鼠长春多灵，对艾氏腹水癌小鼠有降血脂的作用[13]。尚有降血糖和利尿作用。

2. 抗肿瘤作用

对微管有干扰作用，但不及长春碱和长春新碱[14]。

【化学结构谱学数据】

左旋长春多灵：针状结晶（丙酮-石油醚），mp 164~165℃；棱柱结晶，mp174~175℃；$[\alpha]_D^{20}$ -180°（$CHCl_3$）。mp 154~155℃，$[\alpha]_D^{27}$ +42°（$CHCl_3$）。盐酸盐（$C_{25}H_{32}N_2O_6$·HCl）结晶（丙酮），mp161~164℃；UVλ_{max}^{EtOH}nm: 212, 250, 304。

(±)-长春多灵：IRν_{max}^{nujol}cm^{-1}: 3680, 3035, 2960, 2880, 2835, 2805, 2715, 1740, 1610, 1595, 1500, 1430, 1370, 1240, 1220, 1170, 1140, 1120, 1085, 1030, 970, 940, 735; UVλ_{max}^{MeOH}nm: 220, 253, 303; EI-MS: *m/z*456 [M]$^+$ (10), 296 (13), 282 (21), 189 (34), 188 (50), 174 (36), 173 (10), 162 (16), 161 (22), 136 (13), 135 (100), 122 (37), 121 (60), 108 (14), 107 (31)。^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.49 (3H, t, Me-18), 1.13 (1H, m, H_a-19), 1.62 (1H, m, H_b-19), 2.08 (3H, s, COMe), 2.33 (2H, m, H_{ab}-6), 2.51 (1H, m, H_a-5), 2.67 (3H, s, *N*-Me), 2.82 (1H, d, H_a-3), 3.46 (2H, m, H_b-5, H_b-3), 3.75 (1H, s, H-2), 3.79 (6H, s, OMe, COOMe), 5.23 (1H, d, H-15), 5.46 (1H, s, H-17), 5.84 (1H, m, H-14), 6.08 (1H, d, H-12), 6.30 (1H, dd, H-10), 6.89 (1H, d, H-9), 9.58 (1H, br s, C_{16}-OH)[15, 16]; ^{13}C-NMR (25.5 MHz, $CDCl_3$) δ: 83.2 (C-2), 50.9 (C-3), 51.9 (C-5), 43.9 (C-6), 52.6 (C-7), 124.9 (C-8), 122.4 (C-9), 104.5 (C-10), 161.1 (C-11), 95.6 (C-12), 153.6 (C-13), 123.9 (C-14), 130.2 (C-15), 79.5 (C-16), 76.2 (C-17), 7.5 (C-18), 30.6 (C-19), 42.8 (C-20), 67.0 (C-21), 170.4 (COOMe), 51.9 (COOMe), 55.1 (OMe), 38.0 (*N*-Me), 171.7 (Me-COO), 20.8 (Me-COO)[17]。

参 考 文 献

1. Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P. Alcaloides du catharanthus longifolius. *Phytochemistry*, 1972, 11 (8): 2616

~2617

2. Langlois N, Andriamialisoa RZ. 85. Alcaloides bis – indoliques de *cantharanthus ovalis*. *Helv Chim Acta*, 1980, 63 (4): 793 ~ 805
3. Langlois N, Diatta C, Andriamialisoa RZ. Alcaloides mono – indoliques de *cantharanthus ovalis*. *Phytochemistry*, 1979, 18 (3): 467 ~ 471
4. Southon IW, Buckingham J. *Dictionary of Alkaloids*. New York, Chapman and Hall Ltd., 1989: 1132
5. Gorman M, Neuss N, Biemann K. Vinca alkaloids. X. The structure of vindoline. *J. Am. Chem.* Soc., 1962, 84 (6): 1058 ~ 1059
6. Song KM, Park SW, Hong WH, *et al*. Isolation of vindoline from Catharanthus roseus by supercritical fluid extraction. *Biotechnol. Prog.*, 1992, 8 (6): 583 ~ 586
7. Gorman M, Neuss N, Svoboda GH, *et al*. A note on the alkaloids of *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don.). Ⅱ. Catharanthine, lochnericine, vindolinine, and vindoline. *J. Am. Pharm. Assoc. Am. Pharm. Assoc.* (Baltim), 1959, 48 (4): 256 ~ 257
8. Sima Sariaslani F, Duffel MW, Rosazza JP. One – electron oxidation of vindoline and 16 – *O* – acetylvindoline catalyzed by peroxidase. *J. Med. Chem.*, 1985, 28: 629 ~ 633
9. Eckenrode F, Peczynska – Czoch W, Rosazza JP. Microbial transformations of natural antitumor agents XVⅢ: Conversions of vindoline with copper oxidases. *J. Pharm. Sci.*, 1982, 71 (11): 1246 ~ 1250
10. St – Pierre B, De Luca V. A cytochrome P – 450 monooxygenase catalyzes the first step in the conversion of tabersonine to vindoline in *Catharanthus roseus*. *Plant Physiol.*, 1995, 109 (1): 131 ~ 139
11. Furuya T, Sakamoto K, Iida K, *et al*. Biotransformation of tabersonine in cell suspension cultures of *Catharanthus roseus*. *Phytochemistry*, 1992, 31 (9): 3065 ~ 3068
12. Wu GS, Nabih T, Youel L, *et al*. Microbial transformations of natural antitumor agents: O – demethylation of vindoline by *Sepedonium chrysospermum*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1978, 14 (4): 601 ~ 604
13. Kremmer T, Holczinger L, Somfai – Relle S. Serum lipid – lowering effect of vinca alkaloids. *Biochem. Pharmacol.*, 1979, 28 (2): 227 ~ 230
14. Prakash V, Timasheff SN. Mechanism of interaction of vinca alkaloids with tubulin: catharanthine and vindoline. *Biochemistry*, 1991, 30 (3): 873 ~ 880
15. Kuehne ME, Podhorez DE, Mulamba T, *et al*. Biomimetic alkaloid syntheses. 15. Enantio – selective syntheses with epichlorohydrin: total syntheses of (+) –, (–) – and (±) – vindoline and a synthesis of (–) – vindorosine. *J. Org. Chem.*, 1987, 52 (3): 347 ~ 353
16. De Bruyn A, De Taeye L, Simonds R. Alkaloids from *Catharanthus roseus*. ^{1}H NMR study of leurosine. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1981, 90 (2): 185 ~ 189
17. Wenkert E, Cochran DW, Hagaman EW, *et al*. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spec – troscopy of naturally occurring substances. XIX. Aspidosperma alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95 (15): 4990 ~ 4995

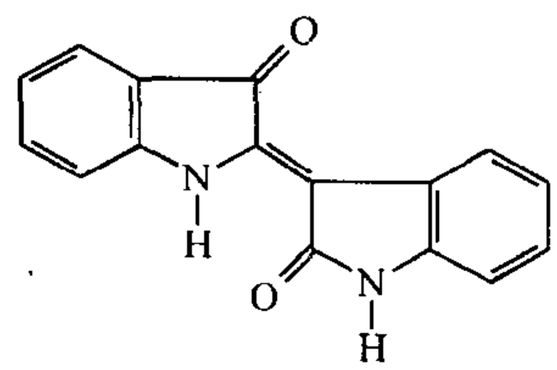
靛 玉 红

【化学名】3 – (1, 3 – Dihydro – 3 – oxo – 2H – indol – 2 – ylidene) – 1, 3 – dihydro – 2H – indol – 2 – one

【英文名】Indirubin

【异名】炮弹树碱 B, Couroupitine B

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_{10}N_2O_2$，262

【来源】

1. 马蓝 *Baphicacanthus cusia* Brem. 的根茎[1, 2]

2. 炮弹树 *Couroupita guianensis* Aubl. 的果实、花、茎皮[1, 2]

3. 木蓝 *Indigofera tinctora* L. 的叶、茎[1, 2]

4. 菘蓝 *Isatis tinctoria* L. 的根[1, 2]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

靛玉红吸收缓慢，只有近一半被吸收利用，吸收性差[3]。给小鼠灌胃^{3}H－靛玉红，给药 10min 即可在血液中测到一定量的放射活性；给药后 0.5、1.0、4.0、8.0 h，血中放射活性强度持续上升，12.0 h 达峰值，直至给药后 24.0 h 依然维持在较高放射强度；给药后 48.0 h 强度下降，直至给药后 72.0 h 仍能检测到一定的放射强度[4]。靛玉红吸收入血缓慢，逐渐在血中浓集。

2. 分布

给小鼠灌胃^{3}H－靛玉红，在胆、胃、肠和肝分布较高，在这些组织蓄积快，清除亦快；直到给药后 72.0h，在肝和胆中的放射强度仍高于其他组织。虽然肾、肺、心、脾、肌肉和皮肤中的放射强度低于胆、胃、肠和肝等组织，但直至给药后 72.0h 在这些组织中仍能检测到一定的放射活性。提示靛玉红在小鼠体内维持的时间较长[4]。

3. 排泄

粪便排泄是靛玉红的主要排泄途径，给药后 24.0h 排至粪便中的放射强度是给药剂量的 44.4%；尿中所占比例很少，约是给予剂量的 12.2%[4]。

4. 药代动力学

按 6.1mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射^{3}H－靛玉红，血药浓度－时间过程符合二室模型，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}=7.6$min，$t_{1/2\beta}=17.5$h，$V_d=149.5$mL，$CL=6.38$mL·h^{-1}[3]。

按 45.75mg·kg^{-1}剂量给小鼠单剂量灌胃^{3}H－靛玉红，血药浓度－时间过程符合口服一室模型，主要药代动力学参数为：$t_{1/2}K_a=5.9$h，$t_{1/2}=21$h，$t_{max}=15.1$h，$V_d=132.7$mL，$CL=4.38$mL·h^{-1}，$C_{max}=20582$ dpm·mL^{-1}，$F=46.48\%$[3]。

5. 毒性和/或不良反应

按 5 g·kg^{-1}剂量给小鼠每天灌胃一次，连续 5 天，未见死亡和明显的毒性反应[5]。按 200mg·kg^{-1}·日$^{-1}$给犬灌服，三个月后三只狗有一只死亡[6]。

【生物活性】

靛玉红对小鼠白血病 L7212 的抑制率较高[7, 8]，对小鼠肉瘤 180 也有一定抑制作用。

按 200mg·kg^{-1}剂量皮下和腹腔注射共 6～7 天，对大鼠瓦克癌瘤 256 的抑制率分别为 47%～52%和 50%～58%；按 500mg·kg^{-1}剂量灌胃给药，则抑制率为 23%～33%。按 200mg·kg^{-1}剂量皮下注射二次，可延长瓦克癌瘤 256 腹水型大鼠生存时间 43%[5]。对小鼠 Lewis 肺癌亦有明显的抑制作用[9]。

【分析方法】

放射示踪法分析靛玉红在体内的过程[3]

仪器：液体闪烁仪。

分析样品的制备和测定：将脏器或组织置于测量杯中。血和尿样皆加 69%高氯酸 0.05mL、29%过氧化氢 0.05mL；组织及粪便皆加 69%高氯酸 0.08mL、29%过氧化氢 0.08mL，进行消化，冷却后加液体闪烁液，用液体闪烁仪进行计数，样品放射性用^{3}H－正十六烷标准作内标准源法淬灭样品。

【化学结构谱学数据】

靛玉红：红色针状结晶（Me_2CO－MeOH），mp 356～358℃，可升华；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3345（氨基），1670（C_3－羰基），1620（C_2－羰基），750（苯环二取代）[10]；UV$\lambda_{max}^{CHCl_3}$nm：242，292，362，540；EI－MS：*m/z* 262 $[M]^+$[11]。

【附记】

临床治疗慢性粒细胞性白血病总有效率在 90%以上，与临床首选药物马利兰疗效相当。靛玉红治疗癌症的特点是疗效快、副作用小、无明显骨髓抑制副作用，这与马利兰有严重骨髓抑制现象不同[12～14]。

参 考 文 献

1. Sen AK, Mahato SB, Dutta NL. Couroupitine A, a new alkaloid from *Couroupita guianensis*. *Tetrahedron Lett*., 1974, (7): 609～610
2. Bergman J, Egestad B, Lindström J. The structure of some indolic constituents in *Couroupita guaianensis* Aubl.. *Tetrahedron Lett*., 1977, (30): 2625～2626
3. 齐尚斌，何光星，万尧德. 靛玉红在小鼠体内代谢动力学的研究. 中草药，1981，12（7）：23～27
4. 齐尚斌，郑振源，钟代华，等. ^{3}H－靛玉红在小鼠体内吸收、分布和排泄. 中草药通讯，1979，10（12）：19～25
5. 曾庆田，杜德极，杨士兰，等. 靛玉红的药理研究. 中草药通讯，1979，（11）：35～39
6. 四川省中药研究所药理室，肿瘤组，病理组，生化组. 靛玉红对狗的亚急性毒性研究. 中草药，1981，12（2）：27～29
7. 中国医学科学院血液病研究所，中国医学科学院分院附属医院，中国医学科学院基础医学研究所. 靛玉红治疗慢性粒细胞白血病的临床与实验研究. 中华内科杂志，1979，18：83～88
8. 中国医学科学院血液病研究所，中国医学科学院分院附属医院，中国医学科学院基础医学研究所. 靛玉红治疗慢性粒细胞白血病的临床与实验研究. 中华医学杂志，1979，59（10）：606
9. 籍秀娟，张福荣，雷健玲，等. 合成靛玉红的抗肿瘤作用及毒性研究. 药学学报，1981，16（2）：146～147
10. 吴莲明，杨尧平，朱传先，等. 青黛治疗慢性粒细胞白血病有效成分的研究（I）报. 中草药通讯，1978，（4）：6～8

11. 陈迪华，李荣芳，叶鸿盘. 中药青黛抗白血病成分——靛玉红的合成. 中草药通讯，1979，(3)：7~9
12. 李昆，司静懿，杨天楹，等. 靛玉红治疗慢性粒细胞性白血病疗效原理的超微结构研究. 中华医学杂志，1979，59 (3)：129~132
13. 天津市河西医院血液病研究室，中国医学科学院血液病研究所. 靛玉红治疗慢粒及其他骨髓增生性疾病 42 例临床观察. 天津医药，1980，6：355~359
14. 王孟学，戴志行. 靛玉红治疗慢性粒细胞型白血病的临床研究. 哈尔滨医科大学学报，1980，14 (1)：39~41

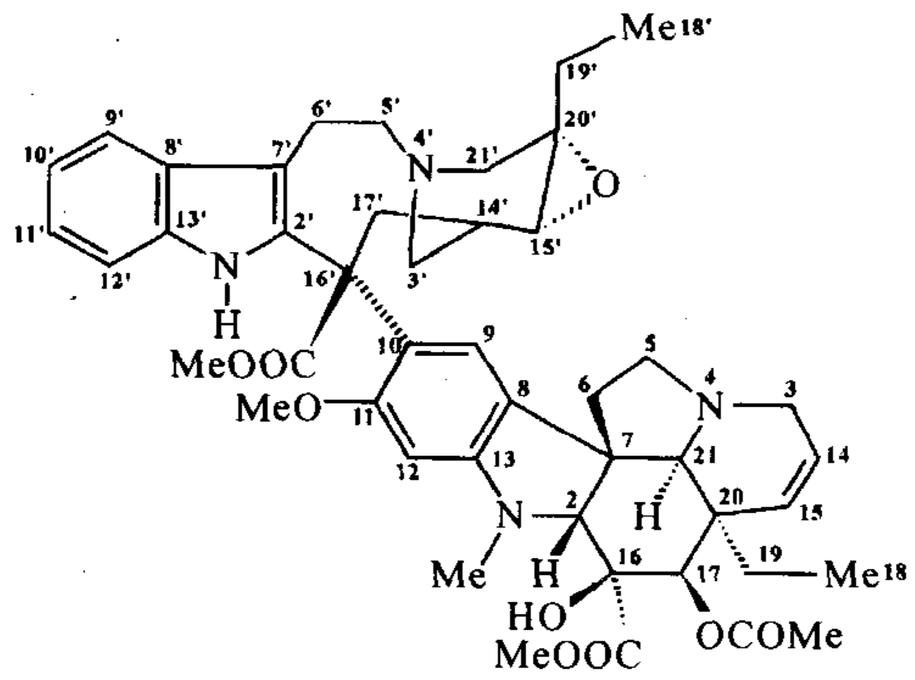
环 氧 长 春 碱

【化学名】(3′α，4′α) -4′-Deoxy-3′，4′-epoxy-vincaleukoblastine

【英文名】Leurosine

【异名】洛诺生，Vinleurosine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{46}H_{56}N_4O_9$，808

【来源】

1. 剑状长春花 *Catharanthus lanceus* 的根和叶[1]
2. 长叶长春花 *C. longifolius* Pich. 的地上部分[2]
3. 卵圆长春花 *C. ovalis* Mgf.[3]
4. 小长春花 *C. pusillus* G. Don 的叶[4]
5. 长春花 *Vinca rosea* L. 的叶[5, 6]

【ADME/Tox.】

1. 生物转化

环氧长春碱在辣根过氧化物酶和过氧化氢的作用下，产生 15′-羟基长春壬宁（15′-hydroxycatharinine，15′-hydroxyvinamidine)[7]。氧化产物对人 T 细胞白血病细胞的抑制作用很强。

2. 毒性和/或不良反应

给大鼠和小鼠腹腔注射的 LD_{50}分别为 15.2mg·kg^{-1}和 80mg·kg^{-1}；给小鼠静脉注射的 LD_{50}为 10.5mg·kg^{-1}[8]。

【生物活性】

1. 抗癌作用

按 45mg·kg^{-1}剂量给予淋巴细胞白血病 P_{338}小鼠，其生命延长率为 39%[9]；本品对移植于鼠颊中的人绒膜癌细胞的生长也有明显地抑制作用[10]；本品对艾氏腹水癌[11]和淋巴肉芽肿[12]亦有效，但对黑色素瘤的作用较差[13]。

2. 降血糖作用

本品尚有作用，作用缓慢而持久[14]。

【化学结构谱学数据】

环氧长春碱：八结晶水合物为白色结晶（乙腈或甲醇），mp 202～205℃（dec.）；$[\alpha]_D^{26}$ +72°（$CHCl_3$）。硫酸盐 B·H_2SO_4，mp 238～242℃（dec.），$[\alpha]_D^{26}$ −8.3°（MeOH）；UVλ_{max}^{EtOH}nm (log ε)：214（4.74），259（4.22）[5, 15]。IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ μ：2.80，2.90（NH），3.33，3.39，5.72（酯），6.16，6.63，6.95，7.26，7.49，8.1（酯），8.64，8.71，8.82，8.91，9.02，9.15，9.39，9.59，10.75，11.10[16]。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：3.74（1H，s，H－2），3.37（1H，d，J = 4.8 Hz，H_a－3），2.81（1H，d，J = 1.6 Hz，H_b－3），3.37（1H，d，J = 9.2 Hz，H_a－5），2.43（1H，m，H_b－5），2.18（1H，d，J = 6.8 Hz，H_a－6），1.76（1H，d，J = 9.6 Hz，H_b－6），6.60（1H，s，H－9），6.12（1H，s，H－12），5.86（1H，d，J = 10.0 Hz，H－14），5.30（1H，m，H－15），5.47（1H，s，H－17），1.76（1H，d，J = 7.0 Hz，H_a－19），1.37（1H，m，H_b－19），2.65（1H，s，H－21），0.82（3H，Me－18），2.10（3H，s，C_{17}－OCOMe），2.72（3H，s，N_1－Me），3.63（3H，OMe），3.85（3H，s，C_{16}－OCOMe），9.42（1H，s，OH），3.08（1H，m，H_a－3′），3.78（1H，m，H_b－3′），3.37（1H，m，H_a－5′），3.16（1H，m，H_b－5′），3.32（1H，m，H_a－6′），3.08（1H，m，H_b－6′），7.95（2H，m，H－9′，H－12′），7.15（2H，m，H－10′，H－11′），1.22（1H，m，H－14′），3.14（1H，m，H－15′），3.27（1H，m，H_a－17′），3.33（1H，m，H_b－17′），0.96（3H，d，J = 7.0 Hz，Me－18′），1.60（2H，m，H－19′ × 2），3.32（1H，H_a－21′），3.20（1H，H_b－21′），3.85（3H，s，$C_{16'}$－OCOMe）；^{1}H－NMR（$CDCl_3$－C_6D_6 = 75∶25）δ：3.72（1H，s，H－2），3.33（1H，d，J = 4.8 Hz，H_a－3），2.78（1H，d，J = 1.6 Hz，H_b－3），3.05（1H，m，H_a－5），2.11（1H，m，H_b－5），2.11（1H，d，J = 6.8 Hz，H_a－6），1.73（1H，d，J = 10.2 Hz，H_b－6），6.04（1H，s，H－9），6.59（1H，s，H－12），5.70（1H，d，J = 10.0 Hz，H－14），5.22（1H，m，H－15），5.49（1H，s，H－17），1.80（1H，d，J = 7.0 Hz，H_a－19），1.37（1H，m，H_b－19），2.57（1H，s，H－21），0.90（3H，Me－18），2.03（3H，s，C_{17}－OCOMe），2.65（3H，s，N_1－Me），3.51（3H，OMe），3.70（3H，s，C_{16}－OCOMe），9.20（1H，s，OH），3.33（1H，d，J = 1.0 Hz，H_a－3′），2.78（1H，d，J = 2.0 Hz，H_b－3′），3.42（1H，m，H_a－5′），3.07（1H，m，H_b－5′），2.96（2H，m，H_a－6′，H_b－6′），7.38（2H，m，H－9′，H－12′），7.05（2H，m，H－10′，H－11′），1.30（1H，d，J = 12.8 Hz，H－14′），2.72（1H，m，H－15′），3.23（1H，m，H_a－17′），2.38（1H，m，H_b－17′），0.80（3H，d，J = 7.0 Hz，Me－18′），1.54（2H，m，H－19′ × 2），3.31（1H，H_a－21′），3.14（1H，H_b－21′），3.70（3H，s，$C_{16'}$－OCOMe）[17]；^{13}C－NMR（25.2 MHz，$CDCl_3$）δ：83.1（C－2），50.2（C－3），50.2（C－5），

44.5 (C-6), 53.1 (C-7), 123.0 (C-8), 123.4 (C-9), 120.4 (C-10), 157.6 (C-11), 94.0 (C-12), 152.8 (C-13), 124.3 (C-14), 129.7 (C-15), 79.5 (C-16), 76.2 (C-17), 8.3 (C-18), 30.7 (C-19), 42.6 (C-20), 65.5 (C-21), 170.7 (C=O), 52.1 (OMe), 171.4 (Ac C=O), 21.0 (Ac Me), 55.7 (arom.-OMe), 38.2 (*N*-Me), 130.7 (C-2′), 42.3 (C-3′), 49.6 (C-5′), 24.6 (C-6′), 116.7 (C-7′), 129.1 (C-8′), 118.1 (C-9′), 122.2 (C-10′), 118.4 (C-11′), 110.3 (C-12′), 134.6 (C-13′), 33.5 (C-14′), 60.3 (C-15′), 55.3 (C-16′), 30.7 (C-17′), 8.6 (C-18′), 28.0 (C-19′), 59.9 (C-20′), 54.0 (C-21′), 174.1 (C=O), 52.3 (OMe)[18, 19]。

【附记】

N-去甲基-*N*-甲酰基-环氧长春碱 (*N*-desmethyl-*N*-formyl-leurosine)

给大鼠静脉注射 [^{14}C]-*N*-去甲基-*N*-甲酰基-环氧长春碱，血药浓度-时间曲线呈现三相行为，胆汁是主要排泄途径，给药后 28h 累计胆汁排泄率是给药剂量的 80%。在 0.1 μmol/L-0.5 mmol/L 浓度与血浆蛋白的结合率为 54%[20]。

参 考 文 献

1. Farnsworth NR, Blomster RN, Buckley JP. Catharanthus alkaloids. 13. Antineoplastic and hypotensive activity of alkaloid fractions and certain alkaloids from *Catharanthus lanceus*. *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56 (1): 23~27
2. Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P. Malgaches plants. Ⅷ. Alkaloids of *Catharanthus longifolius*. *Phytochemistry*, 1972, 11 (8): 2616~2617
3. Langlosis N, Potier P. Malgaches plants Ⅶ. Alkaloids of *Catharanthus ovalis*. *Phytochemistry*, 1972, 11 (8): 2617~2618
4. Tin-Wa M, Farnsworth NR, Fong HH, *et al*. Catharanthus alkaloids. XXV. Isolation of leurosine and ursolic acid from C. pusillus. *Lloydia*, 1970, 33 (2): 261~263
5. Neuss N, Gorman M, Svoboda GH, *et al*. Vinca alkaloids. Ⅲ. Characterization of leurosine and vincaleukoblastine, new alkaloids from Vinca rosea Linn. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81 (17): 4754~4755
6. Jones WE (Lilly, Eli and Co.) Ger Offen. Purification of the dimeric indole alkaloids vincristine, des-*N*-methylvinblastine and vinblastine. 2, 442, 245 (cl. Co7D), 30 Apr 1975, US Appl. 409, 225, 24 Oct, 1973
7. Goswami A, Macdonald TL, Hubbard C, *et al*. Leurosine biotransformations: an unusual ring-fission reaction catalyzed by peroxidase. *Chem. Res. Toxicol.*, 1988, 1 (4): 238~242
8. Sedakova LA. Study of the toxicity of the Soviet preparations of vinblastine and leurosine. *Vopr. Radiobio. Biol. Deistvya Tsitostatich. Prep.*, 1977, 8: 172~174
9. Owellen RJ, Donigian DW, Hartke CA, *et al*. Correlation of biologic data with physicochemical properties among the vinca alkaloids and their congeners. *Biochem. Pharmacol.*, 1977, 26 (13): 1213~1219
10. Roy Hertaz. Suppression of human choriocarcinoma maintained in the hamster cheek-pouch by extracts and alkaloids of *Vinca rosea*. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1960, 105: 281~282
11. Lyfe MJ, Loftfirld S, Goldman ID. Reduction in energy-dependent amino acid transport by microtubular inhibitors in Ehrlich ascites tumor cells. *J. Cell. Physiol.*, 1975, 86 (2, Pt. 1): 201~211
12. Svoboda GH. Pure leurosine and vincaleukoblastine from *Vinca rosea*. U. S. 3, 225, 030 (Cl. 260-236). Dec: 21, 1965, Appl. Feb. 15, 1965; 4pp
13. Sugar J, Csuka O, Gabor S, *et al*. Histological and ulrastructural characterization and experimental chemotherapy

of malignant melanoma. *Adv. Tumours, Proc., Detect. Charact.*, 1976, 3: 274 – 282 (Biol. Charact., Hum. Tumous, Proc. Int. Symp. 6th, 1975)

14. Svoboda GH. Therapeutic effect of inhalation of a morphocycline aerosol on an experimental staphylococcus infection in white mice. *Lloydia*, 1964, 27 (4): 361 ~ 364
15. Svoboda GH (to Eli Lilly & Co.). Pure leurosine and vincaleukoblastine from *Vinca rosea*. U. S. 3, 225, 030 (cl. 260 – 236), Dec: 21, 1965, Appl. 15, 1965
16. Yamaguchi K. Spectral Data of Natural Products Vol. I, New York: Elsevier Pub. Co., 1970: 649
17. De Bruyn A, De Taeye L, Simonds R. Alkaloids from *Catharanthus roseus*. ^{1}H NMR study of leurosine. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1981, 90 (2): 185 ~ 189
18. Wenkert E, Hagaman EW, Lal B. 172. ^{13}C – NMR. Spectroscopy of naturally occurring substances. XXXII. Vincaleucoblastine and related Alkaloids. *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58 (6): 1560 ~ 1566
19. Wenkert E, Hagaman EW, Wang NY. The C (16′) configuration of vincaleucoblastine – like natural and synthetic substances. *Heterocycles*, 1981, 15 (1): 255 ~ 258
20. Ronai – Lukacs S, Vereczkey L. The pharmacokinetics and metabolism of *N* – desmethyl – *N* – formyl – leurosine (F – leurosine) in the rat. Eur. *J. Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 1982, 7 (1): 47 ~ 53

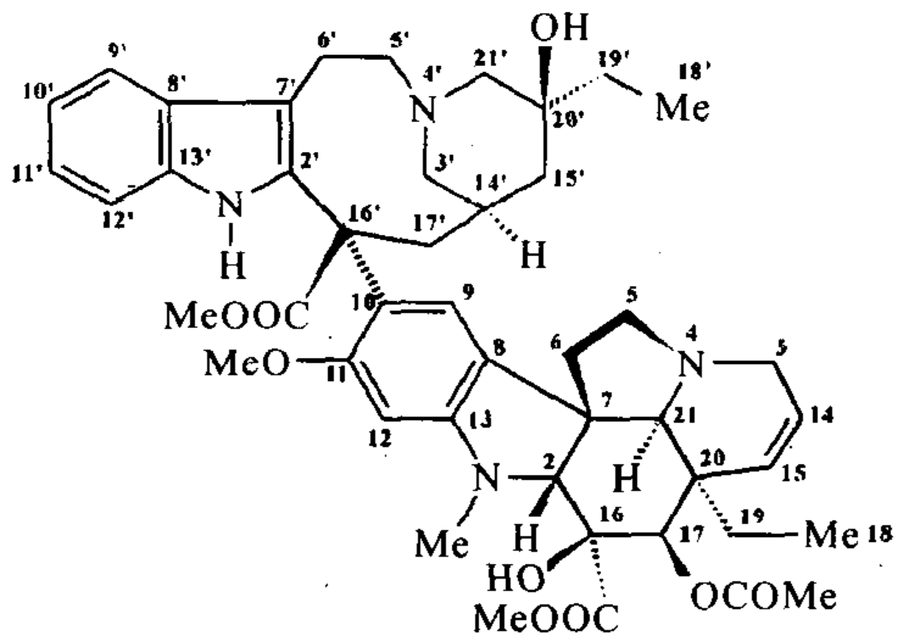
长 春 碱

【化学名】Vincaleucoblastine

【英文名】Vinblastine

【异名】长春花碱，VLB

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{46}H_{58}N_4O_9$，810

【来源】

长春花 *Vinca rosea* L. (= *Catharanthus roseus* G. Don) 的叶、根[1-3]

【ADME/Tox.】

1. 分布

按 6mg·kg^{-1}剂量给雄性 FVB 小鼠静脉注射长春碱，给药后 4h，长春碱或其代谢产物 4 – *O* – 去乙酰基长春碱 (4 – *O* – deacetylvinblastine) 分布于所有组织，包括生殖器官和淋巴腺组织[4]。

2．代谢

长春碱在体外可被辣根氧化酶氧化为长春壬宁（catharinine，vinamidine），氧化产物对人 T 细胞白血病细胞的抑制作用比原形药物低 77 倍[5]。亦可被人血清铜蓝蛋白代谢转化为三个代谢产物，代谢产物 1 为长春壬宁。代谢产物 2 和 3 对人 T 细胞白血病细胞的抑制作用分别比原形药物低 77 和 140 倍[6]。在人肝脏，长春碱的代谢与 CYP3A4 有关，长春新碱和 navelbine 可抑制其代谢，产生药物相互作用[7]。

在生物体内，长春碱可被代谢转化为 4 – *O* – 去乙酰基长春碱和 4 – *O* – 去乙酰基长春碱 – 3 – 羧酸（4 – *O* – deacetylvinblastine – 3 – oic acid）[4, 8]。亦有报道给大鼠静脉注射长春碱，在胆汁中检测到四个代谢产物[9]。

3．排泄

按 6mg·kg^{-1}剂量给雄性 FVB 小鼠静脉注射长春碱，72h 累计尿液原形长春碱排泄率是给予剂量的 18%（但放射标记法是 85%）；并有代谢产物 4 – *O* – 去乙酰基长春碱和两个未知结构的代谢产物排泄，排泄率是给予剂量的 19%[4]。给大鼠静脉注射长春碱，给药后 24h 胆汁中排泄率是给予剂量的 28.2%；给药后 30 ~ 48h，胆汁中排泄率是给予剂量的 40% ~ 50%。高剂量下药物的胆汁排泄率降低[9]。按 0.20mg·kg^{-1}剂量给成龄雄性恒河猴注射长春碱Ⅳ丸，给药 4 天内，长春碱的尿液和粪便累计排泄率分别为给予剂量的 18.2%[10]。

4．药代动力学

给大鼠静脉注射长春碱，血药浓度 – 时间曲线符合开放二室模型，半衰期为 14.3h，系统清除率为 1.49 L·h^{-1}·kg^{-1}，表观分布体积为 11.46 L·kg^{-1}[9]。按 0.20mg·kg^{-1}剂量给成龄雄性恒河猴注射长春碱Ⅳ丸，血药浓度 – 时间曲线符合开放二室模型，平均终末半衰期为 152min；1 mg 剂量下的 $AUC_{0\to\infty}$为 12,708 nM·min^{-1}；清除率为 7.8mL·min^{-1}·kg^{-1}，表观分布体积为 1.9 L·kg^{-1}，从二室向一室的速率常数 K_{21}低于 K_{120}和 K_{12}[10]。

给志愿受试者静脉注射^{3}H – 长春碱，血药浓度 – 时间曲线符合开放三室模型[11]，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$ = （3.90 ± 1.46）min，$t_{1/2\beta}$ = （53.0 ± 13.0）min，V_c = （16.8 ± 7.1）L，V_β = （79.0 ± 52.0）L，$t_{1/2\gamma}$ = （1173.0 ± 65.0）min，V_γ = （1656.0 ± 717.0）L。

5．毒性和/或不良反应

小鼠静脉注射长春碱的 LD_{50}为 17mg·kg^{-1}。长春碱还是单胺氧化酶 B 的抑制剂，是临床剂量限量的重要原因之一[12]。

【生物活性】

长春碱对多种肿瘤细胞系细胞的生长具有很强的抑制作用，尤其是对白血病细胞抑制作用更强[2, 3, 13]。能抑制肿瘤细胞有丝分裂，与微管蛋白结合，阻碍纺锤丝的形成[13 – 17]。

长春碱的代谢产物去乙酰基长春碱比原形化合物的生物活性更强[11]。

【分析方法】

HPLC 法同时测定血浆和尿液中长春碱、4 – *O* – 去乙酰基长春碱和 4 – *O* – 去乙酰基长春碱 – 3 – 羧酸[8]

仪器：高效液相色谱仪。

色谱条件和测定：

4－*O*－去乙酰基长春碱－3－羧酸的检测：Hypersil ODS 玻璃管柱（5 μm），流动相为乙腈－0.05 M 磷酸缓冲液（pH 2.7）（23∶77，v/v），二极管阵列检测器，检测波长为 270 nm，检测限量为 10μg·L^{-1}（1mL 样品）。

长春碱、4－*O*－去乙酰基长春碱的检测：离子交换正相 HPLC 色谱系统，荧光检测器。检测限量为 1μg·L^{-1}（500mL 样品）。

人血浆中长春碱测定色谱系统还有：RP_{18}柱、LC－APCI－MS 检测；硅胶柱、荧光检测（Ex 270nm，Em 320 nm）；Bond Elut CN 柱、电化学检测器检测；RP_8 柱、紫外检测器检测（297 nm）；NP 硅胶柱、荧光检测（Ex 270 nm，Em 320 nm）[18]；SGE CN 柱、紫外检测器检测（268 nm）[18]。小鼠肺、心、肝和肾中长春碱测定色谱系统有：LiChrosorb CN 柱、紫外检测器检测（220 nm）[18]。肿瘤细胞中长春碱测定色谱系统有：Novapak C_{18}柱、荧光检测（Ex 280 nm，Em 360 nm）[17]。以及体内动力学研究的 HPLC 色谱法[4, 9]和放射免疫测定法[10, 11]等。

【化学结构谱学数据】

长春碱：针状结晶（MeOH），mp 211～216℃；$[\alpha]_D^{25}$ +41（*c* 0.23，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3466，3027，2957，2948，2878，2852，2815，1741，1616，1502，1460，1433，1371，1332，1295，1243，1228，1193，1145，1130，1109，1094，1080，1040，1009，742；CD（0.027mg·mL^{-1} EtOH）nm Δε：214（－383），225（138），258（84），（0.250 mg·mL^{-1}）303（20）；EI－MS：*m/z* 825 $[M+15]^+$（21），824（41），811 $[M+1]^+$（19），810 $[M]^+$（37），809（10），808（13），780（9），779（16），767（7），753（11），752（26），751（23），720（17），734（7），652（51），651（12），650（81），649（9），571（7），543（8），525（5），470（6），469（14），381（5），356（9），355（32），354（6），353（6），325（5），296（5），295（8），283（6），282（23），272（6），268（61），240（5），222（6），214（6），202（6），200（7），188（10），174（6），170（6），168（5），156（6），155（12），154（100），144（10），142（5），141（13），140（11），136（22），135（51），130（5），124（10），122（29），121（24），108（10），107（19），106（7），93（12），84（7），83（11），82（7），81（5），58（24）；HR－EI－MS：*m/z* 810.417114 $[M]^+$（计算值 $C_{46}H_{58}N_4O_9$，810.4203801）。^{1}H－NMR（270 MHz，$CDCl_3$）δ：0.82（3H，t，*J* = 6.8 Hz），0.88（3H，t，*J* = 7.4Hz），1.30－1.48（4－5H，m），1.78－1.86（2H，m），2.12（3H，s），2.19－2.47（3－4 H，m），2.67－2.69（1H，m），2.81（3H，s），2.81－2.87（3H，m），3.10－3.20（2H，m），3.25－3.41（4H，m），3.62（3H，s），3.68－3.74（2H，m），3.80（6H，s），3.87－4.00（1H，m），5.30（1H，d，*J* = 9.9 Hz），5.46（1H，s），5.85（1H，dd，*J* = 9.2，3.7 Hz），6.10（1H，s），6.61（1H，s），7.13－7.26（3H，m），7.52（1H，d，*J* = 7.5 Hz），8.03（1H，s），9.90（1H，br s）；^{13}C－NMR（67.9 MHz，$CDCl_3$）δ：83.0（C－2），50.1（C－3），50.0（C－5），44.3（C－6），52.9（C－7），122.6（C－8），123.1（C－9），120.4（C－10），157.8（C－11），93.9（C－12），152.5（C－13），124.3（C－14），129.7（C－15），79.3（C－16），76.1（C－17），8.1（C－18），30.4（C－19），42.3（C－20），65.2（C－21），170.6（COOMe），51.8（COOMe），171.4（CO－Ac），20.7（Me－Ac），55.3（OMe），38.0（*N*－Me），130.9（C－2′），47.5（C－3′），55.5（C－

5′), 28.7 (C-6′), 115.9 (C-7′), 129.0 (C-8′), 118.1 (C-9′), 122.2 (C-10′), 118.8 (C-11′), 110.2 (C-12′), 134.7 (C-13′), 29.2 (C-14′), 40.0 (C-15′), 55.3 (C-16′), 34.1 (C-17′), 6.7 (C-18′), 34.1 (C-19′), 68.6 (C-20′), 63.1 (C-21′), 174.6 (C=O), 52.0 (OMe)[19, 20]。

长春碱硫酸盐： mp 284 ~ 285℃, $[\alpha]_D^{26}$ -28° (*c* 1.01, MeOH)；UVλ_{max}^{EtOH}nm: 214, 259。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.73 (3H, N-CH_3), 3.80 (arom.-OMe 和 COOMe), 3.63 (COOMe), 2.12 (OCOMe), 8.09 (*N*-H), 9.80 (CHO, OH)。

合成品 (+) -长春碱： 白色固体, mp 196-201℃ (dec.)；$[\alpha]_D^{25}$ + 41 (*c* 0.23, $CHCl_3$)；IRν_{max}^{film} cm^{-1}: 3468, 2927, 1741, 1615, 1502, 1459, 1433, 1370, 1230, 1040, 751；FAB-HR-MS: *m/z* 810.4210 (计算值 $C_{46}H_{58}N_4O_9$, 810.4204)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 9.86 (1H, br s), 8.03 (1H, s), 7.52 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.18-7.08 (3H, m), 6.63 (1H, s), 6.10 (1H, s), 5.85 (1H, dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz), 5.47 (1H, s), 5.30 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.96 (1H, t, *J* = 14.0 Hz), 3.79 (6H, s), 3.73 (1H, s), 3.70 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.41-3.26 (2H, m), 3.13 (1H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.13 (1H, m), 2.84 (1H, s), 2.81 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.67 (1H, s), 2.45 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.28 (1H, dd, *J* = 14.9, 2.2 Hz), 2.16 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.87-1.74 (3H, m), 1.49-1.25 (6H, m), 0.89 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz)；^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.9, 171.7, 170.9, 158.1, 152.6, 135.0, 131.5, 130.0, 129.5, 124.5, 123.6, 122.7, 122.2, 121.2, 118.8, 118.5, 117.0, 110.5, 94.2, 83.4, 79.6, 76.5, 69.6, 65.5, 64.3, 55.8, 55.8, 55.7, 53.3, 52.4, 52.2, 50.4, 50.3, 48.2, 44.6, 42.7, 41.6, 38.4, 34.4, 34.4, 30.8, 30.2, 28.7, 21.1, 8.4, 6.9[21]。

【附记】

1. 抗肿瘤

临床上用长春碱硫酸盐治疗多种肿瘤，如何杰金病、绒毛膜癌、淋巴肉瘤等，对其他肿瘤也有一定疗效。其显效时间较快。

主要不良反应包括严重骨髓抑制、白细胞降低、肌痛或麻木感、食欲减退和恶心呕吐等。

2. 治疗风湿性关节炎。

参 考 文 献

1. Neuss N, Gorman M, Hargrove W, *et al*. Vinca alkaloids. XXI. The structures of the oncolytic alkaloids vinblastine (VLB) and vincristine (VCR). *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86 (7): 1440 ~ 1442
2. Noble RL, Beer CT, Cutts JH. Further biological activities of vincaleukoblastine: an alkaloid isolated from *Vinca* rosea L. *Biochem. Pharmacol.*, 1958, 1: 347 ~ 348
3. Johnson IS, Wright HF, Svoboda GH. Experimental basis for clinical evaluation of anti-tumor principles derived from *Vinca rosea* Lnn. *J. Lab. Clin. Med.*, 1959, 54: 830
4. van Tellingen O, Beijnen JH, Nooijen WJ, *et al*. Tissue disposition, excretion and metabolism of vinblastine in mice as determined by high-performance liquid chromatography. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1993, 32 (4): 286

~292

5. Elmarakby SA, Duffel MW, Goswami A, *et al*. *In vitro* metabolic transformations of vinblastine: oxidations catalyzed by peroxidase. *J. Med. Chem.*, 1989, 32 (3): 674~679
6. Elmarakby SA, Duffel MW, Rosazza JPN. In vitro metabolic transformations of vinblastine: oxidations catalyzed by human ceruloplasmin. *J. Med. Chem.*, 1989, 32 (9): 2158~2162
7. Zhou - Pan XR, Seree E, Zhou XJ, *et al*. Involvement of human liver cytochrome P450 3A in vinblastine metabolism: drug interactions. *Cancer Res.*, 1993, 53 (21): 5121~5126
8. van Tellingen O, Beijnen JH, Baurain R, *et al*. High - performance liquid chromatographic determination of vinblastine, 4 - *O* - deacetylvinblastine and the potential metabolite 4 - *O* - deacetylvinblastine - 3 - oic acid in biological fluids. *J. Chromatogr.*, 1991, 553 (1-2): 47~53
9. Zhou XJ, Martin M, Placidi M, *et al*. In vivo and in vitro pharmacokinetics and metabolism of vincaalkaloids in rat. II. Vinblastine and vincristine. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 1990, 15 (4): 323~332
10. Sethi VS, Surratt P, Spurr CL. Pharmacokinetics of vincristine, vinblastine, and vindesine in rhesus monkeys. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1984; 12 (1): 31~35
11. Owellen RJ, Hartke CA, Hains FO. Pharmacokinetics and metabolism of vinblastine in humans. *Cancer Res.*, 1977, 37 (8 Pt 1): 2597~2602
12. Son JK, Rosazza JPN, Duffel MW. Vinblastine and vincristine are inhibitors of monoamine oxidase B. *J. Med. Chem.*, 1990, 33 (7): 1845~1848
13. Kruczynski A, Barret JM, Etievant C, *et al*. Antimitotic and tubulin - interacting properties of vinflunine, a novel fluorinated vinca alkaloid. *Biochem. Pharmacol.*, 1998, 55: 635~648
14. Jordan MA, Wilson L. Kinetic analysis of tubulin exchange at microtubule ends at low vinblastine concentrations. *Biochemistry*, 1990, 29 (11): 2730~2739
15. Wilson L, Creswell KM, Chin D. Mechanism of action of vinblastine. Binding of [acetyl - ^{3}H] - vinblastine to embryonic chick brain tubulin and tubulin from sea urchin sperm tail outer doublet microtubules. *Biochemistry*, 1975, 14 (26): 5586~5592
16. Chatterjee SK, Laffray J, Patel P. *et al*. Interaction of tubulin with a new fluorescent analogue of vinblastine. *Biochemistry*, 2002, 41 (47): 14010~14018
17. Lobert S, Fahy J, Hill BT, *et al*. Vinca alkaloid - induced tubulin spiral formation correlates with cytotoxicity in the leukemic L1210 cell line. *Biochemistry*, 2000, 39 (39): 12053~12062
18. Tsai TH. Analytical approaches for traditional Chinese medicines exhibiting antineoplastic activity. *J. Chromatogr. B*, 2001, 764: 27~48
19. Kuehne ME, Matson PA, Bornmann WG. Enantioselective syntheses of vinblastine, leurosidine, vincovaline and 20′ - epivincovaline. *J. Org. Chem.*, 1991, 56 (2): 513~528
20. Wenkert E, Hagaman EW, Lal B. 172. ^{13}C - NMR. Spectroscopy of naturally occurring substances. XXXII. Vincaleucoblastine and related alkaloids. *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58 (6): 1560~1566
21. Yokoshima S, Ueda T, Kobayashi S, *et al*. Stereocontrolled total synthesis of (+) - vinblastine. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124 (10): 2137~2139

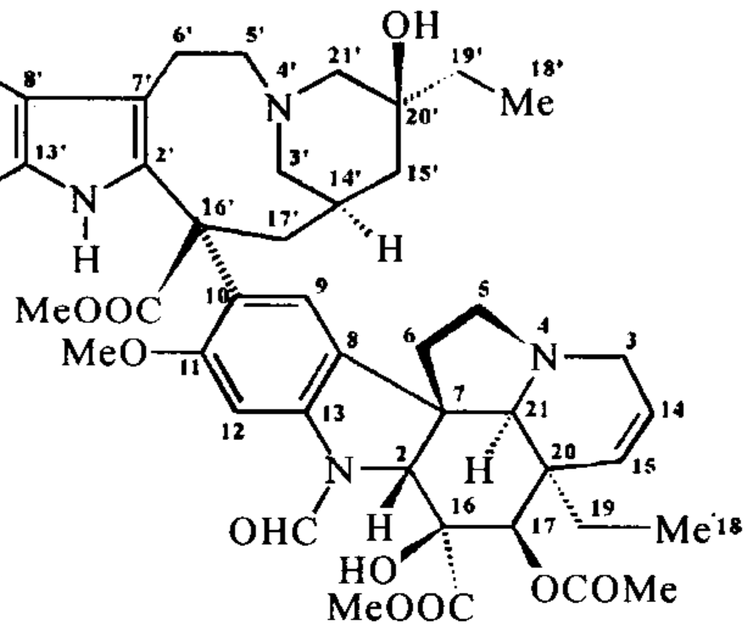
长 春 新 碱

【化学名】22 - Oxo - vincaleukoblastine

【英文名】Vincristine

【异名】新长春碱，长春新碱，Leurocristine，VCR，LCR

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{46}H_{57}N_4O_{10}$，824

【来源】

1．卵圆长春花 *Catharanthus ovalis* Mgf. 的地上部分[1]

2．长春花 *Vinca rosea* L.（= *Catharanthus roseus* G. Don）[2-4]

【ADME/Tox.】

1．吸收

给小鼠和大鼠腹腔注射^{3}H－长春新碱，给药后 15min 血清中达峰值，给药后 30min 血清中其代谢产物出现，在较高的浓度下维持 3h[5]。口服吸收差，需静脉注射。

2．分布

静注后能迅速分布全身，神经肌肉内浓度较高，这可能是其神经系统毒性大的原因。

给大鼠按 1.0mg·kg^{-1}剂量静脉注射长春新碱，脾脏、甲状腺、肾上腺、大肠和小肠等器官的药物浓度是血药浓度的 20～70 倍；肺脏、肾脏、肝脏和骨髓的药物浓度是血药浓度的 7～20 倍。但脂肪、眼和脑的药物浓度是血药浓度的 0.2～1.0 倍。给药后 2、7、24h 血药浓度分别为 0.48、0.32、0.39 cpm·mg^{-1}[6]。给小鼠和大鼠腹腔注射或给犬和猴静脉注射，^{3}H－长春新碱，在小鼠、大鼠、犬和猴除脑组织外的所有组织中，^{3}H－长春新碱有蓄积现象。在犬和猴，胰腺、脾、肾、肺和肝，^{3}H－长春新碱含量最高[5]。给大鼠和犬灌胃^{3}H－长春新碱，给药后 1h 在组织中的浓度达峰值，然后迅速衰减；除脑组织外，其在所有组织中的浓度皆很低[7]。

3．代谢

长春新碱可被辣根过氧化物酶或人血清铜蓝蛋白代谢转化为 *N*－甲酰长春瑞宁碱（*N*－formylcatharinine），代谢产物对人 T 细胞白血病细胞的抑制作用比原形药物低 118 倍[8]，是药物灭活作用。长春新碱在肝脏的生物转化可能与 CYP 3A 有关[9]。

给大鼠静脉注射长春新碱，高剂量下在胆汁中可检测到三个代谢产物[10]；将^{3}H－长春新碱给予三名患者，粪便和尿液中排泄的代谢产物分别占排泄物量的 40%和 46%，血浆中代谢产物是给予剂量的 1%～30%。长春新碱在体内的代谢率至少为 34%。代谢产物为长春新碱的二聚体[11]。

4. 排泄

长春新碱在体内的排泄有动物种属差异。给大鼠和犬灌胃^{3}H－长春新碱，在大鼠胆汁中的分泌高峰为给药后 10min，在犬胆汁中的分泌高峰为给药后 60min。1.0mg·kg^{-1}剂量的胆汁分泌率高于 0.1mg·kg^{-1}剂量的胆汁分泌率。在 0.1mg·kg^{-1}剂量下，72h 粪便和尿液中的累计排泄率高于 85%。胆汁和尿液中代谢产物量小于给药剂量的 10%，但血浆中约占给予剂量的 40%[7]。给大鼠按 1.0mg·kg^{-1}静脉注射，给药后 4h，胆汁排泄率为给予剂量的 25%～35%，是血药浓度的 10～50 倍，其中原形药物占 50%～65%[6]。提示胆汁是原形药物及其代谢产物排泄的主要途径。

将^{3}H－长春新碱给予三名患者，粪便累计排泄率在给药后 24h 是 33%，72h 是 69%；72h 累计尿液排泄率为给予剂量的 12%。粪便和尿液中排泄的代谢产物分别占排泄物量的 40%和 46%[11]。给胰腺癌和胆总管 T 管癌患者静脉注射^{3}H－长春新碱硫酸盐，给药后 2～4h 胆汁中排泄达峰值，为给予剂量的 9.7%；24h 为给予剂量的 21.7%；78h 为给予剂量的 76.4%。3 天内，粪便、尿液和胆汁中的排泄率分别为给予剂量的 4.2%、45.6%和 49.6%[12]。肝脏 *P*－糖蛋白的升高可加速长春新碱的膀胱排泄[13]。

5. 药代动力学

给大鼠按 1.0mg·kg^{-1}静脉注射，血药浓度迅速下降，给药后 30min 为第一时相，$t_{1/2}$为 70min[6]。给大鼠和犬灌胃^{3}H－长春新碱，其在血中的行为呈现双相，第Ⅰ相的半衰期分别为 15min，第Ⅱ相的半衰期皆为 75min[7]。给犬和猴静脉注射^{3}H－长春新碱，血中药物迅速下降，第Ⅰ相的半衰期分别为 6min 和 10min。第Ⅱ相的半衰期皆为 190min。给药后 2h 代谢产物开始衰减，然后维持一定[5]。亦有报道给大鼠静脉注射长春新碱，血药浓度－时间曲线符合开放二室模型，但半衰期为 7.5h，系统清除率为 0.12 L·h^{-1}·kg^{-1}，表观分布体积为 0.41 L· kg^{-1}，分布广泛，给药后 24h 肠中分布量最高（122.0 ng·g^{-1}湿组织），肝（47.0 ng·g^{-1}）和肾（44.4 ng·g^{-1}）亦有较高浓度；胆汁中排泄率是给予剂量的 42.7%；给药后 30～48h，胆汁中排泄率是给予剂量的 40～50%[10]。

长春新碱Ⅳ丸分别按 0.05 mg 剂量给予成龄雄性恒河猴注射，血药浓度－时间曲线符合开放二室模型，平均终末半衰期分别为 189、175 和 152min；1 mg 剂量下的 $AUC_{0\to\infty}$分别为 26,572 nM·min^{-1}、16,745 nM·min^{-1}和 12,708 nM·min^{-1}；清除率分别为 4.8mL·min^{-1}·kg^{-1}、7.0mL·min^{-1}·kg^{-1}和 7.8mL·min^{-1}·kg^{-1}，表观分布体积分别为 1.3、1.5、1.9 L·kg^{-1}，每个化合物从二室向一室的速率常数 K_{21}低于 K_{120}和 K_{12}；注射给药 4 天内，尿液和粪便累计排泄率分别为给予剂量的 36.7%、18.2%、25.3%[14]。

给志愿受试验者静脉注射长春新碱，$t_{1/2\alpha}$ = （3.37 ± 0.72）min，$t_{1/2\beta}$ = （155 ± 18）min，V_α = （4.53 ± 0.49）L，V_β = （57.3 ± 21.1）L。24h 尿液累计排泄量是给予剂量的 9.5% ± 5.1%[15]。有报道将^{3}H－长春新碱给予三名患者，血药浓度－时间曲线呈现三相，半衰期分别为 0.85、7.4、164min[11]。

综上药代动力学性质及临床实践，静注本品后能迅速分布全身，神经肌肉内浓度较高，这可能是其神经系统毒性大的原因。但本品对中枢神经系统通透性小，脑脊液中浓度仅为血浆浓度的 1/30～1/20。静脉注射本品的药代动力学特点为：①表观分布容积大；②

全身清除率高；③终末相 $t_{1/2}$长。因此，虽然静注初始浓度高，但这样高浓度维持时间不长且带来较大毒性，若采用静脉滴注则即可避免高浓度带来的毒性又可延长有效浓度药物在血中停留时间。本品在肝内代谢成脱乙酰长春碱，主要由胆道系统排泄。

6. 毒性和/或不良反应

给予人或动物长春新碱，其在神经细胞中的浓度大于血细胞，神经毒性较严重，引起神经疾病，是临床上限制性用量的主要原因。胰岛素样生长因子Ⅰ[16]和神经生长因子[17]可拮抗长春新碱的神经毒性。

小鼠腹腔注射长春新碱的 LD_{50}为 5.2mg·kg^{-1}[18]或 4.2mg·kg^{-1}[19]。

【生物活性】

1. 抗癌作用

有抗肿瘤活性[2]。其作用原理同长春碱，是细胞周期特异性药物，对细胞周期的 M 期有延缓或阻滞作用，剂量增大可杀伤 S 期细胞。可诱导小牛脑细胞微管交联，作用强度比长春碱强[20]。以微管为靶，发现长春新碱对大鼠神经胶质瘤细胞 EC_{50}（4h 时）为（8.2 ± 10^{-6}）M，LC_{50}（3 天）为（6.6 ± 10^{-8}）M，比长春碱强[21]。用长春新碱处理肿瘤细胞，电子显微镜下可见胞质中微管消失，而原纤维易见[22]。

2. 对血液和酶的作用

给小鼠注射长春新碱硫酸盐，有溶解血栓的作用，蛋氨酸锶吸收增加，血小板蛋白质的合成仪增加；尚有降血脂作用[8]和抑制单胺氧化酶 B 活性的作用[23]。

3. 杀原虫作用

作为微管蛋白抑制剂，有抑制克氏锥虫的作用[24]。

【分析方法】

放射免疫法测定血浆中长春新碱[25]

应用 Mannich 反应使长春碱或长春新碱与白蛋白共价结合，形成抗原，给予家兔免疫，产生结合^{3}H－长春碱或^{3}H－长春新碱的抗体，以此测定血浆中长春碱或长春新碱的含量。该方法与其他生物碱无交叉反应，特异性好、灵敏。长春碱的检测限量为 2.1 ng·mL^{-1}血浆/管，长春新碱的检测限量为 3.8 ng·mL^{-1}血浆/管。

其他的尚有 HPLC 法[10]等检测生物体中的浓度。

【化学结构谱学数据】

长春新碱： 片状结晶（MeOH），mp 218～220℃；$[\alpha]_D^{25}$ + 26.2°（二氯化乙烯）；IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ μ: 5.94; UVλ_{max}^{EtOH}nm (logε): 220 (4.65), 255 (4.21), 296 (4.18); HR－MS *m/z*: 825.4089 $[M+1]^+$ ($C_{46}H_{57}N_4O_{10}$)。^{1}H－ NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17, 8.76 (N－CHO), 8.06 (1H, N－H), 7.54 (1H, d, J = 8.10 Hz, H－9′), 7.17 (1H, H－12′), 7.13 (2H, H－10′, H－11′), 6.93, 7.74 (1H, H－12), 6.80, 6.88 (1H, H－9), 5.91 (1H, m, H－14), 5.41 (1H, d, J = 10.4 Hz, H－15), 5.22, 5.28 (1H, H－17), 4.51, 4.74 (1H, H－2), 3.87 (3H, s, COOMe), 3.78, 3.87 (3H, COOMe), 3.67 (3H, s, OCH_3), 2.79 (2H, H－21′), 2.06, 2.09 (3H, OCOMe), 1.39 (4H, H－19, H－19′), 0.94 (3H, H－18), 0.91 (3H, H－18′)[8]。

长春新碱硫酸盐：^{1}H－NMR（360 MHz，D_2O）δ：8.95（1H，s，N－CHO），7.66（1H，d，J=7.56 Hz，H－9′）7.41（1H，d，J=7.49 Hz，H－12′），7.27（1H，s，H－9），7.27（1H，t，H－10′），7.20（1H，t，H－11′），7.08（1H，s，H－9），6.02（1H，m，H－14），5.78（1H，d，J=10.37 Hz，H－15），5.16（1H，H－17），4.74（1H，s，H－2），3.95（3H，s，COOMe），3.74（3H，s，COOMe），3.71（3H，s，Arom.－OMe），3.28（2H，s，H－21′），2.10（3H，s，OCOMe），1.56（2H，q，H－19），1.42（2H，q，H－19′），0.95（3H，t，J=7.4 Hz，H－18），0.83（3H，t，J=6.85 Hz，H－18′）；^{13}C－NMR（90 MHz，$CDCl_3$）δ：173.9（C－16′－CO），170.2，169.9（COO），170.0，170.0（OCO），160.6，160.2（NCHO），157.6，157.2（C－11），140.8，140.7（C－13），134.9（C－13′），130.0（C－2′），129.8（C－8′），129.3（C－15），127.8（C－10），124.6（C－8），124.5（C－14），123.6（C－10′），122.2（C－9），118.7（C－11′），118.3（C9′），117.7（C－7′），110.4（C－12′），101.6，94.9（C－12），81.0，79.3（C－16），75.3，73.7（H－17），71.9（C－2），68.9（C－20′），64.3，64.5（C－21），63.7（C－21′），55.8（Arom.－OMe），55.6（C－5′），52.7（C－7），52.5（C－16′），52.4（16′－OMe），52.3（OMe），49.4（C－3），48.8（C－3′），47.2（C－5），42.1（C－20，C－15′），40.9（C－6），34.2（C－17′），33.9（C－19′），30.3（C－19，C－6′），29.5（C－14′），20.2（COMe），8.0（C－18），6.6（C－18′）[8]。

【附记】

用于治疗白血病、霍金森病，淋巴肉瘤、网状细胞内瘤[25]以及非霍金森淋巴癌[26]、婴儿急性早幼粒细胞性白血病[27]等。

治疗原发性血小板减少性紫癜11例，明显提高血小板数目，总有效率为72.7%[25]。

参 考 文 献

1. Langlois N, Andriamialisoa RZ. 85. Alcaloides bis－indoliques de *cantharanthus ovalis*. *Helv. Chim. Acta*, 1980, 63 (4): 793～805
2. Neuss N, Gorman M, Hargrove W, *et al*. Vinca alkaloids. XXI. The structures of the oncolytic alkaloids vinblastine (VLB) and vincristine (VCR). *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86 (7): 1440～1442
3. Neuss N, Gorman M, Boaz HE W, *et al*. Vinca alkaloids. XI. structures of leurocristine (LCR) and vincaleukoblastine (VLB). *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84 (8): 1509～1510
4. Svoboda GH. Alkaloids of *Vinca rosea*. Ⅸ. Extration and characterization of leurosidine and lerocristine. *Lloydia*, 1961, 24: 173～178
5. El Dareer SM, White VM, Chen FP, *et al*. Distribution and metabolism of vincristine in mice, rats, dogs, and monkeys. *Cancer Treat. Rep.*, 1977, 61 (7): 1269～1277
6. Owellen RJ, Donigian DW. [3H] －Vincristine. Preparation and preliminary pharmacology. *J. Med. Chem.*, 1972, 15 (9): 894～898
7. Castle MC, Margileth DA, Oliverio VT. Distribution and excretion of ^{3}H－vincristine in the rat and the dog. *Cancer Res.*, 1976, 36 (10): 3684～3689
8. Ahn SH, Duffel MW, Rosazza JPN. Oxidations of vincristine catalyzed by peroxidase and ceruloplasmin. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60 (11): 1125～1129

9. Zhou XJ, Zhou - Pan XR, Gauthier T, *et al*. Human liver microsomal cytochrome P450 3A isozymes mediated vindesine biotransformation. Metabolic drug interactions. *Biochem. Pharmacol.*, 1993, 45 (4): 853 ~ 861
10. Zhou XJ, Martin M, Placidi M, *et al*. *In vivo* and *in vitro* pharmacokinetics and metabolism of vincaalkaloids in rat. Ⅱ. Vinblastine and vincristine. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 1990, 15 (4): 323 ~ 332
11. Bender RA, Castle MC, Margileth DA, *et al*. The pharmacokinetics of [^{3}H] - vincristine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1977, 22 (4): 430 ~ 435
12. Jackson DV Jr, Castle MC, Bender RA. Biliary excretion of vincristine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, 24 (1): 101 ~ 107
13. Watanabe T, Suzuki H, Sawada Y, *et al*. Induction of hepatic P - glycoprotein enhances biliary excretion of vincristine in rats. *J. Hepatol.*, 1995, 23 (4): 440 ~ 448
14. Sethi VS, Surratt P, Spurr CL. Pharmacokinetics of vincristine, vinblastine, and vindesine in rhesus monkeys. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1984; 12 (1): 31 ~ 35
15. Owellen RJ, Root MA, Hains FO. Pharmacokinetics of vindesine and vincristine in humans. *Cancer Res.*, 1977, 37 (8 Pt 1): 2603 ~ 2607
16. Contreas PC, Vaught JL, Gruner JA, *et al*. Insulin - like growth factor - Ⅰ prevents development of a vincristine neuropathy in mice. *Brain Research*, 1997, 774 (1 - 2): 20 ~ 26
17. Hayakawa K, Itoh T, Niwa H, *et al*. Nerve growth factor prevention of aged - rat sympathetic neuron injury by cisplatin, vincristine and taxol - in vitro explant study. *Neuroscience Lett.*, 1999, 274 (2): 103 ~ 106
18. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*, 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1428
19. Kremmer T, Holczinger L, Somfai - Relle S. Serum lipid - lowering effect of vinca alkaloids. *Biochem. Pharmacol.*, 1979, 28: 221 ~ 230
20. Prakash V, Timasheff SN. Vincristine - induced self - association of calf brain tubulin. *Biochemistry*, 1985, 24 (19): 5004 ~ 5010
21. Kokoshka JM, Ireland CM, Barrows LR. Cell - based screen for identification of inhibitors of tubulin polymerization. *J. Nat. Prod.*, 1996, 59 (12): 1179 ~ 1182
22. 宁爱兰，潘琼婧，薛新华. 长春新碱对细胞超微结构的影响. 实验生物学报，1981，14 (3)：239 ~ 242
23. Son JK, Rosazza JPN, Duffel MW. Vinblastine and vincristine are inhibitors of monoamine oxidase B. *J. Med. Chem.*, 1990, 33 (7): 1845 ~ 1848
24. Grellier P, Sinou V, Schrevel J. Differential actions of antimicrotubular drugs on the development of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas' disease. *Biology of the Cell*, 1995, 84 (1 ~ 2): 92
25. Teale JD, Clough JM, Marks V. Radioimmunoassay of vinblastine and vincristine. *Br. J. Clin.* Pharmacol., 1977, 4 (2): 169 ~ 172
26. 马明仪，谢光潞. 长春新碱治疗 11 例原发性血小板减少性紫癜的临床观察. 中华内科杂志，1980，5：385
27. Hillery AM. New liposomal formulation of vincristine for non - Hodgkin's lymphoma. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2000, 3 (3): 79 ~ 80
28. Leung MF, Wong KF. The combined differentiating effect of retinoic acid and vincristine on acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Research*, 1997, 21 (1): 81 - 84

第九节 嘌呤及黄嘌呤类

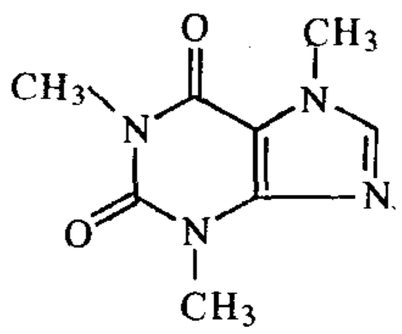
咖 啡 因

【化学名】3，7 - Dihydro - 1，3，7 - trimethyl - 1H - purine - 2，6 - dione

【英文名】Caffeine

【异名】咖啡碱，Thein，Guaranine，Guarin，Methyltheobromine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_8H_{10}N_4O_2$，194

【来源】

1．茶 *Camellia sinensis* O．Ktze．的叶[1]

2．大叶茶 *C．sinensis* var．*assantlea* 的叶[2]

3．咖啡 *Coffea arabica* L．的小枝、叶[3]

4．高咖啡 *C．excelsa* 的叶[4]

5．大咖啡 *C．liberica* Bull．的叶[4]

6．冬虫夏草 *Cordyceps sinensis*（Berk）Sacc．[5]

7．枸骨 *Ilex cornuta* Lindl．的叶和树皮[6]

【ADME/Tox．】

1．吸收

按 5mg·kg^{-1}剂量口服，血中达峰时间为给药后 30～60min，C_{max}为 10μg·L^{-1}；给药后 45min 内吸收率达 99%以上。口服吸收比肌内注射吸收好。因此，口服咖啡因吸收快、完全[7]。

2．分布

给予咖啡因后，分布于全身各组织，能迅速通过血脑屏障和胎盘，并可分泌进入乳汁。咖啡因血浆蛋白结合率为 15%～30%[8]。

3．代谢

口服咖啡因，在尿液中可检测到 1，3，7 - 三甲基黄嘌呤（1，3，7 - trimethylxanthine，137X），1，7 - 二甲基黄嘌呤（1，7 - dimethylxanthine，17X），1，7 - 二甲基尿酸酯（1，7 - dimethylurate，17U），1 - 甲基黄嘌呤（1 - methylxanthine，1X），1 - 甲基尿酸酯（1 - methylurate，1U）和 5 - 乙酰氨基 - 6 - 甲酰氨基 - 3 - 甲基尿嘧啶（5 - acetylamino - 6 - formylamino - 3 - methyluracil，AFMU）（图 5 - 26）。这些代谢产物的产生与 CYP1A2、CYP2A6

和 NAT2（*N* – acetyltransferase – 2，*N* – 乙酰基转移酶 – 2）有关[9]。

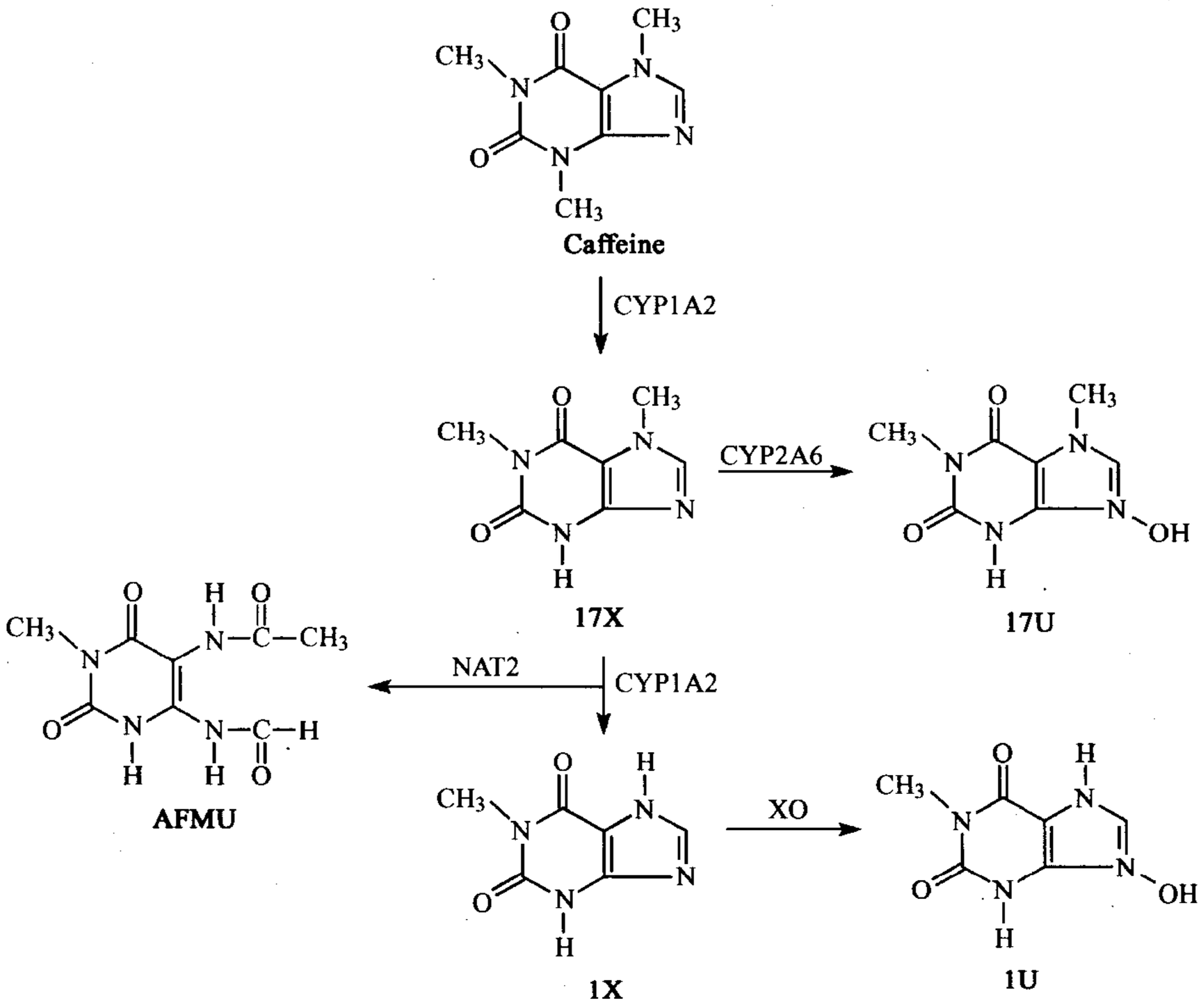


图 5 – 26　咖啡因的体内代谢过程

目前鉴定出的咖啡因体内代谢产物有 14 种：1 – 甲基黄嘌呤、3 – 甲基黄嘌呤（3 – Methylxan – thine，3X）、7 – 甲基黄嘌呤（7 – Methylxanthine，7X）、1，3 – 二甲基黄嘌呤［1，3 – Dimethylxanthine，13X；即茶碱（theophylline）］、1，7 – 二甲基黄嘌呤［即副黄嘌呤（paraxanthine））、3，7 – 二甲基黄嘌呤［3，7 – Dimethyl – xanthine，37X；即可可碱（theobromine］）、1 – 甲基尿酸、3 – 甲基尿酸（3 – Methyluric acid，3U）、7 – 甲基尿酸（7 – Methyluric acid，7U）、1，3 – 二甲基尿酸（1，3 – Dimethyluric acid，13U）、1，7 – 二甲基尿酸、3，7 – 二甲基尿酸（3，7 – Dimethyluric acid，37U）、1，3，7 – 三甲基尿酸（1，3，7 – Trimethyluric acid，137U）。

由于咖啡因在体内的代谢由特异性酶催化，目前根据代谢产物中（AFMU + 1X + 1U）/17U 的比值来判断 CYP1A2 的活性[10～15]，根据 AFMU/（AFMU + 1X + 1U）的比值来判断 NAT2 的活性[13～15]，根据 17U/（AFMU + 1X + 1U + 17X + 17U）的比值来判断 CYP2A6 的活性[15]，根据 1U/（1X + 1U）的比值来判断 XO（黄嘌呤氧化酶）的活性[15]；成为鉴定这些酶的生物标记物。有报道认为根据 1，7 – 二甲基尿酸/1，7 – 二甲基黄嘌呤的比值（2.0～2.6）亦可判断 CYP2A6 的活性[16]。应用唾液中 1，7 – 二甲基黄嘌呤（17X）/咖啡因的比值评价肝硬化患者的肝功能[17]，根据咖啡因的清除判断肝脏功能[18]。

4. 排泄

按 5mg·kg^{-1}剂量给年轻志愿受试者（18～29 岁）和老年志愿受试者（66～71 岁）口服或静脉注射咖啡因，分析给药后 24h 累计尿液代谢产物排泄情况，发现给药途径对咖啡因代谢产物的排泄没有明显的影响；老者尿液中排泄的 1－甲基尿酸、7－甲基尿酸和 1,7－二甲基尿酸稍多。咖啡因的肾脏排泄存在肾小管重吸收，约有给予剂量的 70%从尿液排泄[19, 20]。

5. 药代动力学

咖啡因的体内 $V_d = 0.61\ L \cdot kg^{-1}$，$CL = 1.4mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2} = (4.9 \pm 1.8)\ h$。新生儿代谢咖啡因缓慢、清除率低，平均半衰期超过 50 h；不吸烟者 $t_{1/2} = 6h$，吸烟者 $t_{1/2} = 3.5h$[7, 8]。肝脏功能损伤延长咖啡因的体内清除时间和延长其半衰期。妇女妊娠后期或长期口服甾体避孕药物，咖啡因半衰期成倍增加。哮喘患者按 10mg·kg^{-1}剂量口服咖啡因，$AUC = 81.79\ mg \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$[21]。亦有报道咖啡因的半衰期在健康志愿受试者平均为 5.7h，酒精性肝脏疾病患者一名为 60 h 和另一名为 168h[22]。

【生物活性】

1. 中枢兴奋作用

咖啡因对中枢神经系统有广泛的兴奋作用，能振作精神，消除疲乏感，改善思维活动。当加大剂量或当延脑生命中枢处于抑制状态时，可直接兴奋呼吸中枢和血管运动中枢，使呼吸加深加快，血压上升。咖啡因对 LY294002 诱导小脑颗粒神经元凋亡具浓度依赖性的保护作用，这种保护作用不依赖 $[Ca^{2+}]$ i 的升高或 cAMP 的生物效应。咖啡因可抑制 c－Jun 氨基末端激酶（JNK）的活性，降低细胞内磷酸化 c－Jun 的含量和 c－Jun 的表达[23]。

2. 肿瘤化疗的生化调节剂

对亚硝基化合物致小鼠肺腺瘤有抑制作用[24, 25]。不仅能增强辐射对肿瘤细胞的凋亡作用，还能增强某些化疗药物的细胞毒和诱导凋亡作用，例如增强阿霉素对 CDF1 雄性小鼠的抗肿瘤活性，增强顺铂诱导小鼠 EL－4 淋巴细胞的凋亡作用；可阻止或降低某些化疗药物诱导细胞凋亡的作用，例如阻止喜树碱诱导 HL－60 诱导细胞凋亡的作用，降低柔红霉素诱导 KG－la 细胞凋亡。表明咖啡因对不同肿瘤细胞有不同的调节作用，显双向性[26－33]。本品与某些影响精神的药物合用，能明显加强 1，3－双（2－氯乙基）－1－亚硝基尿的抗小鼠淋巴样白血病 L_{1210}的作用[34]。

3. 对消化系统的作用

可通过抑制胆囊吸收功能、增加肝胆汁流量、降低胆汁黏蛋白浓度，有效地防止胆囊胆固醇结石形成[35]。咖啡因对人或动物整体上即可通过兴奋中枢神经系统的迷走中枢，引起胃腺分泌亢进，亦可刺激胃局部释放组织胺进而造成胃壁细胞泌酸增加[36]。

4. 免疫促进作用

按 100mg·kg^{-1}剂量给小鼠灌胃咖啡因，对非特异性免疫功能有一定的促进作用，但未见对小鼠的特异性免疫功能有明显影响[37]。

5. 对神经元的作用

咖啡因能拮抗谷氨酸诱导小脑颗粒神经元凋亡，其 IC_{50}为 50 $mmol \cdot L^{-1}$，但并不影响

谷氨酸诱导的钙超载[38]。咖啡因（5～20mmol·L^{-1}）浓度依赖性地保护低钾引起的大鼠小脑颗粒神经元死亡，且咖啡因的这种作用不受钙释放阻断剂蓝尼定（ryanodine）和丹曲林（dantrolene）所影响[39]。咖啡因还可抑制 JNK 活性，阻断 c－Jun 磷酸化及其介导的细胞凋亡信号转导系统，从而对 LY294002 诱导小脑颗粒神经元凋亡具有保护作用[23]。

6．致衰老作用

咖啡因能显著提高 3 月龄小鼠脑、心、肝等组织脂褐脂含量及血清中的过氧化脂质并使小鼠血清 SOD 活力下降，提示咖啡因有致衰老作用[40]。

7．促进生育作用

能够刺激或激发精子，提高精子活率、活力级别、得分及前向运动。这种刺激作用被认为是通过抑制磷酸二酯酶的活性、使细胞的 cAMP 浓度增加所致。但高浓度（＞60 mM·mL^{-1}）则抑制精子运动[41]。

8．抗病毒活性

能抑制脊髓灰质炎病毒、流感病毒、单纯疱疹病毒、牛痘病毒的生长，但对日本脑炎病毒、新城疫病毒和 2 型腺病毒无效[42, 43]。

【分析方法】

1．高效液相色谱法测定尿液中咖啡因代谢产物[9]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件和样品测定：反相 ODS 色谱柱，流动相为 33%乙酸－四氢呋喃－乙腈－水（1:2.5:44:925.5，v/v），检测波长为 280nm。将尿液样品用氯仿－2－丙醇（4:1，v/v）提取，分析。

2．高效液相色谱法同时测定尿液中咖啡因的 14 种代谢产物[15]

仪器：美国光谱物理 P200 型泵高效液相色谱仪，美国光谱物理可变波长紫外检测器。

色谱条件：Rexchrom S5－100－ODS 色谱柱（250mm×4.6 mm I.D.，5 μm）；Kit Wide ODS 预备柱（1cm×3mm I.D.，5 μm）；流动相为 0.05%醋酸－甲醇（92.5:7.5，v/v）；流速为 1.0mL·min^{-1}；紫外检测波长为 280 nm。

分析样品的处理：取尿液样品 100μL 加入 20mL 玻璃试管中，再加入 800μL 水、120mg 硫酸铵、100μL 内标溶液（30mg·L^{-1} *N*－乙酰基－*p*－氨基酚水溶液）。手动混合均匀，然后用 8mL 氯仿－异丙醇（85:15，v/v）提取，然后在 1000g 离心 5min，吸取有机层，蒸干，用 0.05%醋酸－甲醇（92.5:7.5）溶解，吸取 100μL 按上述条件进行分析。

在上述条件下，咖啡因分泌入尿液中的 14 个代谢产物 1－甲基黄嘌呤、3－甲基黄嘌呤、7－甲基黄嘌呤、1，3－二甲基黄嘌呤、1，7－二甲基黄嘌呤、3，7－二甲基黄嘌呤、1－甲基尿酸、3－甲基尿酸、7－甲基尿酸、1，3－二甲基尿酸、1，7－二甲基尿酸、3，7－二甲基尿酸和 1，3，7－三甲基尿酸等得到了满意分析。

【化学结构谱学数据】

咖啡因：白色针晶，mp 238℃，178℃升华；IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}：3100，2970，1700，1660，1550，1480，1360，1240，1020，980，750，610；UV$_{max}^{MeOH}$nm（ε）：272（8510）；MS *m/z*：194（100），67（66），109（66），55（44），82（39），82（39），42（28），40（18），41（16）[44]。^{1}H－NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：3.23，3.50，3.93（3×3H，s，H－10，11，12），7.46（1H，

s, H-8); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.8, 29.6, 33.4 (C-10, 11, 12), 107.5 (C-5), 141.3 (C-8), 148.7, 155.6, 155.3 (C-2, 4, 6)[2]。

【附记】

1. 50%葡萄糖20mL加咖啡因钠0.25 g静注，治疗腰麻后头痛[45]。

2. 咖啡因枸橼酸盐首次口服给药10mg·kg^{-1}，24h后维持给药5mg·kg^{-1}·天$^{-1}$，治疗新生儿呼吸暂停有效率达96.9%[46]。

3. 在临床实践中，以0.67%的咖啡因加美兰配成胃分试餐，用作一种刺激胃酸分泌的工具药，检验慢性萎缩性胃炎患者或其他胃酸过少者的胃泌酸机能[36]。

参 考 文 献

1. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究（第一分册）. 北京：人民卫生出版社，1972：376
2. 张雯洁，刘玉清，李兴从，等. 云南“生态茶”的化学成分. 云南植物研究，1995，17（2）：204~208
3. Balbao SI, Abdel Wahab SM, Haggag MY. Study of *Coffea arabica* cultivated in Egypt. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, 1973, 12 (1): 83~89
4. Oechslin M, Baumann TW, Wanner H. The distribution of caffeine and methylated uric acids in the leaves of *Coffea liberica*. *Colloq. Int. Chim. Cafes*, 1975, 7: 221~223
5. 鄢皆秀，李进，徐丽珍等. 西藏产冬虫夏草化学成分研究. 中国药学杂志，2003，38（7）：499~501
6. 南京药学院，中国科学院，江苏省卫生厅药政管理局. 江苏药材志. 南京：江苏人民出版社，1965：170
7. Hardman JG & Limberd LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: Mcgraw-Hill, 1996: 692~673, 1720
8. Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. Clin. pharmacokinet., 1989, 16 (1): 1~26
9. Krul C, Hageman G. Analysis of urinary caffeine metabolites to assess biotransformation enzyme activities by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 1998, 709 (1): 27~34
10. Denaro CP, Wilson M, Jacob P 3rd, *et al*. The effect of liver disease on urine caffeine metabolite ratios. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996, 59 (6): 624~635
11. Kilbane AJ, Silbart LK, Manis M, *et al*. Human N-acetylation genotype determination with urinary caffeine metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1990, 47 (4): 470~477
12. Denaro CP, Wilson M, Jacob P 3rd, *et al*. Validation of urine caffeine metabolite ratios with use of stable isotope-labeled caffeine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996, 59 (3): 284~296
13. Nyeki A, Buclin T, Biollaz J, *et al*. NAT2 and CYP1A2 phenotyping with caffeine: head-to-head comparison of AFMU vs. AAMU in the urine metabolite ratios. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 55 (1): 62~67
14. McQuilkin SH, Nierenberg DW, Bresnick E. Analysis of within-subject variation of caffeine metabolism when used to determine cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferase-2 activities. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1995, 4 (2): 139~146
15. Bendriss EK, Markoglou N, Wainer IW. Liquid chromatographic method for the simultaneous determination of caffeine and fourteen caffeine metabolites in urine. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 2000, 746 (2): 331~238
16. Nowell S, Sweeney C, Hammons G, *et al*. CYP2A6 activity determined by caffeine phenotyping: association with

colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2002, 11 (4): 377 ~ 383

17. Perlik F, Pucelikova T, Slanar O. Use of the paraxanthine/caffeine ratio in the saliva of patients with liver cirrhosis. *Cas. Lek. Cesk.*, 2001, 140 (2): 51 ~ 53
18. Darnot G, Nemesanszky E, Bariska J. Diagnostic value of the study of caffeine elimination in chronic liver diseases. *Orv. Hetil.*, 1995, 136 (18): 927 ~ 932
19. Blanchard J, Sawers SJ, Jonkman JH, *et al*. Comparison of the urinary metabolite profile of caffeine in young and elderly males. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1985, 19 (2): 225 ~ 232
20. Tang – Liu DD, Williams RL, Riegelman S. Disposition of caffeine and its metabolites in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1983, 224 (1): 180 ~ 185
21. 刘昌孝. 药代动力学数据库（临床部分）. 北京：中国医药科技出版社，1994：218
22. Statland BE, Demas TJ. Serum caffeine half – lives. Healthy subjects vs. patients having alcoholic hepatic disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1980, 73 (3): 390 ~ 393
23. 黎明涛，王文雅，唐孝礼，等. 咖啡因对 LY294002 诱导的小脑颗粒神经元凋亡的保护作用. 药学学报，1999，34 (12)：886 ~ 892
24. Mirvish SS, Cardesa A, Wallcave L, *et al*. Induction of mouse lung adenomas by amines or ureas plus nitrite and by *N* – nitroso compounds. Effect of ascorbate, gallic acid, thiocyanate, and caffeine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, 55 (3): 633 ~ 636
25. Theiss JC, Shimkin MB. Inhibiting effect of caffeine on spontaneous and urethan – induced lung tumors in strain Amice. *Cancer Res.* 1978, 38 (6): 1757 ~ 1761
26. 徐峰，甄永苏. 绿茶在肿瘤化疗中的生化调节作用. 国外医学肿瘤学分册，2000，27 (4)：100 ~ 102
27. 赵卫红，陈家佩，从玉文，等. 咖啡因促进受照肿瘤细胞凋亡的研究. 癌症，1999，18 (4)：415 ~ 417
28. 范冰，张宇光摘. 咖啡因对辐射诱导 TK6 细胞凋亡的影响. 国外医学放射医学核医学分册，1996，20 (1)：44 ~ 45
29. 赵卫红，陈家佩，吴岚军，等. 咖啡因对辐射诱导细胞调亡和 G_2/M 期阻滞的影响. 中国实验血液学杂志，1998，6 (3)：232 ~ 235
30. 李书权. 咖啡因能增强肿瘤坏死因子对癌细胞的致死性. 国外医学肿瘤学分册，1994，21 (2)：48 ~ 49
31. 万双林，杨迪生，范顺武，等. 咖啡因在骨肉瘤细胞株热化疗中增效作用的实验研究. 中华骨科杂志，2001，21 (2)：115 ~ 118
32. 吴波以. 抗癌增强剂咖啡因实验与临床. 中国肿瘤临床，2002，29 (6)：450 ~ 453
33. Cohen MH. Enhancement of the tumor effect of 1, 3 – *bis* (chloroethyl) – 1 – nitrosourea by various psychotropic drugs in combination with caffeine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1975, 194 (3): 475 ~ 479
34. 阚颖，张龙根，董姚萍，等. 高效液相色谱法测定可可粉和可可壳酊中的可可碱和咖啡因. 烟草科技/烟草化学，2000，(3)：26 ~ 28
35. 苏敬东，李士骏，赵浩亮. 咖啡因预防家兔胆囊胆结石形成的研究. 中华实验外科杂志，1994，11 (1)：27 ~ 30
36. 程言亮，贾恒明，王峰，等. 咖啡因刺激离体豚鼠胃的胃酸分泌. 空军总医院学报，1996，12 (2)：82 ~ 84
37. 尹武英，彭力，陈沐发. 咖啡因对小鼠免疫功能影响的研究. 中华预防医学杂志，1994，28 (2)：113 ~ 114
38. 苏兴文，皮荣标，林穗珍，等. 咖啡因对谷氨酸诱导神经元凋亡的保护作用. 中国药理学通报，1999，15 (6)：509 ~ 512

39. 王文雅，黎明涛，邱鹏新. 胞内钙离子浓度与咖啡因保护小脑颗粒神经元作用的关系. 中国药理学与毒理学杂志，2000，14（2）：101～107
40. 辛淮生，陆任云. 咖啡因对试验小鼠的致衰老作用. 镇江医学院学报，1996，6（4）：315～316
41. 刘勇刚. 益精栓对高粘稠度和弱精子精液的离体试验（附25例分析）. 广西医学，1997，19（6）：973～975
42. John TJ，Mukundan D. Antiviral property of tea. *Curr. Sci.*，1978，47（5）：159－160
43. Yanazaki Z，Tagaya I. Antiviral effects of atropine and caffeine. *J. Gen. Virol.*，1980，50（2）：429～431
44. Graselli JG，Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. Cleveland：CRC Press，2ed.，Vol. III 1975：1
45. 王学彩. 静注咖啡因钠治疗腰麻后头痛16例. 陕西医学杂志，1998，27（5）：319
46. 尤学平，镇永新. 枸橼酸咖啡因治疗新生儿呼吸暂停64例临床分析. 临床荟萃，2003，18（12）：702～703

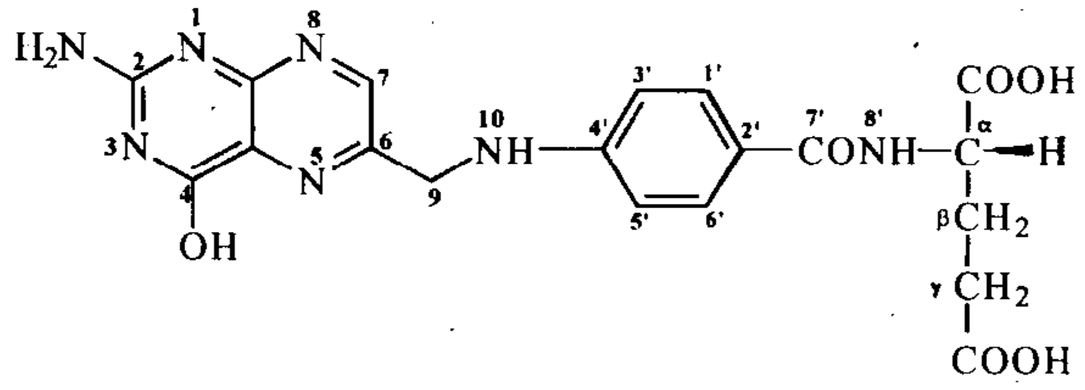
叶　　酸

【化学名】*N*－｛4－[[（2－Amino－1，4－dihydro－4－oxo－6－pteridinyl）methyl] amino] benzoyl｝－*L*－Glutamic acid

【英文名】Folic acid

【异名】蝶酰谷氨酸，Pteroylglutamic acid，Vitamin Bc，Vitamin M，Casei factor，Vitamin L

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{19}H_{19}N_7O_6$，441

【来源】

1. 东当归 *Angelica acutiloba*（Sieb. et Zucc.）Kitag 的根[1]
2. 北海当归 *A. acutiloba* var. *sugiyama* Hikino 的根[1]
3. 荔枝 *Litchi chinensis* Sonn 的果肉[2]
4. 杧果 *Mangifera indica* L. 的果实[2]
5. 桑 *Morus alba* L. 的叶[3]
6. 豆科植物红车轴草 *Trifolium pratense* L. 的叶[4]
7. 藜科植物菠菜 *Spinacia oleracea* L. 的叶[5]
8. 桃金娘科植物海南蒲桃 *Syzygium cumini*（L.）Skeels 的果实[6]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

叶酸是一种水溶性B族维生素，由喋呤、对氨基苯甲酸和数量不等的谷氨酸等三部

分组成。

按 25mg·m^{-2}和 125mg·m^{-2}剂量给予志愿受试者口服或静脉注射叶酸，在血浆中存在饱和现象，检出叶酸代谢产物亚甲基四氢叶酸酯（methylenetetrahydrofolate）、四氢叶酸酯（tetrahydrofolate）和甲基四氢叶酸酯（methyltetrahydrofolate）。每 6h 给药一次，反复口服，血浆中代谢产物含量升高；单剂量口服，代谢产物亦存在饱和现象[7]。

在治疗有效浓度（5～100μM），人血浆白蛋白立体选择性与（*R*）－叶酸和（*R*）－5－甲基四氢叶酸结合，在 7%人血浆白蛋白浓度，（*R*）－叶酸和（*R*）－5－甲基四氢叶酸结合存在存在饱和效应，与（*R*）－四氢叶酸结合结合率约为 80%。相反，在生理条件下，（*S*）－叶酸不与人血浆白蛋白结合，（*S*）－5－甲基四氢叶酸结合的结合率为 45%。（*R*）－叶酸不影响（*S*）－叶酸与人血浆白蛋白结合。在进展性结肠直肠癌患者，（*R*）－叶酸和低清蛋白血结合，稍微影响叶酸和 5－甲基四氢叶酸非对映体与人血浆白蛋白结合[8]。

2．排泄

给大鼠灌胃［2－^{14}C］叶酸或［2－^{14}C］－和［3′，5′，9－^{3}H］－叶酸混合物，给药后 6 天以上皆可在尿液中检测到^{14}C 和^{3}H 放射性标记物排泄，但粪便中仅在 2 天周期内检测到。在尿液检测样品中仅发现^{3}H 放射性标记物降解产物排泄（而不是^{14}C 标记的结构部分的降解产物）[9]。

给予志愿受试者叶酸，以其代谢产物对氨基苯甲酰基谷氨酸（*p*－aminobenzoyl glutamate，游离型和 *N*－乙酰基衍生物）的形式从尿液排泄，但排泄量很低[10]。

【生物活性】

叶酸本身无活性，在体内被还原为甲酰四氢叶酸（FH_4）作为重要的辅酶，是一碳功能团（如—CH_3，—COOH 等）的转换剂。叶酸与胸腺嘧啶、核苷酸的合成有密切关系。叶酸对造血系统的作用与维生素 B_{12}密切有关，其中一种缺乏会导致巨幼细胞性贫血，加大另一种的剂量可以改善贫血。但对因维生素 B_{12}缺乏所导致的神经系统损害，用本品治疗不但无效，反而会更有害。叶酸通过降低血清同型半胱氨酸的浓度而改善冠心病患者血管内皮功能，调节血小板聚集、血管张力和血栓形成[11]。

【分析方法】

产妇血清和乳汁中叶酸及维生素 B_{12}浓度的测定[12]。

【化学结构谱学数据】

叶酸：黄色至浅橙色针状结晶（pH＝3 的水中），250℃以上时炭化；$[\alpha]_D^{25}$ ＋23°（*c* 0.5，0.1 mol/L NaOH）；UV$\lambda_{max}^{0.1NnaOH}$nm（ε）：368（7413），259（32359）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3570，3330，3130，2560，1720，1610，1490，1410，1330，1190，920，840，760，700[13]；ESI－MS *m/z*：442［M＋1］$^{+}$。^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ：1.91（2H，m，β－CH_2），2.32（2H，m，γ－CH_2），4.30（1H，t，α－CH），4.47（2H，d，H－9×2），6.89（1H，t，C_4－OH），7.99（1H，d，H－$N_{8'}$），8.64（1H，s，H－7）[14]。^{13}C－NMR（D_2O）δ：153.4（C－1a），154.9（C－2），164.8（C－4），126.6（C－4a），148.3（C－6），148.3（C－7），45.7（C－9），129.5（C－1′，6′），121.4（C－2′），112.3（C－3′，5′），150.6（C－4′），169.5（C－7′），56.8（C－α），29.3（C－β），35.1（C－γ），180.0（α－COOH），182.9（γ－COOH）[15]。

【附记】

1. 本品适用于任何原因所致叶酸缺乏而引起的巨幼细胞性贫血，如妊娠期巨幼细胞性贫血、婴儿营养性大细胞性贫血[16]。

2. 计划怀孕的妇女在围受孕期服用含叶酸 400μg 的多种维生素制剂能有效预防新生儿神经管畸形[17~26]。

参 考 文 献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社 1986：463~464
2. Sumitra G. The content of folic acid and its conjugates in some common Indian fruit. *Sci and Cuture* (*Calcutta*), 1960, 26: 287~288
3. Kinsuke K, Kazuo I, Tadatomo Y. Folic acid group in plant tissues. I. Detection and differential determination of folic acid group in plant tissues by microbiological assay with *Lactobacillus casei*. *Bull. Research. Inst. Food. Sci.*, 1954, 13: 67~79
4. Kazuo Ⅰ, Tadatomo Y, Kinsuke K, *et al*. Folic acid group in plant tissues. Ⅱ. Detection and differential determination of folic acid group in plant tissues by microbiological assay with Streptococcus faecalis and Leuconstoc Citrovorum. *Bull. Research. Inst. Food. Sci.*, 1954, 13: 80~89
5. Kinsuke K, Kazuo Ⅰ, Tadatomo Y. Folic acid group in plant tissues. Ⅲ. Determination of folic acid and folinic acid in plant tissues. *Bull. Research. Inst. Food. Sci.*, 1954, 13: 90~96
6. Sumitra G. The content of folic acid and its conjugates in some common Indian fruit. *Sci and Cuture* (*Calcutta*), 1960, 26: 287~288
7. Priest DG, Schmitz JC, Bunni MA. Accumulation of plasma reduced folates after folic acid administration. *Semin. Oncol.*, 1999, 26 (2 Suppl 6): 38~41
8. Mader RM, Steger GG, Rizovski B, *et al*. Different stereospecific protein binding of tetrahydrofolates to human serum albumin. *J. Pharm. Sci.*, 1994, 83 (9): 1247~1249
9. Barford PA, Staff FJ, Blair JA. The metabolic fate of (2-14C) folic acid and a mixture of (2-14C) - and (3′, 5′, 9-3h) -folic acid in the rat. *Biochem. J.*, 1978, 174 (2): 579~583
10. Kownacki-Brown PA, Wang C, Bailey LB, *et al*. Urinary excretion of deuterium-labeled folate and the metabolite p-aminobenzoylglutamate in humans. *J. Nutr.*, 1993, 123 (6): 1101~1108
11. 王蓓芸. 叶酸、VitB12 和 $VitB_6$在冠心病防治中的作用. 中国心血管杂志，2002，7 (2)：142~144
12. 尹国武，王金声，杨梦庚，等. 产妇血清和乳汁中叶酸及维生素 B-12 浓度的测定. 第四军医大学学报，1996，17 (6)：440
13. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. Cleveland: CRC Press, 2ed: 1975: 332
14. Freisleben A, Schieberle P, Rychlik M. Syntheses of labeled vitamers of folic acid to be used as internal standards in stable isotope dilution assays. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50 (17): 4760~4768
15. Lyon JA, Ellis PD, Dunlap RB. Assignment of the carbon-13 nuclear magnetic resonance spectrum of folic acid. *Biochemistry*, 1973, 12 (13): 2425~2429
16. 南京医学院，等. 临床药物手册. 上海：上海科学技术出版社，1979：310
17. Berry RJ, Erickson JD. Preventing neural tube defects with folic acid in China. *New Engl. J. Med.*, 1999, 341 (20): 1485~1490
18. Sadl ET. Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 1998, 4 (2): 247~253

19. Shurtl ED, Luthyda N. Meningomyelocele: management in utero and post natum. *Ciba. Found. Symp.*, 1994, 181 (2): 270 ~ 286
20. Smithells RW, Sheppard S, Schorach CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51 (12): 944 ~ 950
21. Smithells RW, Nevin NC, Sell EM, *et al*. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*, 1983, 1 (8332): 1027 ~ 1031
22. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 1991, 338 (8760): 131 ~ 137
23. Czeizei AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconcepti onal vitamin supplementation. *New Engl. J. Med.*, 1992, 327 (26): 1832 ~ 1835.
24. Cuskell YG, Mcnul TYH, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red2cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet*, 1996, 347 (9002): 657 ~ 659
25. Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am. J. Med. Genet.*, 1996, 62 (2): 179 ~ 183
26. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neuraltube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New. Engl. J. Med.*, 1992, 327 (26): 1832 ~ 1835

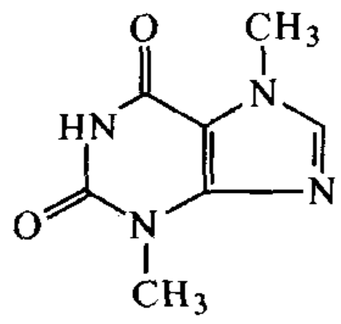
可 可 碱

【化学名】3，7 - dihydro - 3，7 - dimethyl - 1H - purine - 2，6 - dione

【英文名】Theobromine

【异名】柯柯碱，可可豆碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_7H_8N_4O_2$，180

【来源】

1. 茶 *Camellia sinensis* O. Ktze. 的叶[1]
2. 可可 *Theobroma cacao* L. 的种子[2]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

离体大鼠肝脏微粒体能将可可碱转化为 6 - 氨基 - 5 - （*N* - 甲基甲酰氨基） - 1 - 甲基尿嘧啶 [6 - amino - 5 - （*N* - methylformylamino） - 1 - methyluracil] 和 3，7 - 二甲基尿酸 (3，7 - dimethyluric acid)[3]。在整体实验中，在大鼠尿液中检测到可可碱的主要代谢产物为 6 - 氨基 - 5 - （*N* - 甲基甲酰氨基） - 1 - 甲基尿嘧啶以及少量的 3，7 - 二甲基尿酸、3 - 甲基黄嘌呤（3 - methylxanthine）、7 - 甲基黄嘌呤（7 - methylxanthine）、7 - 甲基尿酸（7

– methyluric acid）和痕量的二甲基尿囊素（dimethylallantoin）（DMA）。预先给予 3 – 甲基坦蒽，可增加 6 – 氨基 – 5 – （*N* – 甲基甲酰氨基） – 1 – 甲基尿嘧啶在大鼠尿液中的排泄量，但稍能增加二甲基尿囊素的排泄量；预先给予苯巴比妥亦稍能增加二甲基尿囊素在大鼠尿液中的排泄量。预先给予大鼠 3 – 甲基坦蒽，然后按 5mg·kg^{-1}单剂量灌胃可可碱，可可碱的 $t_{1/2}$降低了 59%，*AUC* 降低了 75%，排泄增加了 284%。但预先给予苯巴比妥没有这些作用。可可碱粪便中的排泄率约是给予剂量的 5%，在胆汁中检出 3，7 – 二甲基尿酸、二甲基尿囊素、6 – 氨基 – 5 – （*N* – 甲基甲酰氨基） – 1 – 甲基尿嘧啶和原形可可碱。在苯巴比妥和 3 – 甲基坦蒽预处理的大鼠，3，7 – 二甲基尿酸分别增高了 2 倍和 11 倍[4]。提示肝脏药物代谢酶在可可碱代谢上起到了重要作用。

分别按 5、10、50、100mg·kg^{-1}剂量给妊娠和未妊娠大鼠灌胃可可碱醋酸钠盐（10μCi [8 – ^{14}C] – 可可碱），血浆中原形药物占 99%，代谢产物少于 1%。其血浆中药代动力学参数半衰期、分布体积、系统清除、曲线下面积和最高血药浓度等在两种大鼠皆与给予剂量呈现正相关，它们的药代动力学参数类似。分别按 5 和 100mg·kg^{-1}单剂量灌胃可可碱，尿液中代谢产物类似，可可碱为 39% ~ 62%，6 – 氨基 – 5 – （*N* – 甲基甲酰氨基） – 1 – 甲基尿嘧啶为 20% ~ 32%，3 – 甲基黄嘌呤和 7 – 甲基黄嘌呤为 8% ~ 15%，3，7 – 二甲基尿酸为 5% ~ 10%，7 – 甲基尿酸为 5% ~ 7%[5]。

不同种属动物对可可碱的代谢能力不同，如大鼠、小鼠、仓鼠、兔和犬。按 5mg·kg^{-1}单剂量灌胃 [8 – ^{14}C] – 可可碱，尿液中排泄量是给予剂量的 60% ~ 89%，粪便中是给予剂量的 2% ~ 38%，大部分是给药后 48h 内排泄的。可可碱在兔和雄性小鼠代谢旺盛。在大鼠和小鼠排泄的主要代谢产物是 6 – 氨基 – 5 – （*N* – 甲基甲酰氨基） – 1 – 甲基尿嘧啶；雄性小鼠比雌性小鼠产生的 6 – 氨基 – 5 – （*N* – 甲基甲酰氨基） – 1 – 甲基尿嘧啶更多。兔和犬代谢可可碱分别主要产生 7 – 甲基黄嘌呤和 3 – 甲基黄嘌呤，仓鼠代谢可可碱主要产生 6 – 氨基 – 5 – （*N* – 甲基甲酰氨基） – 1 – 甲基尿嘧啶和 7 – 甲基黄嘌呤。由 *N* – 去甲基化酶产生单甲基化代谢产物，在兔最高，在大鼠最低。在小鼠、仓鼠和兔，环上 3 位 *N* – 去甲基化作用优于 7 – *N* – 去甲基化作用，而大鼠和犬则不然。犬代谢可可碱去甲基化作用主要发生在 7 位；在大鼠，去甲基化作用无位置特异性。在大鼠、小鼠、仓鼠、兔和犬，从甲基化黄嘌呤氧化为相应的尿酸，是非常次要的代谢途径；但在小鼠比其他种动物高。将可可碱氧化为 3，7 – 二甲基尿酸，雌性大鼠比雄性小鼠能力强[6]。

可可碱在人体内的代谢产有：6 – 氨基 – 5 – （*N* – 甲基甲酰氨基） – 1 – 甲基尿嘧啶、3 – 甲基黄嘌呤、7 – 甲基黄嘌呤、7 – 甲基尿酸和 3，7 – 二甲基尿酸[7, 8]等，后者是少量的代谢产物。

【生物活性】

可可碱有利尿[9]、扩张冠状动脉、兴奋心肌和松驰气管平滑肌的作用[10]；对中枢也有兴奋作用，但较弱[11]。对肌肉有直接作用，可增强骨骼肌机能，提高肌肉工作能力，剂量较大则能引起肌肉僵硬[12]。

【分析方法】

已开发许多用于分析体内可可碱及其代谢产物的 HPLC 方法[5, 6, 8]。

【化学结构谱学数据】

可可碱：单斜针状结晶（H_2O），mp 357℃；290～295℃升华；$[\alpha]_D^{21}$ + 241.38°（*c* 0.87，$CHCl_3$）；IR$\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450，3130，3030；UV$\lambda_{max}^{0.1NHCl}$nm（logε）：273（10000）；UV$\lambda_{max}^{0.1NaOH}$nm（logε）：275（12589），233（7943）。^1H – NMR（$CDCl_3$）δ：3.80（3H，s，*N* – CH_3），4.40（3H，s，*N* – CH_3），8.90（1H，s，H）[13]。

【附记】

利尿素（Diuretin，一分子可可碱与一分子水杨酸钠组成）用于临床能使肾脏血管扩张，增加血流量和肾小球滤过率。作为利尿剂使用，作用持久、刺激性小。对心脏性水肿患者与洋地黄并用功效最佳，对肝脏病腹水也有效[14]。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：1601～1603
2. Windholz M，Ed. *The Merck Index*，10ed.，Merck & CO. Inc.，New Jersey，1983：1327
3. Lelo A，Birkett DJ，Miners JO. Mechanism of formation of 6 – amino – 5 – （*N* – methyl – formylamino） – 1 – methyluracil and 3，7 – dimethyluric acid from theobromine in the rat *in vitro*：involvement of cytochrome P – 450 and a cellular thiol. *Xenobiotica*，1990，20（8）：823～833
4. Shively CA，Vesell ES. In vivo and in vitro biotransformation of theobromine by phenobarbital – and 3 – methylcholanthrene – inducible cytochrome P_{450} monooxygenases in rat liver. Role of thiol compounds. *Drug Metab. Dispos.*，1987，15（2）：217～224
5. Shively CA，Tarka SM Jr. Theobromine metabolism and pharmacokinetics in pregnant and nonpregnant Sprague – Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*，1983，67（3）：376～382
6. Miller GE，Radulovic LL，DeWit RH，*et al*. Comparative theobromine metabolism in five mammalian species. *Drug Metab. Dispos.*，1984，12（2）：154～160
7. Miners JO，Attwood J，Birkett DJ. Theobromine metabolism in man. *Drug Metab. Dispos.*，1982，10（6）：672～675
8. Tarka SM Jr，Arnaud MJ，Dvorchik BH，*et al*. Theobromine kinetics and metabolic disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.*，1983，34（4）：546～555
9. Kaur J，Sodhi GS. Diuretic activity of organomercury（II）complexes of theophylline and theobromine. *J. Inorg. Biochem*. 1992，48（4）：305～310
10. Detweiler DK. Spontaneous and induced arterial disease in the dog：pathology and pathogenesis. *Toxicol. Pathol*. 1989，17：94～108
11. Kuribara H，Tadokoro S. Behavioral effects of cocoa and its main active compound theobrom ine：evaluation by ambulatory activity and discrete avoidance in mice. *Arukoru. Kenkyuto. Yakubutsu. Ison*. 1992，27（2）：168～179
12. Hawke TJ，Allen DG，Lindinger MI，*et al*. Paraxanthine，a caffeine metabolite，dose dependently increases［Ca（2+）］（i）in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*. 2000，89（6）：2312～2317
13. Graselli JG，Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. Cleveland：CRC Press，2*ed*.，1975：t209
14. 叶震等编. 药物手册. 北京：人民卫生出版社，1960：567

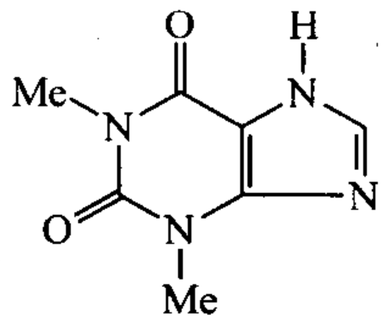
茶 碱

【化学名】3，7 – Dihydro – 1，3 – dimethyl – 1H – purine – 2，6 – dione

【英文名】Theophylline

【异名】Theocin

【结构式】



【分子式及分子量】$C_7H_8N_4O_2$，180

【来源】

1．茶 *Camellia sinensis* O．Ktze．（= *Thea sinensis* L．）的叶[1]

【ADME/Tox．】

1．吸收

在离体扩散系统研究了茶碱的人皮肤吸收，吸收率是给予剂量的（3.6 ± 0.9）% ~ （33.4 ± 2.4）%[2]。口服茶碱缓释片的绝对生物利用度为 100%，直肠给药的生物利用度与口服类似。餐前服用茶碱片的生物利用度比餐后服用茶碱片的生物利用度小 30% ~ 40%；高脂肪、高蛋白饮食可延长茶碱片的吸收时间，但不影响其吸收量[3]。

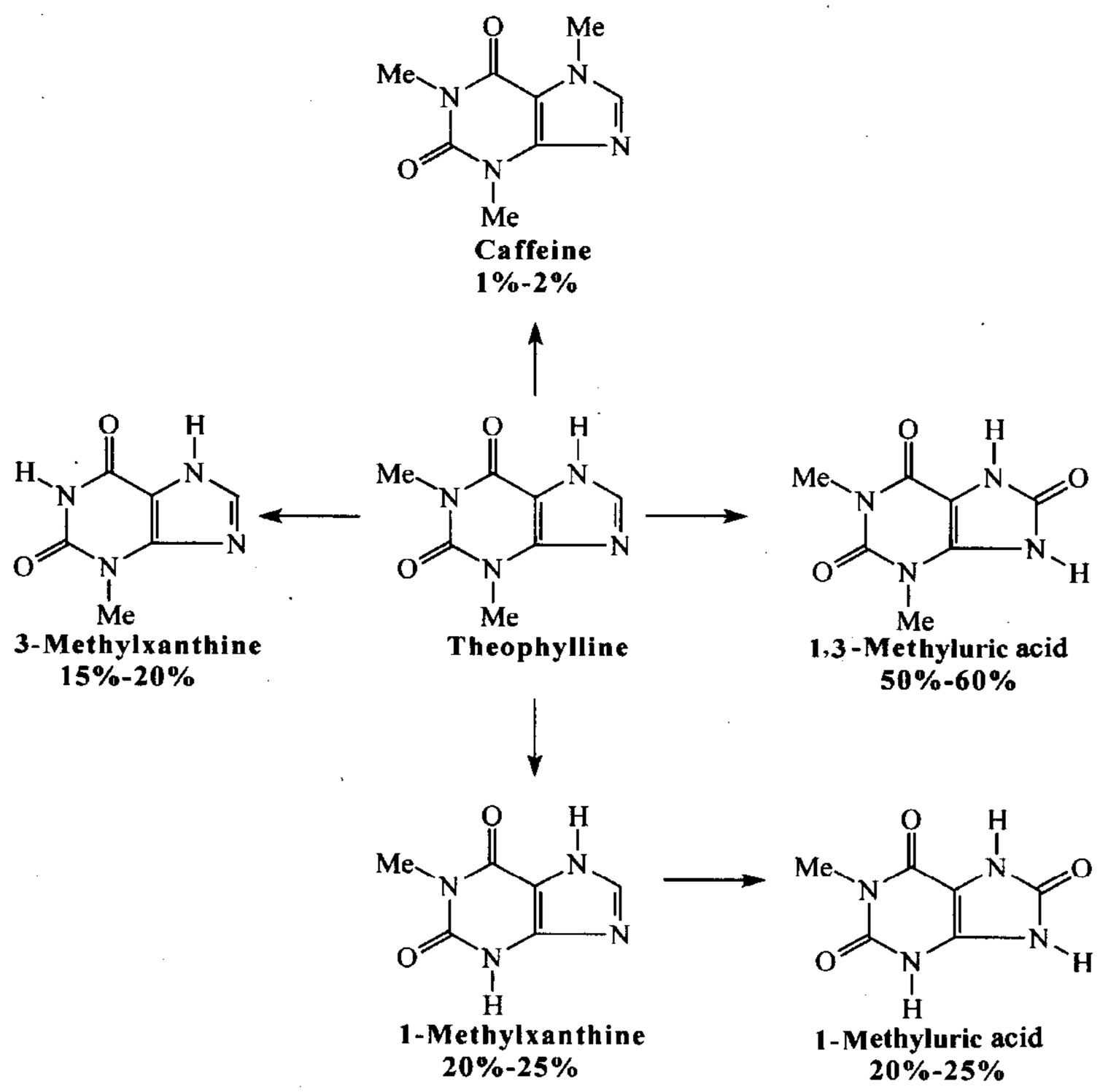


图 5 - 27　茶碱在成人体内的代谢过程

2. 分布

茶碱可分布于除脂肪外的所有其他组织中，且可通过胎盘进入乳汁。正常体重个体的分布为 0.436 ~ 0.482 L/kg，超重个体为 0.379 ~ 0.382 L/kg。茶碱的分布与年龄相关性较大，一周岁婴儿的平均分布体积为 0.85 L/kg，五周岁为 0.4 ~ 0.5 L/kg，与成年人类似。茶碱的分布与血液 pH 有很高的相关性，偏酸分布体积小[3]。

3. 代谢

人皮肤微粒体能代谢茶碱为 1，3，7 - 三甲基尿酸（1，3，7 - trimethyluric acid）、1，3 - 二甲基尿酸（1，3 - dimethyluric acid）和 3 - 甲基嘌呤（3 - methylxanthine）[2]。

将茶碱与大鼠或人肝脏切片一起温育，前者产生 1，3 - 二甲基尿酸、1 - 甲基尿酸和尿酸；后者除这三种代谢产物外，尚产生 3 - 甲基黄嘌呤[4]。亦有报道茶碱在体外试验中可由肝微粒体酶代谢产生 3 - 甲基黄嘌呤、1 - 甲基黄嘌呤（1 - methylxanthine）、1 - 甲基尿酸和 1，3 - 二甲基尿酸等[5]。

给成年人多剂量茶碱，茶碱在体内产生主要代谢产物咖啡因，后者继续代谢为 1，7 - 二甲基黄嘌呤（paraxanthine）。在稳态时，血浆茶碱浓度为 8.1 ~ 21.5 $mg \cdot L^{-1}$，此时咖啡因浓度为 8.1 ~ 21.5 $mg \cdot L^{-1}$，约有给予剂量 6% 的茶碱代谢为咖啡因[6]。即咖啡因是茶碱的代谢产物之一，但在血清和尿液中很低[7]。

茶碱平均血浆蛋白结合率为 37% ~ 79%，新生儿为 36%。在 5$\mu g \cdot mL^{-1}$浓度，与骆驼血浆蛋白结合率为 (32.2 ± 3.3)%[7]。

3. 排泄

茶碱是支气管扩张剂，广泛应用于呼吸系统疾病。吸烟、年龄、送服药物液体、肝脏疾病、左心室衰竭等皆影响茶碱的清除。肺部疾病、组织乏氧和动脉 pH 亦对茶碱的清除有重要影响。在离体小鼠肝细胞和大鼠肝脏，低氧使茶碱浓度升高，清除半衰期延长，1，3 - 二甲基尿酸代谢产物产率降低。在家兔，组织乏氧、血碳酸过多症和呼吸酸毒症等降低茶碱总体清除，增加血浆浓度。但在犬，组织乏氧没有影响茶碱的血浆浓度和药代动力学参数[8]。

按 20$mg \cdot kg^{-1}$剂量给蒙古沙鼠（30 ~ 39 月龄、12 ~ 18 月龄和 3 月龄三组）腹腔注射茶碱，在老龄沙鼠，清除降低、半衰期增加、分布体积增加，但代谢产物 1，3 - 二甲基尿酸的清除在三个剂量组类似，1 - 甲基尿酸在中龄组的清除明显降低，老龄组 1 - 甲基尿酸酯的尿中回收率增加，原形药物的尿中回收率降低[9]。

按 8$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉注射茶碱，肝硬化大鼠茶碱的系统清除降低了 30%，而 *AUC* 和 $t_{1/2\beta}$分别增加了 1.3 倍和 3.5 倍，1，3 - 二甲基尿酸的产率降低了 30%，肝脏 CYP2E1、CYP3A 和 CYP1A2 活性分别降低了 67%、53% 和 76%。因此，肝硬化大鼠肝脏微粒体药物代谢酶的降低，导致茶碱的总体清除率降低。在 CYP1A2 欠乏的 3 岁儿童，茶碱及其代谢产物 1 - 甲基尿酸、3 - 甲基尿酸和 1，3 - 二甲基尿酸的尿液排泄存在相当大的个体差异[10, 11]。

给予 F - 344 大鼠灌胃茶碱，在尿液中检出同样的代谢产物[4]。

给健康志愿受试者静脉注射（193.2 mg 和 386.4 mg）或口服（161 mg 和 322 mg）茶碱，血药浓度 - 时间曲线呈现线性药代动力学特性。总体清除为（65.5 ± 11.3）mL·

min^{-1}；肾清除从给药后 2h 的（15.2 ± 9.5）$mL \cdot min^{-1}$到给药后 16h 和 24h 的（4.9 ± 5.5）$mL \cdot min^{-1}$之间变动。1，3 - 二甲基尿酸的肾清除保持在（496.7 ± 180）$mL \cdot min^{-1}$恒定状态，1 - 甲基尿酸的肾清除率与 1，3 - 二甲基尿酸相平行，可能 1，3 - 二甲基尿酸继续代谢为 1 - 甲基尿酸。3 - 甲基黄嘌呤尿液中排泄在 10h 内保持稳定，排泄率与剂量相等。3 - 甲基尿酸是微量代谢产物，没有检测到 1 - 甲基黄嘌呤。尿液排泄量占给药剂量：茶碱是（16.6 ± 6.5）%、1，3 - 二甲基尿酸是（44.3 ± 7.0）%、1 - 甲基尿酸是（24.3 ± 4.8%）、3 - 甲基黄嘌呤是（12.9 ± 3.4）%和 1 - 甲基尿酸是（2.2 ± 1.8）%[12]。

一般来说，茶碱仅有 10% 以原形形式从肾脏排泄，大部分为其代谢产物。茶碱亦可经乳汁唾液排泄。

4. 药代动力学

分别按 2.36$mg \cdot kg^{-1}$和 4.72$mg \cdot kg^{-1}$剂量给骆驼静脉注射茶碱，低和高剂量组的药代动力学参数[7]分别为：$t_{1/2\alpha}$ = 1.37（0.64 ~ 3.25）h 和 2.66（0.83 ~ 3.5）h，$t_{1/2\beta}$ = 11.8（8.25 ~ 14.9）h 和 10.4（10.0 ~ 13.5）h，V_{ss} = 0.88（0.62 ~ 1.54）$L \cdot kg^{-1}$和 0.76（0.63 ~ 0.76）$L \cdot kg^{-1}$，V_c = 0.41（0.35 ~ 0.63）$L \cdot kg^{-1}$和 0.51（0.36 ~ 0.52）$L \cdot kg^{-1}$，Cl_t = 62.3（39.4 ~ 97.0）和 50.2（47.7 ~ 67.4）$mL \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$，$V_r$ = 0.6（0.42 ~ 0.96）$mL \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$（低剂量）。两个剂量组在药代动力学参数上没有明显的差别。

按 6$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉注射茶碱，血药浓度衰减呈单指数模式，而其代谢产物 1 - 甲基尿酸和 1，3 - 二甲基尿酸呈双指数模式。代谢产物的总体清除 CL_t 是茶碱的 4 ~ 6 倍，而稳态分布体积 V_{dss} 比茶碱小 40% ~ 50%。静脉注射后代谢产物的血浆峰值为 30min，提示茶碱的代谢旺盛。从茶碱代谢为 1，3 - 二甲基尿酸比代谢为 1 - 甲基尿酸快。茶碱的肾清除与其血浆浓度相反，非常低，存在肾小管重吸收；代谢产物 1 - 甲基尿酸和 1，3 - 二甲基尿酸的肾清除虽亦如此，但在它们的清除上，肾小管起到了相当重要的作用[13]。

氨茶碱分别按 13.8$mg \cdot kg^{-1}$、52.0$mg \cdot kg^{-1}$剂量和 3 - 甲基黄嘌呤按 39.4$mg \cdot kg^{-1}$剂量给豚鼠静脉注射，茶碱血药浓度 - 时间曲线符合开放二室模型。低剂量组 β = 0.00338min^{-1}，V_1 = 392$mL \cdot kg^{-1}$；高剂量组 β = 0.00198min^{-1}，V_1 = 528$mL \cdot kg^{-1}$。给予 3 - 甲基黄嘌呤，血药浓度 - 时间曲线亦符合开放二室模型，原形 3 - 甲基黄嘌呤的清除呈现一级速率常数，是给予等摩尔剂量氨茶碱（K_{el} 3 - 甲基黄嘌呤 = 0.029min^{-1}，K_{el}茶碱 = 0.00293min^{-1}）后茶碱本身总清除速率常数的 10 倍。3 - 甲基黄嘌呤和茶碱的清除率分别为 14.4$mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$和 1.50$mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$[14]。

茶碱在儿童的清除半衰期为 19.8 ~ 32h，清除率为 12.9 ~ 39$mL \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$，表观分布体积为 0.4 ~ 1.03 $L \cdot kg^{-1}$；在成年人的清除半衰期为 6.5 ~ 8.5h，清除率为 44 ~ 58$mL \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$，表观分布体积为 0.43 ~ 0.48 $L \cdot kg^{-1}$[3]。

5. 毒性和/或不良反应

成人茶碱的有效血药浓度为 7 ~ 20$\mu g \cdot mL^{-1}$，儿童为 6 ~ 12$\mu g \cdot mL^{-1}$，超过 20$\mu g \cdot mL^{-1}$会发生严重的不良反应，包括恶心、呕吐、腹泻、头痛、过度兴奋、失眠；超过 35$\mu g \cdot mL^{-1}$会引起高血糖、低血压、心率不齐、神经损伤和死亡。

按 0、50、100、200$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠灌胃 3 - 甲基黄嘌呤 1、8、16 天，呈现剂量和

时间相关性肾衰竭[15]。

【生物活性】

茶碱有利尿、扩张冠状动脉、兴奋心肌和松驰气管平滑肌的作用；对中枢也有兴奋作用，但较咖啡因弱。对豚鼠有降低肺水肿的作用[16]。

【分析方法】

1. HPLC 法测定血中茶碱的含量[17]。

仪器：美国 PE 公司高效液相色谱仪，LC－100 型。

色谱条件：中国科学院大连化学物理研究所产 ODS C_{18}色谱柱（250mm × 4.6 mm I.D.，7 μm）；流动相为甲醇:乙腈:0.01mol/L 醋酸（7.5:7.5:85，pH = 3.5），混匀后超声脱气，循环使用。流速为 1.5mL·min^{-1}；柱温为 30℃；检测波长为 278 nm；灵敏度为 0.01AUFS。

2. 体外试验中 HPLC 法同时测定茶碱及其代谢物[5]

仪器：Beckman Golden 126 型高效液相色谱仪，UV－655 型可见－紫外分光检测器。

色谱条件：ODS 80^{TM}色谱柱（150 mm × 4.6mm I.D.，5 μm）；流动相为乙腈－0.1%甲酸（pH 2.65）（5:95），检测波长为 280nm，进样 50μL。

在上述色谱条件下，茶碱及其代谢产物 1－甲基尿酸、3－甲基黄嘌呤、1－甲基黄嘌呤、1，3－二甲基尿酸得到了良好分离。

同时测定生物样品中茶碱及其代谢产物含量的其他 HPLC 法[10, 18]可供研究时选择。

【化学结构谱学数据】

茶碱：一水合物为单斜平片状结晶（H_2O），mp 270～274℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2860，2560，2330，1670，1560，1450，1320，1280，1240，1180，1040，980，840，760，740；UVλ_{max}^{MeOH} nm（logε）：270（9840）；ESI－MS *m/z*：180 $[M]^+$，123 $[M - C_2H_3NO]^+$[19]。

【附记】

临床上用作冠状动脉和支气管扩张剂，治疗心绞痛、心脏性水肿和哮喘等，其效力比咖啡因和可可碱都佳；利尿作用比可可碱强，但作用时间较短。氨茶碱（茶碱与乙二胺的混合物）常用于舒张支气管平滑肌及冠状动脉，增强心肌收缩力和利尿。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：1601～1603
2. Ademola JI, Wester RC, Maibach HI. Cutaneous metabolism of theophylline by the human skin. *J. Invest. Dermatol.*, 1992, 98 (3): 310～314
3. Troger U, Meyer FP. Influence of endogenous and exogenous effects on the pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 28: 287～314
4. Salyers KL, Barr J, Sipes IG. In vitro metabolism of theophylline by rat and human liver tissue. *Xenobiotica*, 1994, 24 (5): 389～399
5. 徐小平，陈聪，Masubuchi N，等. 体外试验中 HPLC 同时测定茶碱及其代谢物的研究. 华西药学杂志，1999，14（4）：225～227
6. Tang－Liu DD, Riegelman S. Metabolism of theophylline to caffeine in adults. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1981, 34 (3): 371～380

7. Wasfi IA, Elghazali M, Boni NS, *et al*. The disposition of theophylline in camels after intravenous administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1999, 22 (4): 255 ~ 260
8. Richer M, Lam YW. Hypoxia, arterial pH and theophylline disposition. *Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 25 (4): 283 ~ 299
9. Peggins JO, McMahon TF, Weiner M, *et al*. The effects of age on the pharmacokinetics and biotransformation of theophylline in vivo and in vitro in the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). *Mech. Ageing Dev.*, 1992, 66 (2): 173 ~ 186
10. Park EJ, Ko G, Kim J, *et al*. Biotransformation of theophylline in cirrhotic rats induced by biliary obstruction. *Arch. Pharm. Res.*, 1999, 22 (1): 60 ~ 67
11. Tateishi T, Asoh M, Yamaguchi A, *et al*. Developmental changes in urinary elimination of theophylline and its metabolites in pediatric patients. *Pediatr. Res.*, 1999, 45 (1): 66 ~ 70
12. Gundert – Remy U, Hildebrandt R, Hengen N, *et al*. Non – linear elimination processes of theophylline. Eur. *J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 24 (1): 71 ~ 78
13. Kuh HJ, Shim CK. Nonlinear renal excretion of theophylline and its metabolites, 1 – methyluric acid and 1, 3 – dimethyluric acid, in rats. *Arch. Pharm. Res.*, 1994, 17 (2): 124 ~ 130
14. Madsen SM, Ribel U. Pharmacokinetics of theophylline and 3 – methylxanthine in guinea pigs. I. Single dose administration. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1981, 48 (1): 1 ~ 7
15. Sellman R, Klemi PJ. Kidney toxicity of 3 – methylxanthine in the rat. J. *Appl. Toxicol.*, 1984, 4 (6): 304 ~ 307
16. Kramer BK; Preuner J, Ebenburger A, *et al*. Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 (5): 910 ~ 915
17. 黄仁刚，钱元恕. HPLC 法测定血中茶碱浓度. 重庆医科大学学报，1998，23 (3)：307 ~ 309
18. Kizu J, Watanabe S, Yasuno N, *et al*. Development and clinical application of high performance liquid chromatography for the simultaneous determination of plasma levels of theophylline and its metabolites without interference from caffeine. *Biomed. Chromatogr.*, 1999, 13 (1): 15 ~ 23
19. Grascelli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, t214, 1975

第十节 大 环 类

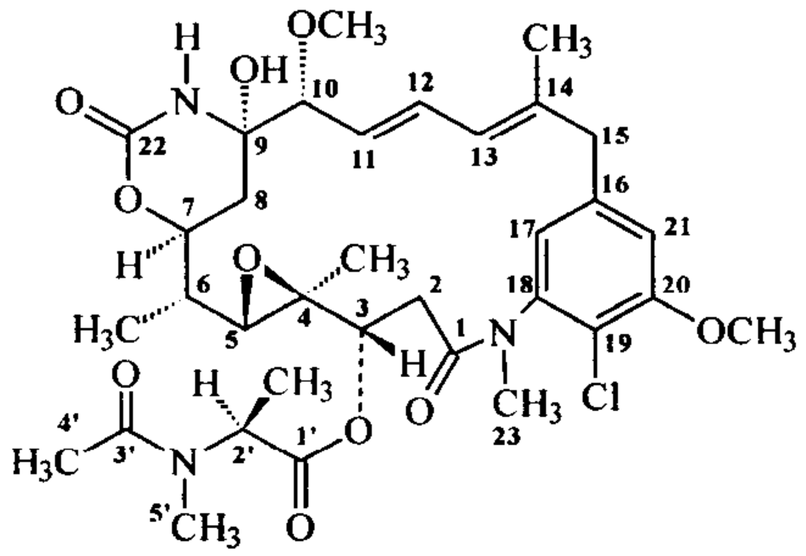
美 登 碱

【化学名】*N* – Acetyl – *N* – methyl – *L* – alanine [1*S* – (1*R**, 2*S**, 3*R**, 5*R**, 6*R**, 16*E*, 18*E*, 20*S**, 21*R**)] – 11 – chloro – 21 – hydroxy – 12, 20 – dimethoxy – 2, 5, 9, 16 – tetramethyl – 8, 23 – dioxo – 4, 24 – dioxa – 9, 22 – diazatetracyclo [19、3、1、$1^{10,14}$、$O^{3,5}$] hexacosa – 10, 12, 14 (26), 16, 18 – pentaen – 6 – yl ester)

【英文名】Maytansine

【异名】美登素，美登木素，美坦生，广美晶甲

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{34}H_{46}ClN_3O_{10}$，692

【来源】

1. 变叶裸果 *Gymnosporia diversifolia*（Hemsl.）Maxim.[1]
2. 异常野桐 *Mallotus anomalus* Merr & Chun 的茎和叶[2]
3. 滇南美登木 *Maytenus anstroyunanensis* S. J. Pei et Y. H. Li 树皮[3]
4. 檗状美登木 *M. berberoides*（W. W. Sm.）S. J. Pei et Y. H. Li 树皮[3]
5. 布昌美登木 *M. buchananii* R. Wilcz. 种子、木材和树皮[4, 5]
6. 密花美登木 *M. confertiflorus* J. Y. Luo et X. X. Chen sp. nov 的茎[6]
7. 微缺美登木 *M. emarginata* 木材和树皮[7]
8. 云南美登木 *M. hookerii* Loes.[8, 9]
9. 冬青叶美登木 *M. ilicifolia* Mart.[10]
10. 卵叶美登木 *M. ovatus* Loes.[11]
11. 齿叶美登木 *M. serrata*（Hochst. Ex. A. Rich.）R. Wilcz. 的果实[4]
12. 刺茶美登木 *M. variabilis*（Loes.）C. Y. Cheng[12]
13. 火刺普特木 *Putterlickia pyracantha* 的茎皮[13]
14. 倒刺普特木 *P. retrospinosa* 的茎皮[13]
15. 多痣普特木 *P. verrucosa* Szyszyl. 的种子和茎皮[4, 13, 14]
16. 滑桃树 *Trewia nudiflora* L. 的种子[15]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

在 NADPH 存在下，将美登碱与大鼠和人肝脏微粒体或大鼠和人血浆、全血等温育，人肝脏微粒体能转化美登碱酯基部分的甲酰胺使其进行 *N* - 脱甲基化作用。大鼠肝脏微粒体与人肝脏微粒体对美登碱的转化效果没有不同的区别。人和大鼠血浆、全血对美登碱无代谢转化活性[16]。

2. 毒性和/或不良反应

按 90μg·kg^{-1}和 120μg·kg^{-1}剂量给予犬，3～4 天死亡；按 180 和 240μg·kg^{-1}剂量给予猴，4～6 天死亡。血液和病理组织所见：白细胞显著降低；肝和肠黏膜萎缩，胰腺坏死，淋巴和骨髓缺液。

【生物活性】

美登碱有柄型大环结构，有很强的抗有丝分裂作用。在 6×10^{-8}M 浓度对蛤卵和海胆细胞分裂呈抑制作用，且是不可逆的。美登碱有显著的抗白血病活性，在体内外非常低的浓度下即对白血病细胞生长有抑制活性，对白血病细胞 L1210、L5178Y 和 P-388 的 ED_{50} 分别为2×10^{-9}M、1.5×10^{-9}M 和 6×10^{-10}M[5,14]，作用强度比长春新碱强；有效浓度范围亦宽，在 0.4～25$\mu g\cdot kg^{-1}$剂量下皆有效。此外，美登碱在 10$\mu g\cdot kg^{-1}$剂量对艾氏腹水癌小鼠的生命延长率达 132%，对大鼠 W_{256}的抑制率达 43.2%[6,8]；对肉瘤 180、Lewis 肺癌和 KB 黑色素瘤亦有明显的抑制作用。

不同的研究组[17-21]已对美登碱的合成进行了研究，构效关系研究表明：环上氧化或 -*O*- 烷基化不影响其生物活性，主要是 C-3 上的酯基影响其生物活性；在 C-3 上有游离羟基的衍生物无活性，酰基侧链的结构对其活性影响不大。

美登碱的抗白血病活性是阿霉素（doxorubicin）和长春花生物碱的 1000 倍[22]，但由于毒性较高致使治疗指数降低。研究发现，末端具有 *N*-甲基-3-巯基丙酰胺（*N*-methyl-3-thiopropionamide）侧链的美登碱衍生物（DM1）比美登碱本身效果更好。因此，将 DM1 以二硫醚形式结合到 TA1（通过 SPDP 结合到 HER-2/neu 癌蛋白的抗体 Ab）上形成共价结合物。该结合物在体外有特异性抗原 Ag 活性，抗白血病活性在 p*M* 水平，与游离的美登碱相当[23]，且在 200$\mu g\cdot kg^{-1}$剂量下对小鼠无毒性。但是，共价结合物不稳定，会释放出游离的美登碱。但如果将 DM1 结合到人源化抗体 Ab（C242）上形成 C242-DM1 共价结合物，其稳定性好，可识别结肠直肠癌糖蛋白，对裸鼠 COLO 205 人结肠癌异种移植是免疫共价结合物[24]，抗肿瘤活性非常好。

【分析方法】

已发展 LC-MS 法对美登碱的生物转化产物进行分析和结构确定[16]。

【化学结构谱学数据】

美登碱：白色棱晶（二氯甲烷-乙醚），mp 171～172℃；$[\alpha]^D$ -145°（*c* 0.055，$CHCl_3$）。UVλ_{max}^{EtOH}nm（ε）：233（29800），243（sh，27100），254（27200），282（5690），290（5520）。EI-MS *m/z*：630.2680，$C_{33}H_{43}ClN_2O_8$ [M-61（H_2O+HNCO）]$^+$；元素分析：理论值 $C_{34}H_{46}ClN_3O_{10}\cdot H_2O$，C，57.50；H，6.98；C，4.99；N，5.91，实测值：C，57.34；H，7.42；C，4.81；N，6.38[4]。白色棱晶（二氯甲烷-乙醚），mp 182℃；$[\alpha]_D$ -142.9°（*c* 0.036，$CHCl_3$）。IRλ_{max}^{KBr} cm^{-1}：1739，1724，1661，1577，1188，1080；EI-MS *m/z*：691 $[M]^+$，630，485，470，450，128，100[8,9]。^{1}H-NMR（90 MHz，$CDCl_3$）δ：2.16（1H，dd，*J*=14.4，3.1 Hz，H-2a），2.60（1H，dd，*J*=14.4，12.1 Hz，H-2b），4.75（1H，dd，*J*=12.1，3.1 Hz，H-3），0.78（3H，s，C_4-Me），3.00（1H，d，*J*=9.6 Hz，H-5），1.27（3H，d，*J*=6.4 Hz，C_6-Me），4.26（1H，m，H-7），3.47（1H，d，*J*=9.1 Hz，H-10），5.65（1H，dd，*J*=15.3，9.1 Hz，H-11），6.41（1H，dd，*J*=15.3，11.1 Hz，H-12），6.65（1H，d，*J*=11.1 Hz，H-13），1.62（3H，s，C_{14}-Me），3.10（1H，d，*J*=12.4 Hz，H-15a），3.63（1H，d，*J*=12.4 Hz，H-15b），6.72（1H，d，*J*=1.7 Hz，H-17），6.81（1H，d，*J*=1.7 Hz，H-21），3.33（3H，s，C_{10}-Me），3.96（3H，s，C_{20}-Me），3.18（3H，s，Me-23），5.32（2H，q，H-2'a，H-2'b），1.29（3H，d，

J = 6.9 Hz, C_2' - Me), 2.84 (3H, s, 5′ - Me), 2.09 (3H, s, 4′ - Me)[1]; ^{13}C - NMR (22.63 MHz, $CDCl_3$) δ: 32.4 t (C - 2), 78.1 d (C - 3), 60.1 s (C - 4), 67.2 d (C - 5), 38.9 d (C - 6), 74.1 d (C - 7), 36.2 t (C - 8), 80.6 s (C - 9), 88.6 d (C - 10), 127.8 d (C - 11), 133.2 d (C - 12), 125.3 d (C - 13), 142.1 s (C - 14), 46.6 t (C - 15), 141.2 s (C - 16), 122.2 d (C - 17), 139.2 s (C - 18), 118.7 s (C - 19), 155.9 s (C - 20), 113.2 d (C - 21), 170.9 s (C = O), 170.3 s (C = O), 168.8 s (C = O), 152.3 s (C = O), 56.6 q (C_{20} - OCH_3), 56.6 q (C_{10} - OCH_3), 15.5 q (CH_3), 14.6 q (CH_3), 13.3 q (CH_3), 12.1 q (CH_3), 35.4 q (CH_3 - 23), 31.8 q (CH_3 - 5′), 52.3 d (C - 2′), 21.9 (CH_3 - 4′)[1,2]。

【附记】

用于治疗白血病及其他肿瘤。

参 考 文 献

1. 何直升，周韵丽，马广恩，等. 变叶裸实中抗癌成分美登素、美登普林及其他成分的分离与鉴定. 植物学报，1982，24 (4)：360 ~ 365
2. Feng SC，Tang ZJ，Yang YP，*et al*. Studies on chemical constituents of *Mallotus anomalus*，Ⅱ. structures of the antitumor components from *Mallotus anomalus*. *Chin. Chem. Lett.*，1994，5 (9)：743 ~ 746
3. 李朝明，朱吉祥，周韵丽，等. 美登素类大环化合物的色谱分离和质谱鉴定，Ⅰ. 两种美登木植物中 3 种抗癌成分的分离和鉴定. 云南植物研究，1983，5 (1)：105 ~ 108
4. Kupchan SM，Komoda Y，Branfman AR，*et al*. The maytansinoids. Isolation，structural，elucidation，and chemical interrelation of novel ansa macrolides. *Org. Chem.*，1977，42 (14)：2349 ~ 2356
5. Kupchan SM，Komoda Y，Branfman AR，*et al*. Novel maytansinoids. Structure interrelations and requirements for antileukemic activity. *J. Am. Chem. Soc.*，1974，96 (11)：3706 ~ 3708
6. 王雪芬，陈家源，韦荣芳，等. 密花美登木抗癌有效成分美登新的分离. 药学通报，1980，15 (3)：143
7. Kuo YH，Chen CH，Kuo LM，*et al*. Antitumor agents，112. Emarginatine B，a novel potent cytotoxic sesquiterpene pyridine alkaloid from *Maytenus emarginata*. *J. Nat. Prod.*，1990，53 (2)：422 ~ 428
8. 周韵丽，周丽瑛，周俏如，等. 云南美登木中美登素和美登普林的分离鉴定. 科学通报，25 (9)：427 ~ 429
9. 周韵丽，周丽瑛，周俏如，等. 云南美登木活性成分的研究Ⅰ. 抗癌成分美登素和美登普林的分离和鉴定. 化学学报，1981，39 (5)：427 ~ 431
10. Ahmed MS，Fong，HHS，Soejarto DD，*et al*. High - performance liquid chromatographic separation and quantitation of maytansinoids in *Maytenus ilicifolia*. *J. Chromatogr.*，1981，213：340 ~ 344
11. Kupchan SM，Komoda Y，Court WA，*et al*. Maytansine，a novel antileukemic ansa macrolide from *Maytenus ovatus*. *J. Am. Chem. Soc.*，1972，94 (4)：1354 ~ 1356
12. 李炳均，许秀坤，周韵丽，等. 刺茶美登木抗癌成分美登素、美登普林和美登布亭的分离与鉴定. 植物学报，1983，25 (2)：142 ~ 144
13. Pullena CB，Schmitza P，Hoffmanna D，*et al*. Occurrence and non - detectability of maytansinoids in individual plants of the genera *Maytenus* and *Putterlickia*. *Phytochemistry*，2003，62：377 ~ 387
14. Kupchan SM，Branfman AR，Sneden AT，*et al*. Novel maytansinoids. Naturally occurring and synthetic antileukemic esters of maytansinol. *J. Am. Chem. Soc.*，1975，97 (18)：5294 ~ 5295
15. Powell RG，Weisleder D，Smith CR，Jr. Novel maytansinoid tumor inhibitors from *Trewia nudiflora*: Trewiasine，

dehydrotrewiasine, and demethyltrewiasine. *J. Org. Chem.*, 1981, 46: 4398 ~ 4403

16. Liu Z, Floss HG, Cassady JM, *et al*. Metabolism studies of the anti - tumor agent maytansine and its analog ansamitocin P - 3 using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom*, 2005, [Epub ahead of print]
17. Meyers AI, Shaw CC. Studies directed toward the total synthesis of maytansine. The prepara - tion and properties of the carbinolamide moiety. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 717 ~ 720
18. Meyers AI, Horne D, Shaw CC, *et al*. Progress toward the total synthesis of maytansine. A stereoselective synthesis of the C - 1 to C - 7 moiety (northern zone). *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1745 ~ 1748
19. Meyers AI, Brinkmeyer RS. Progress toward the total synthesis of maytansine. A model system containing the C - 7 to C - 16 moiety (southern and eastern zone). *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1749 ~ 1752
20. Corey EJ, Bock MG. Stereocontrolled route to a key intermediate for the synthesis of maytansine. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2643 ~ 2646
21. Elliot WJ, Fried J. Maytansinoids. Synthesis of a fragment of known absolute configuration involving chiral centers C - 6 and C - 7. *J. Org. Chem.*, 1976, 41: 2469 ~ 2475
22. Kupchan, SM, Sneden, AT, Branfman, AR, *et al*. Structural requirements for antileukemic activity among the naturally occurring and semisynthetic maytansinoids. *J. Med. Chem.*, 1978, 21: 31 ~ 37
23. Chari RVJ, Martell BA, Gross JL, *et al*. Immunoconjugates containing novel maytansinoids - promising anticancer drugs. *Cancer Res.*, 1992, 52: 127 ~ 131
24. Liu CN, Tadayoni BM, Bourret LA, *et al*. Eradication of large colon tumor xenografts by tar - geted delivery of maytansinoids. Proc. *Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93: 8618 ~ 8623

第十一节 菇 类

石杉碱甲

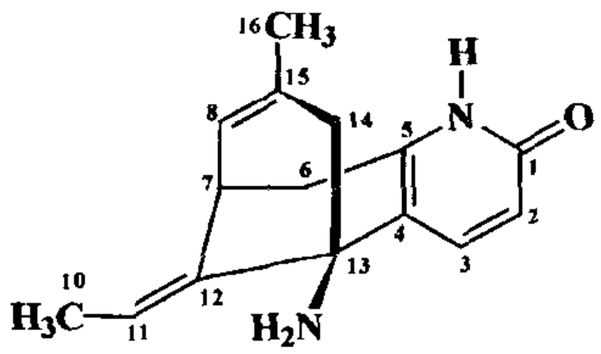
【化学名】5 - Amino - 11 - ethylidene - 5, 6, 9, 10 - tetrahydro - 7 - methyl - 5, 9 - methanocycloocta [b] pyridin - 2 (1H) - one, (5*R*, 9*R*, 11*E*) - (9CI)

5 - amino - 11 - ethylidene - 5, 6, 9, 10 - tetrahydro - 7 - methyl - 5, 9 - methanocycloocta [b] pyridin - 2 (1H) - one, [5*R* - (5a, 9b, 11*E*)] -

【英文名】Huperzine A

【异名】Selagine (6CI, 8CI); (-) - Huperzine A; (-) - Isoselagine; (-) - Selagine; Hup A; Hupzine A; Huperzine A; Isoselagine; Kimpukan A, 哈伯因

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{15}H_{18}N_2O$，242

【来源】

1. 皱边石杉 *Huperzia crispate* Ching[1]

2. 湖北石杉 *H. hupehensis* Ching[2]

3. 长柄石杉 *H. longipetiontata*（Spring）C. Y. Yang[2]

4. 长白山石杉 *H. luciduca* var. *asiatica* Ching[2]

5. 石杉 *Huperzia selago*（L.）Bernh.（= *Lycododium selago* L.）的全草[3]

6. 蛇足石杉 *H. serrata*（Thunb.）Trev.（= *Lycopodium serratum* Thunb.）的全草[4]

7. 中间石杉 *H. serrata. f. intermedia* Nakia[2]

8. 四川石杉 *H. sutchueniana* Herter[2]

9. 石松 *Lycododium clavatum* L. 的全草[5]

10. 变异石松 *L. varium* R. Br. 的全草[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

在采用大鼠在体方式对石杉碱甲在大鼠小肠及各肠段的吸收动力学研究中，发现石杉碱甲在全肠道皆有良好的吸收性，且不同肠段的吸收速率几乎相同。在肠道各部位吸收量和循环时间呈现线性关系，为一级吸收动力学。吸收量随循环液中石杉碱甲浓度的增大而增加，吸收速率常数之间没有显著性差异。说明石杉碱甲在大鼠肠道的吸收为被动扩散机制[7]。给大鼠按 13.9 $MBq\cdot kg^{-1}$［比度为 122 $GBq\cdot(mmol\cdot L)^{-1}$］剂量灌胃［$^3H$］－石杉碱甲，其生物利用度为 96.9%[8]。在整体动物神经肌肉标本实验中，达到相同作用强度时，石杉碱甲的灌胃剂量约为静脉注射剂量的 1.2 倍[9]，亦说明灌胃石杉碱甲吸收性良好。

2. 分布[8]

给小鼠按 9.25 $MBq\cdot kg^{-1}$剂量静脉注射［^3H］－石杉碱甲，给药后 15min 以肾脏和肝脏分布量最高，其次是肺脏、脾脏、肾上腺和心脏，脂肪和脑内分布量最低；给药后 2h，除脑外其余各脏器内放射性量皆呈显著性降低；给药后 4h，各脏器放射性量比 2h 时下降不明显；给药后 12h，在各脏器内仍可测到放射性，直到给药后 24h 时才接近痕迹量。给受孕小鼠按 5.74 $MBq\cdot kg^{-1}$剂量静脉注射［^3H］－石杉碱甲，有少量［^3H］－石杉碱甲可以通过胎盘进入胎儿。采用平衡透析法测得石杉碱甲与小鼠血浆蛋白的结合率为（17 ± 4)%，结合率较低。在小鼠放射自显影实验中，［^3H］－石杉碱甲分布在各个脑区，在皮层额顶叶、纹状体、海马及伏隔核脑区分布较为集中[10]。

3. 代谢

大鼠肝脏微粒体 CYP1A2 是代谢石杉碱甲的主要微粒体酶，其次可能是 CYP3A1/2；而 CYP2C11 和 CYP2E1 对石杉碱甲可能没有作用[11]。给小鼠按 9.25 $MBq\cdot kg^{-1}$剂量静脉注射［^3H］石杉碱甲，在尿液中至少存在一种代谢产物[8]。

4. 排泄[8]

给小鼠按 9.25 $MBq\cdot kg^{-1}$剂量静脉注射［^3H］－石杉碱甲，给药后 24h 大部分放射性已从肾脏经尿液排出体外，排泄量为给予剂量的（73 ± 6)%，给药后 6 天从肾脏经尿液的排泄量为给予剂量的（85 ± 6)%。给药后 24h 内在粪便中的排泄量为给予剂量的（2.8 ±

1.2)%，给药后6天内在粪便中的排泄量为给予剂量的（5.4±1.2)%。结果提示石杉碱甲在小鼠主要从肾脏经尿液排出体外，排泄迅速。

5. 药代动力学

给大鼠按13.9 MBq·kg^{-1}剂量静脉注射或灌胃［^{3}H］石杉碱甲，血药浓度-时间曲线经拟合符合开放二室模型，主要药代动力学参数[8]为：

静脉注射：α = （0.107±0.016）min^{-1}，β = （0.006±0.003）min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （6.6±1.1）min，$t_{1/2\beta}$ = （149±96）min，K_{12} = （0.047±0.02）min^{-1}，K_{22} = （0.05±0.04）min^{-1}，K_{10} = （0.014±0.006）min^{-1}，V_c = （1.6±0.9）L·kg^{-1}，V_d = （3.6±1.0）L·kg^{-1}，CL_p = (0.020±0.006) L·kg^{-1}·min^{-1}，AUC = （2.6±0.9）×10^{-7} dpm·min^{-1}·mL^{-1}。

灌胃给药：α = （0.08±0.04）min^{-1}，β = （0.004±0.001）min^{-1}，K_a = （0.16±0.007）min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （10±6）min，$t_{1/2\beta}$ = （203±53）min，$t_{1/2}K_a$ = （5.1±3）min，K_{12} = （0.05±0.03）min^{-1}，K_{22} = （0.024±0.004）min^{-1}，K_{10} = （0.013±0.006）min^{-1}，V_c = （2.4±0.7）L·kg^{-1}，V_d = （7.8±2.3）L·kg^{-1}，CL_p = （0.028±0.014）L·kg^{-1}·min^{-1}，AUC = （1.8±0.8）×10^{-7} dpm·min^{-1}·mL^{-1}，t_{max} = （21±12）min，C_{max} = (98569±12153) dpm·mL^{-1}。

结果提示：给大鼠静脉注射石杉碱甲后$t_{1/2\alpha}$ = （6.6±1.1）min，给大鼠灌胃石杉碱甲后$t_{1/2\alpha}$ = （10±6）min，说明吸收进入中央室的石杉碱甲很快分布到周边室到达作用部位；给大鼠灌胃石杉碱甲后$t_{1/2}K_a$ = （5.1±3）min和t_{max} = （21±12）min，说明石杉碱甲在胃肠道吸收非常迅速，给药后21min即可达到血药浓度峰值，说明在临床应用上以口服给药同样可以达到起效快的作用。

按10μg·kg^{-1}剂量给beagle犬肌内注射石杉碱甲连续15天（每天一次），连续测定了前9天的血药浓度[12]，t_{max}为（48±24.5）h，平均C_{max}为（0.36±0.08）ng·mL^{-1}，平均血浆清除半衰期为（54.75±5.61）h，平均AUC为（92.56±4.54）ng·h^{-1}·mL^{-1}。

给6名健康志愿者口服0.99 mg的石杉碱甲（片剂），在体内的血药浓度-时间曲线符合一级吸收的一室模型，主要药代动力学参数[13]为：K_a = （0.061±0.017）min^{-1}，K_e = （0.0025±0.0006）min^{-1}，$t_{1/2}K_a$ = （13±5）min，$t_{1/2}K_e$ = （288±63）min，t_{max} = （80±9）min，C_{max} = （8.4±0.9）μg·L^{-1}，t_{lag} = （25.4±1.8）min，V_d/F = （0.108±0.008）L·kg^{-1}，AUC = （4.1±1.2）mg·min^{-1}·L^{-1}。结果提示人口服石杉碱甲，其在体内吸收迅速，属于中等速率消除类药物。

石杉碱甲的半衰期比他克林或毒扁豆碱至少长4～17倍[14]。

6. 毒性[8,15]

急性毒性试验中，石杉碱甲在小鼠LD_{50}的：灌胃为4.6mg·kg^{-1}、皮下注射为3.0mg·kg^{-1}、腹腔注射为1.8mg·kg^{-1}（或7.4 μmol·kg^{-1}）和静脉注射为0.63mg·kg^{-1}。大鼠腹腔注射的LD_{50}为10.2 μmol·kg^{-1}。中毒剂量时出现流涎、流泪、全身肌纤维颤搐、呼吸抑制、窒息死亡。死亡前有持续抽搐。与其他的胆碱酯酶抑制剂相比较，石杉碱甲产生流涎副作用很弱。

在大鼠实验中，石杉碱甲产生的外周胆碱能不良反应比安理申和他克林弱。按0.48mg剂量给灌胃，未见肌纤维颤搐或其他的外周胆碱能不良反应。阿托品可明显拮抗

石杉碱甲产生的毒性反应。亚急性毒性试验中连续给药 180 天，在大鼠或狗的肝、肾、心、肺及脑等脏器皆未观察到明显的组织病理学改变。致突变及致畸试验结果表明，石杉碱甲为阴性。

【生物活性】

石杉碱甲是一种特异的、强力的乙酰胆碱酯酶（AChE）抑制剂[16]，对小鼠 AChE 的 ED_{50}为 0.32μmol/kg；大鼠 AChE 的 ED_{50}为 0.14μmol·kg^{-1}，LD_{50}/ED_{50}为 72.9[8]。对牛和人 AChE 的 IC_{50}分别为（74.0 ± 5.5）nM 和（260 ± 18）nM，对人丁酰胆碱酯酶（BChE）的 IC_{50} > 10000 nM；牛 AChE 的 IC_{50}/人 AChE 的 IC_{50}为 0.28，人 BChE 的 IC_{50}/人 AChE 的 IC_{50} > 38[17]。对马 BChE 抑制作用的 $K_i = 24\mu M$，对 FBS AChE 抑制作用的 $K_i = 0.024\mu M$[18]。在体外对大鼠脑皮层 AChE 活力抑制作用实验中，石杉碱甲对其的抑制作用强于他克林、加兰他敏和艾斯能，但比安理申稍弱[19,20]；对血清 BChE 产生抑制作用所需浓度远大于安理申、他克林、艾斯能和加兰他敏。提示石杉碱甲是 AChE 特异性抑制剂。此外，石杉碱甲对大鼠、牛及人红细胞膜 AChE 的作用强度类似于对大鼠皮层的作用强度，但对人血清 BChE 的抑制作用较弱。在大鼠体内实验中，石杉碱甲对皮层、海马、中隔、延髓、小脑和下丘脑的 AChE 活力皆有明显地抑制作用，且呈明显的剂量依赖关系[10,21,22]；它能明显升高大鼠全脑乙酰胆碱水平，全脑乙酰胆碱水平与对照组相比的增长率呈线性增加；对乙酰胆碱的升高比对乙酰胆碱酯酶的抑制出现时间稍晚[22]；对提高大鼠大脑皮层乙酰胆碱持续时间比安理申和艾斯能更长，乙酰胆碱水平的升高在给药后至少能持续 6h。给大鼠腹腔注射或灌胃石杉碱甲，其对 AChE 的抑制作用类似；腹腔注射他克林或安理申则对脑 AChE 和血清 BChE 产生的抑制作用强于灌胃的效果；侧脑室内注射石杉碱甲对脑内乙酰胆碱酯酶活力呈明显抑制作用，但其强度稍弱于安理申，比他克林强[21]。按 0.36mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃石杉碱甲后 30min 和 60min，全脑 AChE 达到最大抑制作用，且可持续达 360min；给药后 360min，对血清 BChE 的抑制作用已消失，但安理申和他克林对血清 BChE 分别仍有 20%和 46%的抑制[15]。按 0.1 和 0.3mg·kg^{-1}腹腔注射石杉碱甲，大脑皮层乙酰胆碱水平分别升高 54%和 129%[23]。提示石杉碱甲口服生物利用度更好，更易透过血脑屏障。多次给药或单次给药对 AChE 的抑制作用没有显著性差异，提示石杉碱甲在重复给药时不会产生耐受性[24]。大鼠红细胞膜 AChE 的抑制作用实验证明石杉碱甲属于混合竞争型抑制剂，且是一种可逆 AChE 抑制剂[19,20]。石杉碱甲对不同脑区内 AChE - G_1 和 - G_4 亚型的抑制作用与他克林、安理申、毒扁豆碱及艾斯能有明显的区别[25]。石杉碱甲和安理申对脑皮层 AChE - G_4 亚型的抑制作用最强，安理申和他克林对 AChE - G_1 的作用最强；石杉碱甲和毒扁豆碱对海马 AChE - G_4 亚型的抑制作用最强，安理申和他克林对 AChE - G_1 作用最强。在纹状体中，石杉碱甲和安理申对 AChE - G_4 亚型的抑制作用最强，安理申对 AChE - G_1 作用最强。石杉碱甲对 AChE - G_4 亚型 AChE 的专一性抑制作用更有利于老年痴呆症的治疗。石杉碱甲对大鼠额叶皮层和全脑的乙酰胆碱水平和 AChE 活力的作用呈反向关系；它对脑内胆碱水平及胆碱乙酰转移酶活性皆无作用，提示石杉碱甲升高脑内乙酰胆碱水平的作用不是通过增强乙酰胆碱的合成所介导；在 1 ~ 100 μM 浓度石杉碱甲对电刺激诱发大鼠离体皮层脑片的［^3H］ - 乙酰胆碱释放没有影响。全身或微透析局部给予石杉碱甲，皆能显著升高脑内去甲肾上腺素和多巴胺水平[23]；乙酰胆碱水平的升高分别是去甲

肾上腺素水平和多巴胺水平升高的 10 倍和 6 倍。提示石杉碱甲调控记忆增强作用有增强去甲肾上腺素和多巴胺释放的参与。

石杉碱甲在 1μM 浓度时能增加小鼠离体单侧膈神经肌纤维波幅、峰值时间及肌纤维微终板电位的半衰期[26]，对肌纤维的静息膜电位没有影响，提示石杉碱甲的作用可能不是通过突触后的机制介导，亦不是突触前机制[27]。同时发现石杉碱甲不增加终板电位的平均量子量和微终板电位的频率，提示可排除突触前作用的可能性。石杉碱甲促进神经肌肉接头处乙酰胆碱的传递可能是通过抑制 AChE 的作用介导[28]。

石杉碱甲能加强肌肉收缩强度，激活清醒兔[8]。

静脉注射石杉碱甲能激活清醒家兔的脑电图，具有胆碱能特征[29,30]。连续腹腔注射对胆碱高亲和力转运的抑制作用，可能与其对胆碱酯酶抑制后高亲和胆碱转运对乙酰胆碱增加反应的调控有关，而不是直接作用于转运体[24]。石杉碱甲对胆碱受体几乎没有直接作用[22,31]。低剂量石杉碱甲对中枢烟碱样受体具有较强的作用，可能有益于对老年痴呆的治疗。

石杉碱甲能够对抗多种毒剂诱发的神经细胞毒性作用，如 β－淀粉样肽（β－amyloid，Aβ－）、H_2O_2、去血清、缺血缺氧等诱发的氧化应激和细胞凋亡等。Aβ25－35 与大鼠 PC12 细胞或大鼠原代胚胎皮层细胞孵育 48h 后，神经细胞的存活率、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性皆明显降低，丙二醛水平明显升高。石杉碱甲对此有拮抗作用。使 Aβ 产生的毒性明显减弱，细胞存活率及抗氧化酶活力明显上升，丙二醛水平下降。石杉碱甲对抗 Aβ 产生的毒性与其能够提高抗氧化酶活力相关[32]。石杉碱甲还能明显改善老年大鼠由于衰老所致氧化应激[33]。在 PC12 细胞，石杉碱甲明显对抗 H_2O_2 所致细胞活力及抗氧化酶活性下降以及脂质过氧化产物增加等[34]。在大鼠胚胎皮层、海马及小脑神经细胞试验中，石杉碱甲在 100μM 浓度能减少 100μM 谷氨酸诱发的神经细胞死亡，但对细胞存活率没有影响；能减少谷氨酸诱导的钙离子流动，但不影响由高钾或钙激活剂 Bay－K－8644 所致细胞内游离钙通道的增加[35]，证明石杉碱甲对神经细胞的保护作用也可能有谷氨酸受体介导的参与。石杉碱甲能对抗多种介质诱导的神经细胞凋亡，其作用与上调 bcl－2 基因水平、下调 bax 和 p53 的表达[36]和抑制活性氧自由基水平上升及降低 Caspase－3[37]活性有关。在去血清诱发的皮层原代神经元凋亡研究的实验里，发现石杉碱甲的抗凋亡作用可能是通过抑制线粒体释放细胞色素 C、进一步抑制 Caspase－3 活性片段的形成、阻碍细胞凋亡[38]。石杉碱甲还能明显上调 PKC 水平，增加分泌型 APP 的表达，改善 Aβ 引起的学习、记忆障碍，提示石杉碱甲的神经细胞保护作用也可能通过激活 PKC、调节 α－分泌酶途径、增加分泌型 APP 水平。石杉碱甲在 0.01～0.5mg·kg^{-1}剂量能显著增强学习、记忆功能，而且不仅对成年、老年啮齿类动物及老年猴有促智作用，对东莨菪碱、电击、环己酰亚胺、亚硝酸钠或二氧化碳诱发的认知障碍的啮齿类动物、猴子及脑内注射胆碱能选择性毒剂 AF64A 诱发的记忆障碍大鼠亦皆有改善作用[20,39～41]。石杉碱甲对学习、记忆的改善作用呈典型的钟形量效关系，过大剂量损害记忆功能。与毒扁豆碱、加兰他敏及他克林比较，口服石杉碱甲对记忆保持过程的作用持续时间更长[42]。按 10μg·kg^{-1}剂量给老年猴单次注射石杉碱甲，其记忆改善作用时间维持长达 24h 之久[43]，口服石杉碱甲的改善记忆功能作用比他克林及安理申更强。实验亦证明石杉碱甲可增加大海马锥体神经元在 θ 频率（膜电位振荡前后 4～10Hz）范围内的功率分量，并易化长时程增强（LTP）的诱发，这可

能是其增强学习记忆功能的细胞电生理机制之一[44]。在精神分裂症动物模型伴有学习记忆能力下降，石杉碱甲能改善精神分裂症动物模型的学习记忆能力，主要是通过抑制乙酰胆碱酯酶的活性和直接或间接地清除自由基来达到的[45]。在跳台试验中，与假手术组比较，模型（血管性痴呆）组小鼠学习阶段和记忆阶段反应时间皆延长，错误次数增加。与模型组比较，石杉碱甲组小鼠学习阶段和记忆阶段反应时间均缩短，错误次数减少。在水迷宫试验中，与假手术组比较，模型组小鼠学习阶段和记忆阶段游全程时间皆延长，错误次数增加。与模型组比较，石杉碱甲组小鼠学习阶段和记忆阶段游全程时间均缩短，错误次数减少。与假手术组比较，模型组小鼠额叶皮层和海马组织 cAMP 水平降低，石杉碱甲组小鼠额叶皮层和海马组织 cAMP 水平升高。即石杉碱甲能升高血管性痴呆脑组织 cAMP 水平[46]。同时亦发现石杉碱甲能有效提高 D－半乳糖致衰老小鼠的学习记忆能力，在一定范围内显示出量效关系[47]；其改善血管性痴呆小鼠学习、记忆成绩与其恢复海马低水平的 *N*－甲基－D－天门冬氨酸受体 mRNA 有关[48]。许多的研究结果表明石杉碱甲的改善认知功能作用不仅通过抑制脑内 AChE、提高脑内胆碱能功能，而且 GABA 能、单胺能系统以及它的神经细胞保护作用等的多环节皆可能参与。

人体试验表明，石杉碱甲还能降低外周血血小板膜 Fas、Apo2.7 和 bcl－2 阳性表达率，确能有效的提高阿尔茨海默病记忆、认知能力，并能有效的提高生活自理能力[49]；对遗忘型轻度认知损伤患者外显和内隐记忆具有不同影响[50]。石杉碱甲治疗中老年记忆减退和各种类型痴呆的疗效已被国内大量的临床研究证实。多发梗死性痴呆或合并老年性痴呆病人 56 例，老年及初老期记忆障碍患者 104 例经随机、配对及双盲，石杉碱甲剂量分别为 50μg 和 30μg，经 4 周和 2 周治疗后记忆功能明显改善，仅极个别病人有轻度、短暂的头昏反应[51]。石杉碱甲对 50 例多发梗死性痴呆的临床治疗总有效率为 60%[52]。32 例多发性脑梗死患者经过石杉碱甲 0.15～0.45 mg 治疗 4 周，总有效率为 62.5%，治疗后记忆量表皆有明显提高；不良反应轻微，不需特殊处理，可自行消失[53]。用双盲法观察 66 例良性衰老遗忘症病人，用石杉碱甲 0.15 mg（bid），用药组的记忆量表和简易精神状态量表皆明显增加，治疗前和治疗末对比，差异显著[54]。轻、中度老年痴呆患者口服 0.15mg 石杉碱甲，亦有类似治疗效果[55]。100 例老年性记忆减退患者经双盲测试，石杉碱甲 30μg 肌内注射可使记忆功能明显改善，持续达 6h，且无明显不良反应，优于海特琴 600μg 肌内注射[56]。对 100 例老年和老年前期者记忆障碍患者亦有类似治疗效果[57]。36 例老年性痴呆患者临床上经石杉碱甲 0.3mg 治疗 8 周后，记忆量表、痴呆程度、精神状态、自理生活能力皆有不同程度的改善，显效率为 61.1%，总有效率为 88.9%，治疗中仅出现轻度外周胆碱能不良反应[58]。33 例临床确诊为老年痴呆的患者经石杉碱甲 0.15mg（bid）口服治疗 12、24 和 48 周，认知功能改善，有效率分别为 50.0%、63.6%和 66.7%，3 者间无显著性差异；服用石杉碱甲后仅 5 例出现药物不良反应，提示石杉碱甲对稳定患者的病情、改善患者的认知功能和行为障碍皆有良好的长期作用[59]。30 例老年血管性痴呆患者服用石杉碱甲片剂 100μg（b. i. d）8 周后，简易精神状态量分数明显升高，与对照组有显著性差异；日常生活功能量表能力评定的结果亦证实用石杉碱甲治疗后有明显改善。仅有 2 例病人出现轻度腹胀，未停药对症处理后好转[60]。64 例脑器质性疾病（其中老年血管性痴呆 41 例，老年性痴呆 23 例）经石杉碱甲治疗后老年性痴呆和老年血管性痴

呆两组的简易记忆量表和简易精神状态量得分皆较治疗前有明显改善[61]。对 34 对主诉记忆力不佳的中学生口服石杉碱甲 0.1mg（b. i. d）治疗 4 周，用双盲、配对的方法评价检测结果，服用石杉碱甲组学生“积累”、“再认知”、“联想”、“事实记忆”及“引用数字”因素的评分皆有明显提高，但没有提高“理解力”因素的评分[62]。20 名弱智学校学生口服石杉碱甲片剂 0.1mg（b. i. d）3 个月，并对有明显精神症状的学生辅以氟哌啶醇治疗，治疗期间如有锥体外系不良反应则加用安坦；治疗的同时进行特殊行为治疗。结果表明 85%的学生治疗后智商有不同程度提高，而治疗前后智商无显著性差异；但违纪、多动、攻击性及不注意、被动等因子治疗前后有特别显著性差异[63]。

石杉碱甲对包括老年性痴呆的其他多种神经退行性疾病的治疗具有广阔的、潜在开发前景。

【分析方法】

1. LC – MS/MS 法分析 beagle 犬血浆中石杉碱甲的浓度[12]

仪器：Agilent 1100 高效液相色谱仪，AB Sciex API 4000 质谱仪检测。

色谱条件：Nucleosil C_{18}色谱柱（50 × 4.6 mm I.D.，5μm），流动相为乙腈 – 甲醇 – 10mM 醋酸铵 = 35:40:25（v/v/v），流速为 0.40mL·min^{-1}，石杉碱乙为内标。

样品处理：从碱性血清中反复液 – 液萃取出加兰他敏。

系统适用性分析：无内源性物质干扰。血清中加兰他敏最低检测限量为 5ng·mL^{-1}。变异系数为 37.8%（n = 4）。检测浓度范围为 10 ~ 100 ng·mL^{-1}，SD 变化在 18.9% ~ 2.5%（n = 32）之间。

ESI 电离源，阳离子模式，氮气为雾化气，喷雾电压为 5000V；帘和碰撞气为 5 个单位。高流速气最适参数：喷雾器 40、加热器 50、帘 10 个单位；离子源氮气流速为 0.40mL·min^{-1}。TurboIonSpray 温度为 500℃；去簇电压为 40V，碰撞能量为 35V，碰撞室出口电压为 10V。恒速灌输含石杉碱甲样品，速度为 10μL·min^{-1}；间歇时间 10 ms，滞留时间 200ms。

样品制备：用甲醇将石杉碱甲和石杉碱乙配制成 100μg·mL^{-1}浓度作为储备液。将石杉碱甲储备液在 0.25 ~ 20 ng·mL^{-1}浓度范围内用甲醇稀释成 6 个浓度梯度，内含内标物质石杉碱乙 100 ng·mL^{-1}。

取 500μL 犬血浆放入玻璃试管中，加入 100μL 内标溶液、100μL 甲醇或对照品石杉碱甲溶液和 1 M NaOH 溶液 100μL，混合，用正己烷 – 二氯甲烷 – 异丙醇（300:150:15，v/v/v）4mL 提取，旋涡混合 15min，在 3000 g 离心 5min，将有机溶剂层转移到另一玻璃试管中，40℃氮气流下吹干，残渣用 100μL 流动相溶解，旋涡混合后进行 LC – MS/MS 分析。

系统适用性试验：石杉碱甲在 beagle 犬血浆中测定的线性浓度范围为 0.05 ~ 20ng·mL^{-1}，日内和日间 RSD 小于 5.3%，在血浆中的检测限为 0.01 ng·mL^{-1}，

2. 高效液相色谱法测定石杉碱甲微球在大鼠体内的血药浓度及药物残留量[64]

仪器：日本岛津 LC – 10AT VP 型泵，SPD – 10A VP 型紫外检测器，N2000 色谱数据工作站。

色谱条件：Kromasil – C_{18}色谱柱（250mm × 4.6 mm I.D.，5μm），流动相为乙腈 – 0.2%三乙胺水溶液（用冰醋酸调 pH 至 6.4）= 20:100（v/v），流速为 1.0mL·min^{-1}，检测波长为 310nm，进样量为 20μL。*N* – 甲基石杉碱甲（甲溶液）为内标。注射部位石杉碱甲残留测定的色谱条件，流动相为乙腈 – 0.2%三乙胺水溶液（用冰醋酸调 pH 至 6.4）25:75，其余同前。

血浆样品的处理：取大鼠血浆 1.0mL 置于 10mL 离心试管中，依次加入内标溶液 50μL（0.4mg·L^{-1}），碳酸氢钠缓冲液（pH 10.83）100μL，涡旋 30s，加入三氯甲烷 5mL，涡旋 2min，在 4000rpm 离心 15min。将上层有机相转移至另一离心管中，在 40℃水浴上氮气吹干，残渣用 50μL 流动相溶解，离心后进样。

肌肉组织样品的处理：取注射部位肌肉组织，制成水匀浆液后转移至 10mL 量瓶中，定容。取匀浆液 1.0mL 置于 10mL 离心试管中，依次加入 200μL 内标溶液（40.4 mg·L^{-1}），碳酸氢钠缓冲液 100μL，涡旋 30s；加入乙酸乙酯 3mL，涡旋 2min，在 4000 rpm 离心 15min。合并两次乙酸乙酯提取液，在 40℃水浴上氮气吹干。残渣用乙腈 1mL 溶解，再加入 3mL 水涡旋混合，进样分析。

工作曲线的绘制：取石杉碱甲贮备液（100 mg·L^{-1}）适量，用甲醇配制石杉碱甲系列标准溶液。取空白血浆 1.0mL，加入石杉碱甲的系列标准溶液 100μL，配成相当于 2.5、5、12.5、25、50、125、250、500μg·L^{-1}的血浆样品，按上述方法操作，建立血浆样品工作曲线，回归方程为回归方程为：$y = 0.0111x + 0.0004$（$r = 0.9997$）。取空白肌肉匀浆液（1∶4）1.0mL，加入石杉碱甲的系列标准溶液 100μL，配成系列浓度的肌肉匀浆液样品，按上述方法操作，建立肌肉匀浆液样品工作曲线，回归方程为回归方程为：$y = 0.0609x - 0.0091$（$r = 0.9982$）。

系统适用性试验：石杉碱甲在大鼠血浆中的线性范围为 2.5 ~ 500μg·L^{-1}，最低定量浓度为 2.5μg·L^{-1}；肌肉匀浆液中的线性范围为 1.008 ~ 201.6 mg·L^{-1}，最低定量浓度为 1.008mg·L^{-1}。两种方法的相对回收率皆在 85% ~ 115%范围内，*RSD* 小于 12%。

【化学结构谱学数据】

石杉碱甲：mp 230℃；$[\alpha]_D^{24.5}$ - 150.4°（*c* 0.498，MeOH）；UVλ_{max}^{EtOH}（log ε）nm：231（4.01），313（3.89）（α - 吡啶酮特征吸收）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3180，1650，1615，1550[16,65]。EI - MS *m/z*：242 $[M]^+$，CI - MS *m/z*：243 $[M + H]^+$[6]。^{1}H - NMR（100 MHz，$CDCl_3$）δ：6.38（1H，d，$J_{2,3} = 9.0$ Hz，H - 2），7.84（1H，d，$J_{2,3} = 9.0$ Hz，H - 3），2.76（2H，ABX 的 AB 部分，$J_{6\alpha,6\beta} = 16.0$ Hz，$J_{6\alpha,7} = 3.0$ Hz，$J_{6\beta,7} = 0$Hz，H - 6），3.56（1H，m，H - 7），5.38（1H，d，$J_{7,8} = 5.0$ Hz，H - 8），1.62（3H，d，$J_{10,11} = 7.0$ Hz，H_3 - 10），5.46（1H，q，$J_{10,11} = 7.0$ Hz，H - 11），2.12（2H，s，H_2 - 14），1.45（3H，s，H_3 - 16），13.20（1H，br s，*N* - H）；^{13}C - NMR（22.63 MHz，$CDCl_3$）δ：165.5 s（C - 1），117.0 d（C - 2），140.3 d（C - 3），123.0 s（C - 4），142.6s（C - 5），35.2 t（C - 6），33.0 d（C - 7），124.4d（C - 8），12.3 q（C - 10），111.2 d（C - 11），143.3 s（C - 12），54.4 s（C - 13），49.3 t（C - 14），134.1 s（C - 15），22.6 q（C - 16）[16,65]。

参　考　文　献

1. 裴刚，何桂霞，周朴华，等. 不同产地皱边石杉中石杉碱甲的含量研究. 中成药，2003，25（11）：891 ~ 893
2. 杨明，姚志伟，赵毅民，等. HPLC 法测定石杉科植物中石杉碱甲的含量. 军事医学科学院刊，2000，24（2）：123 ~ 125
3. Staerk D，Larsen J，Larsen LA，*et al*. Selagoline，a new alkaloid from *Huperzia selago*. *Nat*. *Prod*. *Res*.，

2004，18（3）：197～203
4. 查圣华，李秀男，孙海虹，等．从蛇足石杉中超声提取石杉碱甲和石杉碱乙．天然产物研究与开发，2005，17（1）：7～10
5. Felgenhauer N，Zilker T，Worek F，*et al*．Intoxication with huperzine A，a potent anticholinesterase found in the fir club moss．*J．Toxicol．Clin．Toxicol*．，2000，38（7）：803～808
6. Ainge GD，Lorimer SD．Insecticidal Activity of huperzine A from the New Zealand Clubmoss，*Lycopodium varium*．*J．Agric．Food Chem*．，2002，50（3）：491～494
7. 白敏，丁平田，谢俊霞，等．石杉碱甲大鼠在体肠吸收动力学研究．中南药学，2005，3（4）：211～213
8. 王月娥，冯洁，陆维华，等．［^{3}H］石杉碱甲在大鼠及小鼠的药物动力学．中国药理学报，1988，9（3）：193～196
9. 严孝方，陆维华，楼伟建，等．石杉碱甲和乙对骨骼肌及脑电的作用．中国药理学报，1987，8（2）：117～123
10. Tang XC，Kindel GH，Kozikowski AP，*et al*．Comparison of the effects of natural and synthetic huperzine A on rat brain cholinergic function *in vitro* and *in vivo*．*J．Enthnopharmacol*，1994，44（3）：147～155
11. Ma XC，Wang HX，Xin JN，*et al*．Identification of cytochrome P450 1A2 as enzyme involved in the microsomal metabolism of Huperzine A．*Eur．J．Pharmacol*．，2003，461：89～92
12. Wang YW，Chu DF，Gu JK，*et al*．Liquid chromatographic－tandem mass spectrometric method for the quantitation of huperzine A in dog plasma．*J．Chromatogr．B*，2004，803：375～378
13. Qian BC，Wang M，Zhou ZF，*et al*．Pharmacokinetics of table huperzine A in six volunteers．*Acta Pharmacol．Sin*．，1995，16（5）：396～398
14. Hartvig P，Wiklund L，Aquilonius SM，*et al*．Clinical pharmacokinetics of centrally acting cholinesterase inhibitors．In：Becker R，Giacobini E，eds．*Cholinergic Basis for Alzheimer Therapy*．Boston：Birkh Yuser，1991：68
15. Wang H，Tang XC．Anticholinesterase effects of huperzine A，E2020，and tacrine in rats．*Acta Pharmacol．Sin*．，1998，19（1）：27～30
16. Liu JS，Zhu YL，Yu CM，*et al*．The structures of huperzine A and B，two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity．*Can．J．Chem*．，1986，64：837～883
17. Camps P，Gomez E，Munoz－Torrero D，*et al*．Synthesis，in Vitro Pharmacology，and Molecular Modeling of *syn*－Huprines as Acetylcholinesterase Inhibitors．*J．Med．Chem*．，2001，44（26）：4733～4736
18. Kozikowski AP，Campiani G，Sun LQ，*et al*．Identification of a more potent analogue of the naturally occurring alkaloid a huperzine A．Predictive molecular modeling of its interaction with AChE．*J．Am．Chem．Soc*．，1996，118（46）：11357～11362
19. 王月娥，岳冬贤，唐希灿．石杉碱甲的抗胆碱酯酶作用．中国药理学报，1986，7（2）：110～113
20. Cheng DH，Ren H，Tang XC．Huperzine A，a novel promising acetylcholinesterase inhibitor．*Neuro．Report*．，1996，8（1）：97～101
21. Cheng DH，Tang XC．Comparative studies of huperzine A，E2020，and tacrine on behavior and cholinesterase activities．*Pharmacol．Biochem．Behav*．，1998，60（2）：377～386
22. Tang XC，de Sarno P，Sugaya K，*et al*．Effect of huperzine A，a new cholinesterase inhibitor，on the central cholinergic system of the rat．*J．Neurosci．Res*．，1989，24（2）：276～285
23. Zhu XD，Giacobini E．Second generation cholinesterase inhibitors：effect of（L）－huperzine A on cortical biogenic amines．*J．Neurosci．Res*．，1995，41（6）：828～835
24. Laganiere S，Coray J，Tang XC，*et al*．Acute and chronic studies with the anticholinesterase huperzine A：effect

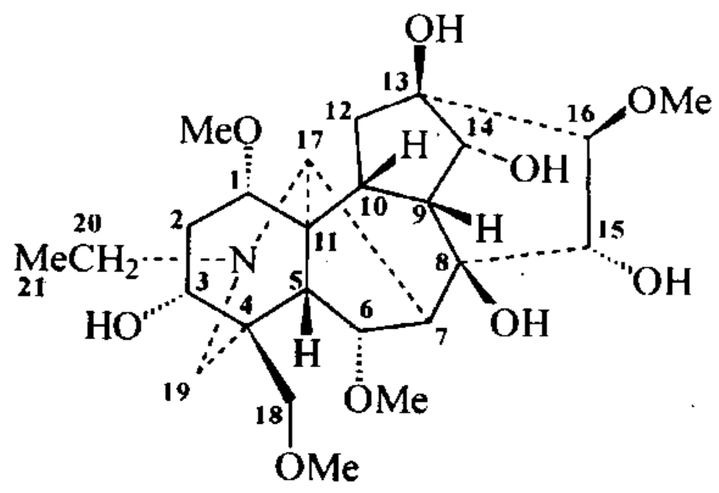
on central nervous system cholinergic parameters. *Neuropharmacology*, 1991, 30 (7): 763 ~ 766

25. Zhao Q, Tang XC. Effects of huperzine A on acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 455 (2 ~ 3): 101 ~ 107
26. Lin JH, Hu GY, Tang XC. Facilitatory effect of huperzine A on mouse neuromuscular transmission in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.*, 1996, 17 (4): 299 ~ 301
27. 张根葆，汪萌芽，郑建全，等. 石杉碱甲促进蟾蜍椎旁神经节的胆碱能传递. 中国药理学报，1994，15 (2)：161 ~ 164
28. Lin JH, Hu GY, Tang XC. Comparison between huperzine A, tacrine, and E2020 on cholinergic transmission at mouse neuromuscular junction *in vitro*. *Acta Pharmacol. Sin.*, 1997, 18 (1): 6 ~ 10
29. 管林初，陈双双，唐希灿，等. 石杉碱甲对动物行为和脑皮层电图的影响. 心理学报，1991，23 (4)：404 ~ 411
30. 管林初，陈双双，唐希灿，等. 石杉碱甲对兔脑电图及其功率谱的影响. 中国药理学报，1989，10 (6)：496 ~ 500
31. de Sarno P, Pomponi M, Giacobini E, *et al*. The effect of heptyl – physostigmine, a new cholinesterase inhibitor, on the central cholinergic system of the rat. *Neurochem. Res.*, 1989, 14 (10): 971 ~ 977
32. Xiao XQ, Wang R, Tang XC. Huperzine A and tacrine attenuateβ – amyloid peptide – induced oxidative injury. *J. Neurosci. Res.*, 2000, 61 (5): 564 ~ 569
33. Shang YZ, Ye JW, Tang XC. Improving effects of huperzine A on abnormal lipid peroxidation and superoxide dismutase in aged rats. *Acta Pharmacol. Sin.*, 1999, 20 (9): 824 ~ 828
34. Xiao XQ, Yang JW, Tang XC. Huperzine A protects rat pheochromocytoma cells against hydrogen peroxide – induced injury. Neurosci. Lett., 1999, 275 (2): 73 ~ 76
35. Ved HS, Koenig ML, Dave JR, *et al*. Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate. *Neuroreport.*, 1997, 8 (4): 963 ~ 968
36. Wang R, Xiao XQ, Tang XC. Huperzine A attenuates hydrogen peroxide – induced apoptosis by regulating expression of apoptosis – related genes in rat PC12 cells. *Neuroreport*, 2001, 12 (12): 2629 ~ 2634
37. Xiao XQ, Zhang HY, Tang XC. Huperzine A attenuates amyloid beta – peptide fragment 25 – 35 – induced apoptosis in rat cortical neurons via inhibiting reactive oxygen species formation and caspase – 3 activation. *J. Neurosci. Res.*, 2002, 67 (1): 30 ~ 36
38. Zhou J, Tang XC. Huperzine A attenuates apoptosis and mitochondria – dependent caspase – 3 in rat cortical neurons. *FEBS Lett.*, 2002, 526 (1 ~ 3): 21 ~ 25
39. Wang T, Tang XC. Reversal of scopolamine – induced deficits in radial maze performance by (–) – huperzine A: comparison with E2020 and tacrine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 349 (2 ~ 3): 137 ~ 142
40. Xiong ZQ, Cheng DH, Tang XC. Effects of huperzine A on nucleus basalis magnocellularis lesion – induced spatial working memory deficit. *Acta Pharmacol. Sin.*, 1998, 19 (2): 128 ~ 132
41. Xiong ZQ, Han YF, Tang XC. Huperzine A ameliorates the spatial working memory impairments induced by AF64A. *Neuroreport.*, 1995, 6 (16): 2221 ~ 2224
42. Tang XC, Xiong ZQ, Qian BC, *et al*. Cognitive improvement by oral huperzine A: a novel acetylcholinesterase inhibitor. In: Giacobini E, Becker R, *eds*. *Alzheimer Therapy: Therapeutic Strategies*, Boston: BirkhÝuser, 1994: 113
43. Ye JW, Cai JX, Tang XC, *et al*. Improving effects of huperzine A on spatial working memory in aged monkeys and young adult monkeys with experimental cognitive impairment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288 (2): 814 ~ 819

44. 吴小未，汪萌芽. 石杉碱甲对大鼠海马脑片 CA1 神经元 θ 节律及长时程增强的影响. 中国临床药理学与治疗学，2005，10（5）：494～498
45. 高永利，袁亚文，刘小彩. 石杉碱甲片对精神分裂症动物模型大鼠的记忆力和抗氧化酶的影响. 中国神经精神疾病杂志，2005，31（2）：136～138
46. 吕佩源，王伟斌，尹昱，等. 石杉碱甲对血管性痴呆小鼠额叶皮层和海马 cAMP 水平的影响. 中华神经科杂志，2005，38（5）：325～327
47. 邱培勇，陈正跃，王永学，等. 石杉碱甲对 *D*－半乳糖致衰老小鼠学习记忆行为的影响. 中国临床康复，2005，9（4）：247～249
48. 尹昱，宋春风，王伟斌，等. 血管性痴呆小鼠海马 NMDA 受体 mRNA 表达特征及石杉碱甲的影响. 神经疾病与精神卫生，2004，4（6）：417～419
49. 薛慎伍，丁建民，钟萍，等. 石杉碱甲对阿尔茨海默病患者血小板膜 Fas、Apo2. 7 和 bcl－2 水平与认知功能的影响. 中国临床康复，2005，9（9）：188～189
50. 王炜，王鲁宁，周波，等. 石杉碱甲对轻度认知损伤患者记忆功能的影响. 中国临床康复，2005，9（8）：23～25
51. 张锐武，唐希灿，韩燕艺，等. 石杉碱甲治疗老年期记忆障碍的药物评价. 中国药理学报，1991，12（3）：250～252
52. 常建军. 石杉碱甲与吡硫醇治疗多梗死性痴呆的比较. 中国新药与临床杂志，1997，16（6）：333～334
53. 孙传英，陈秀英. 石杉碱甲治疗多发性脑梗塞患者记忆障碍的自身对照研究. 河南医药信息，1998，6（12）：31～32
54. 李淑兰. 石杉碱甲胶囊与片剂治疗良性衰老性遗忘症的双盲对照研究. 中国新药与临床杂志，2000，19（1）：33～34
55. 陈美娟，高之旭，邓红玉，等. 石杉碱甲胶囊和片剂治疗阿尔采末病的多中心双盲研究. 中国新药与临床杂志，2000，19（1）：10
56. 张慈禄. 石杉碱甲治疗老年性记忆功能减退. 新药与临床，1986，5（5）：260～262
57. 马永兴，俞正炎，竺越，等. 石杉碱甲改善老年及老年前期者记忆障碍的观察. 中华老年医学杂志，1992，11（5）：281～283
58. 王丽娟，季夕祥，翁启声，等. 石杉碱甲治疗老年性痴呆 36 例疗效观察. 南通医学院学报，1998，18（4）：486，488
59. 蒋亚斌，黄舜韶，黄立安. 石杉碱甲对阿尔茨海默病患者认知功能和行为障碍的改善作用. 中国综合临床，2002，18（9）：802～803
60. 李哈妮，闵群英. 石杉碱甲改善血管性痴呆病人认知功能 30 例疗效报告. 现代康复，2001，5（4）：59
61. 叶勤，吴瑞枝，苏宝珍，等. 石杉碱甲治疗脑器质性疾病的记忆和认知功能的疗效观察. 四川精神卫生，2001，14（2）：75～76
62. Sun QQ，Xu SS，Pan JL，*et al*. Efficacy of huperzine A capsules on memory and learning performance in 34 pairs of matched junior middle school students. *Acta Pharmacol. Sin.*，1999，20（7）：601～603
63. 林力，陈榕，陈学水，等. 精神发育迟滞的综合治疗研究. 海峡药学，1999，11（2 增刊）：31～32
64. 符旭东，平其能，高永良. 高效液相色谱法测定石杉碱甲微球在大鼠体内的血药浓度及药物残留量. 中国医院药学杂志，2004，24（8）：465～467
65. Zhou BN，Zhu DY，Huang MF，*et al*. NMR assignments of huperzine A，serratinine and lucidioline. *Phytochemistry*，1993，34：1425～1428

乌 头 胺

【英文名】Aconine
【异名】乌头原碱
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{25}H_{41}NO_9$，499
【来源】
准噶尔乌头 *Aconitum soongaricum* Stapf. 的根茎[1]
【ADME/T.】
本品毒性大大弱于乌头碱，但药效尚需深入研究。
【生物活性】
静脉注射刺乌头碱（150μg·kg^{-1}）能增加心脏迷走神经传入神经活性（16.2%），降低心脏交感神经传入神经活性（12.5%）。其衍生物 *N* - 去乙酰基刺乌头碱在同样剂量下，增加心脏迷走神经传入神经活性（40%），降低心脏交感神经传入神经活性（23.5%）。刺乌头碱和 *N* - 去乙酰基刺乌头碱也能够降低动脉血压和心率。刺乌头碱在 300μg·kg^{-1}剂量也产生同样的作用。而结构上类似的牛扁次碱（lycoctonine）和乌头胺尽管在 300μg·kg^{-1}剂量也无效[2]。
【化学结构谱学数据】
乌头胺：白色粉末，mp 132℃；$[\alpha]_D^{20}$ + 23°（H_2O）；^{13}C - NMR（50.0 MHz，$CDCl_3$）δ：84.1（C - 1），35.5（C - 2），71.9（C - 3），43.2（C - 4），49.0（C - 5），83.0（C - 6），51.3（C - 7），76.4（C - 8），50.1（C - 9），42.4（C - 10），50.5（C - 11），37.4（C - 12），78.8（C - 13），80.6（C - 14），78.5（C - 15），91.8（C - 16），60.8（C - 17），77.4（C - 18），48.3（C - 19），46.2（*N* - $\underline{C}H_2Me$），13.4（*N* - CH_2 $\underline{Me}$），55.7（C_1 - OMe），58.0（C_6 - OMe），61.9（C_{16} - OMe），59.1（C_{18} - OMe）[3]。

参 考 文 献

1. 丁立生，陈维新. 天然 C_{19} - 二萜生物碱的核磁共振谱（Ⅰ）. 1989，1（1）：6～32
2. Chiao H，Pelletier SW，Desai HK，*et al*. Effect of diterpenoid alkaloids on cardiac sympathetic efferent and vagal afferent nerve activity. *Eur. J. Pharmacol.*，1995，283（1 - 3）：103～106
3. Pelletier SW，Mody NV，Sawhney RS. ^{13}C Nuclear magnetic resonance spectra of some C_{19} - diterpenoid alkaloids

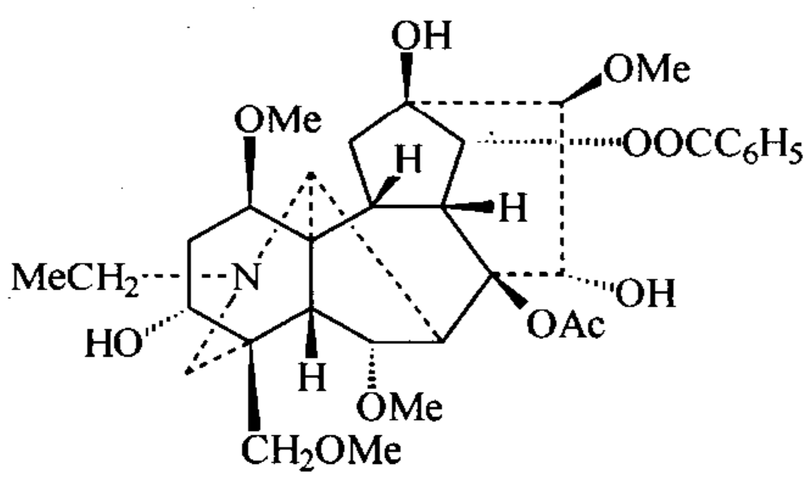
and their derivatives. *Can. J. Chem.*, 1979, 57: 1652 ~ 1655

乌 头 碱

【化学名】16 – Ethyl – 1, 16, 19 – trimethoxy – 4 – (methoxymethyl) – aconitane – 3, 8, 10, 11, 18 – pentol 8 – acetate 10 – benzoate, (1α, 3α, 6α, 14α, 15α, 16β) –

【英文名】Aconitine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{34}H_{47}NO_{11}$, 645

【来源】

1. 乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. (= *A. chinense* auct. non Paxt.) 的块根[1-8]

2. 短柄乌头 *A. brachypodum* Diels 的块根[1,8]

3. 短柄乌头 *A. brachypodum* Diels[8]

4. 黄花乌头 *A. coreanum* (Levl.) Raipaics 的块根[1,8]

5. 紫乌头 *A. episcopale* Levl.[8]

6. 蛇岛乌头 *A. fauriei*[9]

7. 露蕊乌头 *A. gymnandrum* Maxim.[10]

8. 北乌头 *A. kusnezoffii* Reichb.[8,11]

9. 保山乌头 *A. nagarum* Stapf[8]

10. 欧乌头 *A. napellus* L.[9]

11. 铁棒锤 *A. pendulum* Busch[8]

12. 显柱乌头 *A. stylosum* Stapf[8]

13. *Consolida scleroclada* (Boiss.) Schrod. 的地上部分[12]

【ADME/Tox.】

1. 肠内菌转化[13]

将乌头碱与人肠内菌丛中的脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 在厌氧条件下温孵培养，转化产物在薄层色谱板上有四个斑点。其中的两个鉴定为苯甲酰乌头胺 (benzoylaconine) 或称苯甲酰乌头原碱 (picraconitine) 和原形药物乌头碱。另外的转化产物是苯甲酰乌头胺的 C_8 位羟基与脂肪酸结合成酯的混合物。这些脂肪酸来源于所使用的细菌。用人肠内其他单菌株 (肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae* 和丁酸梭菌 *Clostridium butyricum*) 与乌头碱厌氧温孵培养也能产生苯甲酰乌头原碱脂肪酸酯。应用 LC – MS

和 GC－MS 方法分析结果证明，组成这些酯的脂肪酸与相应转化菌含有的脂肪酸相同或类似。在磷酸缓冲液中，如果将乌头碱与加热处理的转化菌或超生破碎的转化菌细胞沉淀物一起温孵培养，可得到苯甲酰乌头原碱脂肪酸酯。这一结果进一步证明这些脂肪酸来源于相应的细菌。源于脆弱拟杆菌的脂肪酸主要有反异（anteiso）－C15:0、n－C15:0 和 n－C16:0 脂肪酸；来源于肺炎克雷伯菌或肠道混合菌的脂肪酸主要有 n－C16:0 脂肪酸；来源于丁酸梭菌的脂肪酸主要有 C18:1、C18:0 和 C16:1、C16:0 脂肪酸。

应用合成的方法得到 8－*O*－油酸基苯甲酰乌头原碱（8－*O*－oleoylbenzoylaconine）和 8－*O*－软脂酸基苯甲酰乌头原碱（8－*O*－palmitoylbenzoylaconine），这些合成产物与乌头碱的人肠内细菌转化产物完全相同。进一步证实了上述结论。乌头碱的转化机制如下（图 5－28）：

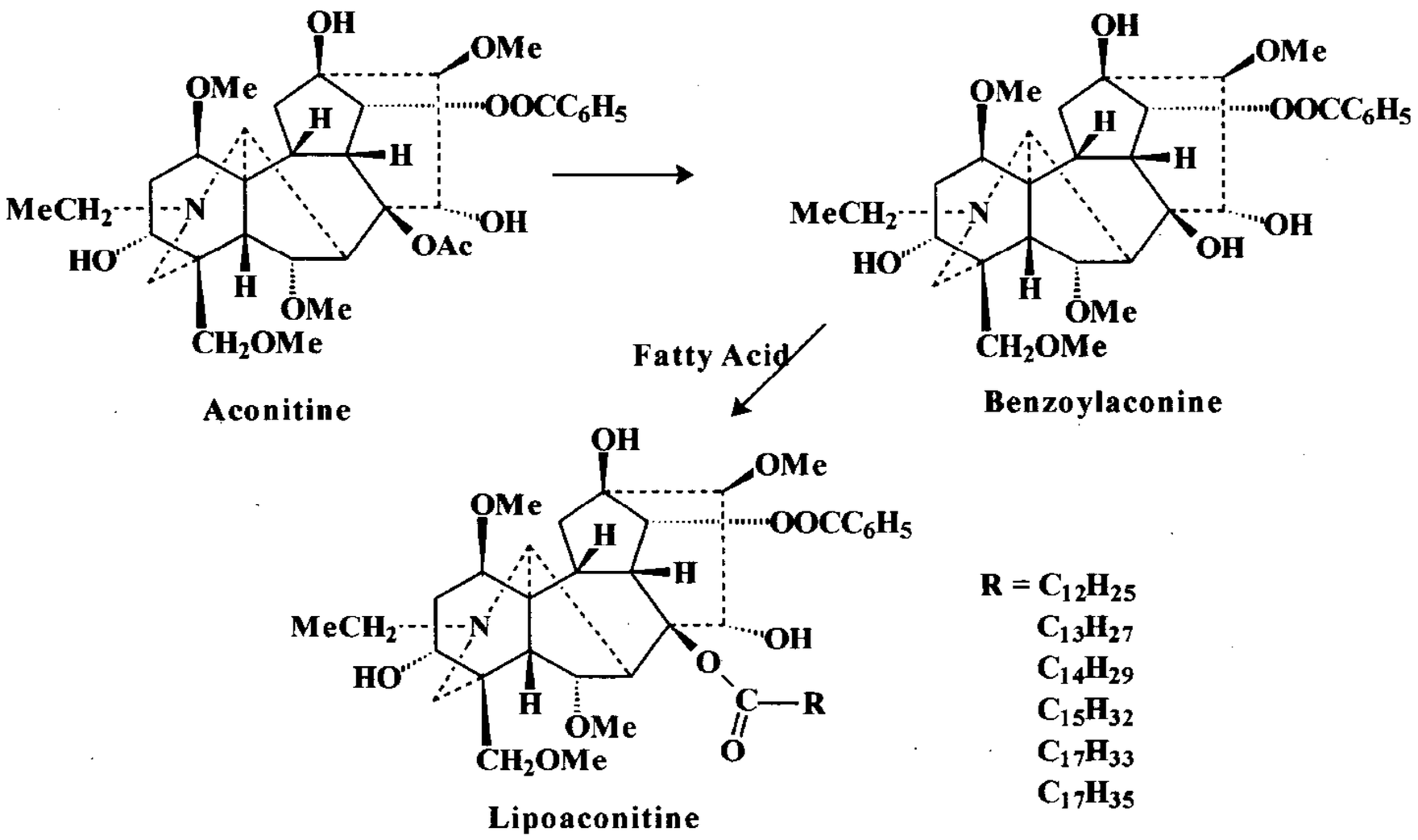


图 5－28　乌头碱的人肠内细菌转化机制

某些药物与体内脂肪酸结合成酯更易于进入心肌发挥作用。这可能是乌头碱强心作用的基础。

2．吸收[14]

用大鼠消化道分段结扎实验证明，食道内、胃内分别给予一定浓度的乌头碱无水乙醇溶液后，与不结扎消化道给予乌头碱无水乙醇溶液出现的病理心电图相同。说明乌头碱可在食道和胃内吸收。口服给予大鼠乌头碱，乌头碱在食道内的吸收强于胃内吸收，食道和胃内吸收一定量的乌头碱会引起中毒反应或死亡。

3．代谢[15]

口服给予家兔乌头碱，收集给药后尿液，用液相色谱－质谱联用技术分析，从尿液中鉴定出原形药物乌头碱和四种代谢产物：16－*O*－去甲基乌头碱（16－*O*－demethylaconitine）、苯甲酰乌头胺（benzoylaconine）、16－*O*－去甲基苯甲酰乌头胺（16－*O*－

demethylbenzoylaconine）和乌头原碱（aconine）。从代谢产物结构特征上的分析得知这四种代谢产物中，苯甲酰乌头胺和乌头原碱为水解代谢产物，16 – *O* – 去甲基乌头碱和 16 – *O* – 去甲基苯甲酰乌头胺为氧化去甲基代谢产物。尿液中四种代谢产物的相对产率依次为 16 – *O* – 去甲基乌头碱 > 乌头原碱 > 苯甲酰乌头胺 > 16 – *O* – 去甲基苯甲酰乌头胺。从尿液中这些化合物来看，乌头碱虽然可被家兔体内代谢，但并不完全。乌头碱的体内代谢过程，可能是体内对有毒物质乌头碱解毒的处置过程。根据乌头碱的家兔体内代谢产物的结构，推断其代谢机制可能如图 5 – 29 所示。

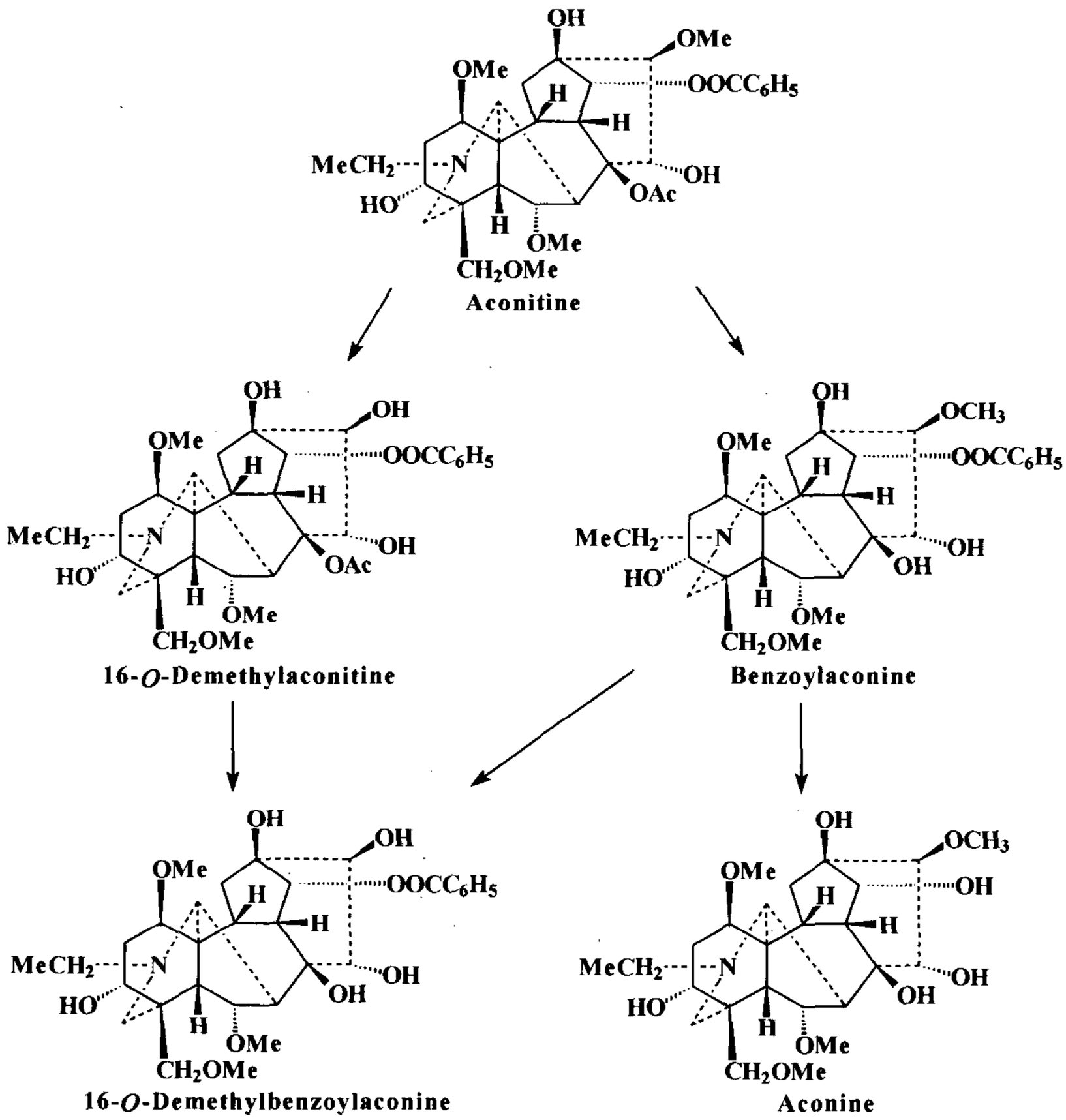


图 5 – 29 乌头碱的家兔体内代谢机制

4. 药代动力学

乌头碱在人体内代谢分解速度快，药代动力学半衰期仅 2min[16]。

按 0.02mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射乌头碱，血药浓度 – 时间曲线符合二室模型[17]，主要药代动力学参数为：A = （56 ± 12）ng·mL^{-1}，α = （0.049 ± 0.007）min^{-1}，B = （3.4 ± 0.9）ng·mL^{-1}，β = （0.004 ± 0.001）min^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （16 ± 2）min，$t_{1/2\beta}$ = （246 ± 91.3）min，V_c = （0.41 ± 0.09）L·kg^{-1}，V_{dss} = （1.7 ± 0.4）L·kg^{-1}，CL_{tot} = （10 ± 2）mL·min^{-1}·

kg^{-1}，AUC_{0-4800} = （2055 ± 294.3）$ng \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$。

按 0.1$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠灌胃乌头碱，C_{max} = （0.73 ± 0.08）$ng \cdot mL^{-1}$，t_{max} = （45 ± 9）min，AUC_{0-1440} = （130 ± 4）$ng \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$。按 1.0$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠灌胃乌头碱，$C_{max}$ = （3.3 ± 0.6）$ng \cdot mL^{-1}$，t_{max} = （150 ± 52）min，AUC_{0-1440} = （1600 ± 270）$ng \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$。灌胃生物利用度 $F = 0.013$。

按 1$mg \cdot kg^{-1}$剂量灌胃给予乌头碱后 15min 后，乌头碱在器官和血药浓度达到峰值后随之逐渐下降。在多次给药组，器官和血液中乌头碱浓度（从第 0 天到第 22 天，末次给药后 90min）逐渐降低，而其代谢产物苯甲酰乌头胺和乌头胺逐渐增加，心电图呈现心率失常的不同类型。但心率失常频率随着给药时间和反复给予乌头碱而降低。其原因可能有：①乌头碱代谢活性增加；②由于长时间给予乌头碱，对心脏的有效性降低[18]。

5. 毒性和/或不良反应

8 – *O* – 油酸基苯甲酰乌头原碱和 8 – *O* – 软脂酸基苯甲酰乌头原碱的毒性大大低于乌头碱。

【生物活性】

乌头碱在 0.1$mg \cdot kg^{-1}$剂量可使小鼠伤害感受器阈值增大，而 8 – *O* – 油酸基苯甲酰乌头原碱在 3.0$mg \cdot kg^{-1}$剂量才显示活性，并见毒性反应；8 – *O* – 软脂酸基苯甲酰乌头原碱在 30$mg \cdot kg^{-1}$剂量才显示活性。这些转化产物的活性可能与乌头碱的活性有密切的相关性。

其他作用详见“次乌头碱”项。

【分析方法】

1. HPLC 定性、定量分析[13]

仪器：JASCO TRI – ROTAR – V 高效液相色谱仪，联机岛津 C – R6A 数据处理仪；JASCO UVIDEC – 100 UV 检测器。

色谱条件：色谱柱为 Nuclosil 5CN（250 mm × 4.6 mm i.d.）；流动相为 $CH_3CN – H_2O$ – AcOH – 甘油 = 50∶50∶1∶0.5，流速为 0.8$mL \cdot min^{-1}$；MS 监测。

分析样品制备：在细菌悬浮液或加热后的死菌悬浮液（10mL）中加入乌头碱（2mM），厌氧培养 24 小时后超生破碎细菌细胞，离心，得上清。取 1mL 上清用柱（Chem Elut CE 1003，Varian）提取，乙酸乙酯洗脱。合并洗脱液，减压蒸干，残渣用甲醇（500μL）溶解，取 2μL 注入 HPLC 系统进行转化产物定性、定量分析。从相应转化产物对照品工作曲线计算转化产物含量。

2. 酶联免疫法分析乌头碱在大鼠的血药浓度[17]

以牛血清白蛋白通过间隔臂与乌头碱形成共价结合物为免疫原、以 β – 半乳糖苷酶通过间隔臂与乌头碱形成共价结合物为标记酶抗原，给家兔免疫，获得特异性抗体，组成了乌头碱的酶联免疫分析法。乌头碱类似物苯甲酰乌头胺、乌头胺、中乌头碱（mesaconitine）、苯甲酰中乌头碱（benzoylmesaconitine）、酯乌头碱（n = 14，n = 16）等与乌头碱无交叉反应，特异性好。本法检测限量为 2.0 – 3.0 ± 0.5 – 1.3 pg/管，灵敏。

3. LC – ESI – MS 法分析生物体内乌头碱及其代谢产物[19]。

【化学结构谱学数据】

乌头碱：六方片状结晶，mp 204℃，$[\alpha]_D$ + 17.3°（$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3525（OH），1725（C=O），1280，1100，720；UVλ_{max}^{MeOH} nm：281，273，230，202 nm；元素分析：$C_{34}H_{47}NO_{11}$，MW 645.72，C 63.24%，H 7.34%，N 2.17%，O 27.26%；EI-MS：*m/z* 613 $[M-OMe]^+$，553 $[M-1-COOMe]^+$，105 $[CO-Ph]^+$；^{1}H-NMR（$CDCl_3$）δ：1.10（3H，t，$-NCH_2CH_3$），1.39（3H，s，-COOMe），3.16，3.26，3.30，3.75（每个 3H，s，OMe x 4），4.87（1H，d，J=5.0Hz，H-14β），7.44~7.47（2H，m，H-2″，-6″），7.57（1H，t，H-4″），8.02~8.03（2H，m，H-3″，-5″）；^{13}C-NMR（22.5MHz，$CDCl_3$）δ：83.5（C-1），35.9（C-2），71.5（C-3），43.2（C-4），46.9（C-5），82.4（C-6），44.8（C-7），92.1（C-8），44.3（C-9），40.9（C-10），50.0（C-11），33.7（C-12），74.1（C-13），79.0（C-14），78.9（C-15），90.1（C-16），61.1（C-17），76.7（C-18），48.9（C-19），47.0（$-N-CH_2-CH_3$），13.3（$-N-CH_2-CH_3$），55.8（C-1′），58.0（C-6′），60.9（C-16′），59.1（C-18′），172.4（$-OC-CH_3$），21.4（$-OC-CH_3$），166.1（-OC-Ph），129.9（C-1″），128.6（C-2″，-6″），129.6（C-3″，-5″），133.2（C-4″）[1,2]。

【附记】

镇痛、抗风湿。

参 考 文 献

1. 杨秀伟，郝美荣，服部征雄，编著．中药成分代谢分析．北京：中国医药科技出版社，2003：680~682
2. 陈德昌，主编．中药化学对照品工作手册（第一版），北京：中国医药科技出版社，2000：60~61
3. Chan TY，Tomlinson B，Tse LK，*et al*．Aconitine poisoning due to Chinese herbal medicines：a review．*Vet．Hum．Toxicol．*，1994，36（5）：452~455
4. Kitagawa Ⅰ，Chen ZL，Yoshihara M，*et al*．Chemical studies on crude drug processing．Ⅲ．Aconiti tuber（2）．On the constituents of "pao-fuzi"，the processed tuber of *Aconitum carmichaeli* Debx，and biological activities of lipo-alkaloids．*Yakugaku Zasshi*，1984，104（8）：858~866
5. Kitagawa Ⅰ，Chen ZL，Yoshihara M，*et al*．Chemical studies on crude drug processing．Ⅱ．Aconiti tuber（1）．On the constituents of "chuan-wu"，the dried tuber of *Aconitum carmichaeli* Debx．*Yakugaku Zasshi*，1984，104（8）：848~857
6. Hikino H，Takata H，Konno C．Anabolic principles of *Aconitum* roots．*J．Ethnopharmacol．*，1983，7（3）：277~286
7. Hikino H，Konno C，Takata H，*et al*．Antiinflammatory principles of Aconitum roots．*J．Pharmacobiodyn．*，1980，3（10）：514~525
8. Bisset NG．Arrow poisons in China．Part Ⅱ．Aconitum-botany，chemistry，and pharmacology．*J．Ethnopharmacol．*，1981，4（3）：247~336
9. 丁立生，陈维新．天然 C_{19}-二萜生物碱的核磁共振（Ⅰ）．1989，1（1）：6~32
10. 丁立生，吴风锣，陈耀祖．露蕊乌头的二萜生物碱．药学学报，1993，28（3）：188~191
11. Chan TY，Tomlinson B，Chan WW，*et al*．A case of acute aconitine poisoning caused by chuanwu and caowu．*J．Trop．Med．Hyg．*，1993，96（1）：62~63

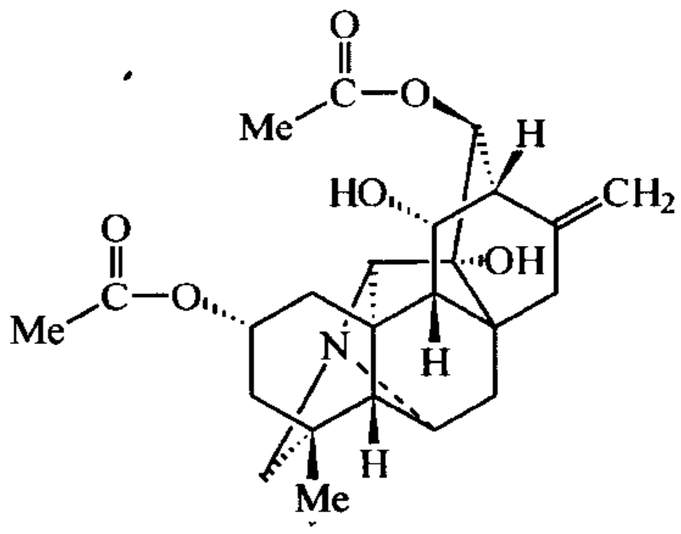
12. Mericli F, Mericli AH, Seyhan GV, *et al*. Willipelletierine, a new diterpenoid alkaloid from *Consolida sclerocla-da* (*Boiss*.) *Schrod*. *Pharmazie*, 2002, 57 (11): 761 ~ 762
13. Kawata Y, Ma CM, Meselhy MR, *et al*. Conversion of aconitine to lipoaconitine by human intestinal bacteria and their antinociceptive effects in mice. *J*. *Trad*. *Med*., 1999, 16: 15 ~ 23
14. 李建荣. 乌头碱上消化道吸收实验. 中国中药杂志, 1991, 16 (1): 46 ~ 48
15. 张莹, 张宏桂, 史向国, 等. 兔体内乌头碱代谢产物研究. 药学学报, 2002, 37 (10): 781 ~ 783
16. 王月娥, 唐希灿. [3 - 2 - 酰基 - ^{3}H] 3 - 乙酰乌头碱在小鼠的体内过程. 中国药理学报告 1985, 6 (4): 221 ~ 222
17. Tazawa T, Zhao HQ, Li Y, *et al*. A new enzyme immunoassay for aconitine and its application to quantitative determination of aconitine levels in plasma. *Biol*. *Pharm*. *Bull*., 2003, 26 (9): 1289 ~ 1294
18. Wada K, Nihira M, Hayakawa H, *et al*. Effects of long - term administrations of aconitine on electrocardiogram and tissue concentrations of aconitine and its metabolites in mice. *Forensic*. *Sci*. *Int*., 2005, 148 (1): 21 ~ 29
19. Yu DM. Determination of aconitine and its metabolites in animal experiment by LC - ESI - MS. *J*. *Chin*. *Pharm*. *Sci*., 2003, 12 (1): 65

关 附 甲 素

【化学名】Hetisan - 2, 11, 13, 14 - tetrol, 2, 13 - diacetate, hydrochloride, (2α, 11α, 13R) -

【英文名】Guanfu base A

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{31}NO_6$, 465

【来源】

1. 黄花乌头 *A*. *coreanum* (Le'vl.) Raipaics 的块根[1]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

给予人盐酸关附甲素，在尿液中检出关附甲素氧化物、关附甲素葡萄糖醛酸苷和关附甲素硫酸酯共价结合物[2]。给大鼠静脉注射关附甲素盐酸盐，收集尿液并分析，发现关附甲素（**1**）在大鼠体内可转化为关附壬素（Guan - fu base I，**2**）、关附醇胺（**3**）、关附甲素葡萄糖醛酸苷共价结合物（**4**）、关附甲素硫酸酯共价结合物（**5**）、关附壬素葡萄糖醛酸苷共价结合物（**6**）和关附壬素硫酸酯共价结合物（**7**）[3]（图 5 - 30）。

给大鼠静脉注射盐酸关附甲素，收集胆汁并分析，亦得到了上述 6 种代谢产物[4]。

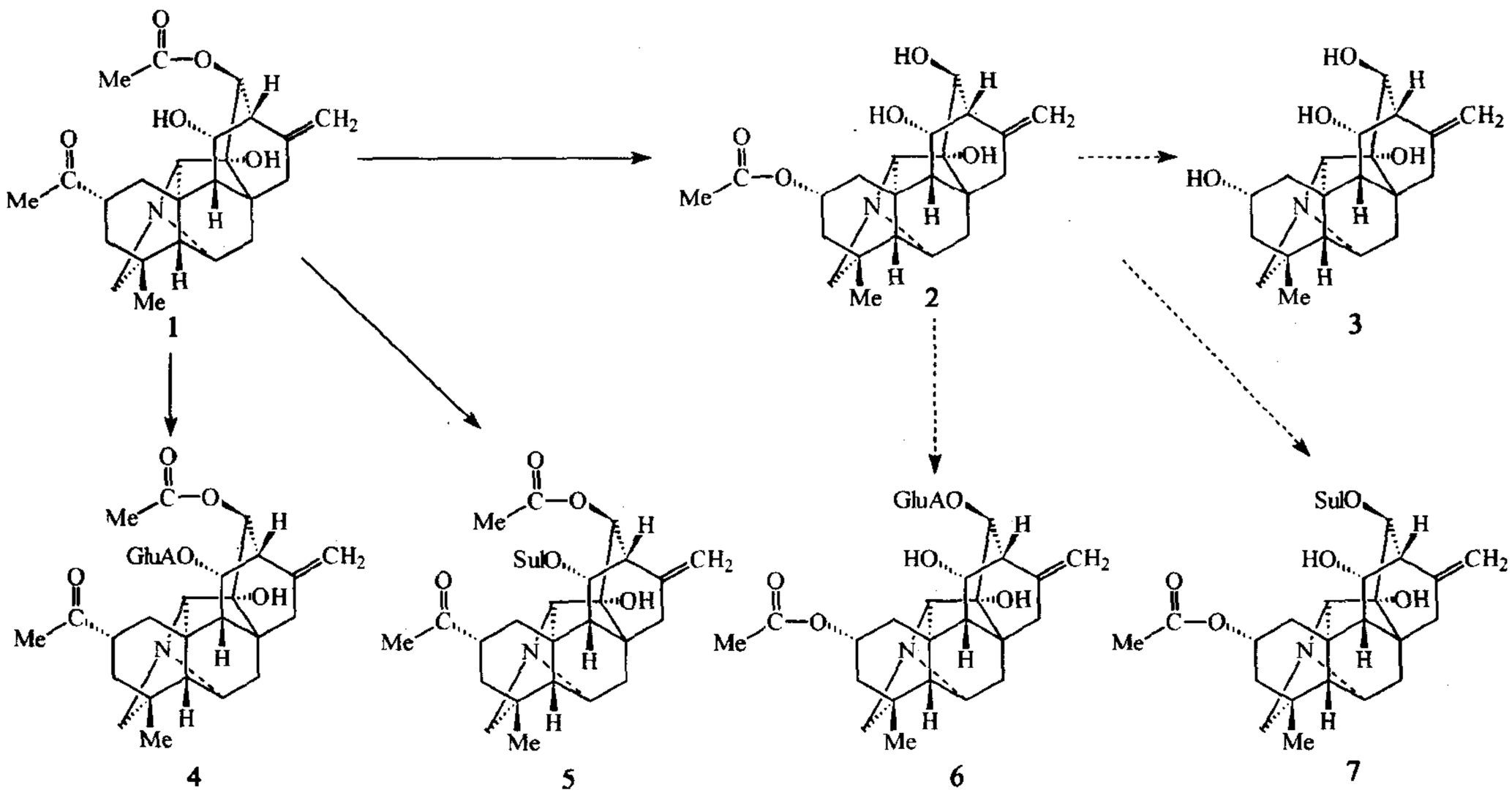


图 5－30 关附甲素在大鼠体内的代谢过程

2. 药代动力学

给犬按 7.56mg·kg^{-1}剂量静脉注射盐酸关附甲素，血药浓度－时间曲线符合三室开放模型[5]，主要药代动力学参数为：V_c = （0.37 ± 0.28）L·kg^{-1}，$t_{1/2\pi}$ = （0.07 ± 0.09）h，$t_{1/2\alpha}$ = （1.5 ± 0.7）h，$t_{1/2\beta}$ = （14 ± 6）h，K_{12} = （22 ± 19）h^{-1}，K_{21} = （6.0 ± 2.6）h^{-1}，K_{13} = （2 ± 3）h^{-1}，K_{31} = （0.31 ± 0.26）h^{-1}，K_{10} = （0.6 ± 0.5）h^{-1}，AUC = （61 ± 18）μg·h^{-1}·mL^{-1}，CL_s = （0.14 ± 0.05）L·kg^{-1}·h^{-1}。

亦有报道给犬静脉注射关附甲素溶液，血药浓度－时间曲线符合二室模型[6]，$t_{1/2\alpha}$ = 5.10min，$t_{1/2\beta}$ = 41.98min，K_{10} = 0.035min^{-1}，K_{12} = 0.094min^{-1}，K_{21} = 0.079min^{-1}，V_1 = 0.44 L·kg^{-1}。提示关附甲素在犬体内分布较快。在血药浓度－时间曲线上，关附甲素的效应峰值滞后于血药浓度峰值，QTc 延长百分率在 5min 达最大，提示血浆与作用部位属于不同的房室，血浆室与效应室间存在一个平衡过程，该过程与药物从效应室的消除速率常数有关。

给健康男性单一剂量盐酸关附甲素 4mg·kg^{-1}，恒速静脉推注 5min，血药浓度－时间曲线以三室模型解释为宜[7]，主要药代动力学参数为：中心室分布容积 V_c = （17.5 ± 2.8）L，$AUC_{0\to t}$ = （980.6 ± 163.9）mg·L^{-1}·min^{-1}，CL = （0.2 ± 0.1）L·min^{-1}，分布半衰期 $t_{1/2pi}$ = （2.6 ± 1.2）min，分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ = （18.1 ± 20.4）min，清除半衰期 $t_{1/2\beta}$ = （480.4 ± 134.4）min。关附甲素不仅分布在血浆之中，且在细胞外液亦有一定的分布，此可能是关附甲素排泄较慢、在体内保持时间较长的原因之一。

3. 毒性和/或不良反应

按 35、50mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射关附甲素，对小鼠正常行为、小鼠步态协调、降低协调运动皆无明显影响；对小鼠自发活动亦无影响，对阈下剂量的戊巴比妥钠也无协

同作用。给家兔按 10、20mg·kg^{-1}剂量静脉注射关附甲素，对家兔脑电功率谱和频率分配无明显影响。给麻醉大鼠按 10、15、20mg·kg^{-1}剂量静脉注射关附甲素，对麻醉大鼠呼吸频率和幅度皆无明显影响。这些结果提示关附甲素对神经系统和呼吸系统皆无明显的副作用。给麻醉猫按 5、10、15mg·kg^{-1}剂量静脉注射关附甲素，可引起麻醉猫短暂的血压下降，但很快回复。提示关附甲素降压不良反应较小[8]。因此，在药效剂量时的关附甲素对神经系统和呼吸系统无明显不良反应。

小鼠静脉注射的 LD_{50}为 134mg·kg^{-1}[9]。

【生物活性】

给麻醉猫按 5、10、15mg·kg^{-1}剂量静脉注射关附甲素，对麻醉猫有明显的减慢心率的作用。心电图研究表明其可延长 P－RQ－T 间期，对 QRS 波宽无明显作用。Q－T 间期的延长是由于 S－T 段和 T 波宽度的延长。表明关附甲素可以减慢房室传导，延长复极持续时间。关附甲素还能延长心电静息期，即能降低窦房结的自律性。关附甲素使心率减慢及心电图上的变化，皆有利于对抗和消除心动过速的心律失常[8]。

关附甲素能显著降低 $CaCl_2$ 诱发的大鼠室颤发生率和死亡率，稳定心肌细胞膜和阻断钠通道等电生理活性，对抗乌头碱诱发的大鼠心率失常，对哇巴因引发的犬室性心动过速亦有治疗作用，该药是副作用小的抗心律失常药。

代谢产物关附壬素仍然具有抗心律失常活性[10]；体外对 ADP 诱导的家兔血小板聚集有明显的抑制作用[11]。

【分析方法】

GC－ECD（电子捕获）质谱分析人血浆中关附甲素浓度[12]

本法采用一步甲苯萃取和五氟丙酸酐衍生化测定血浆中关附甲素浓度。本法的线性浓度为 0.1～20.0μg·mL^{-1}和 1.0～30.0μg·mL^{-1}；S/N＝5 时的检测限量为 0.05μg·mL^{-1}。日内和日间标准偏差分别为 6%和 10%，精确度分别为 99.70%±3.30%和 97.60%±5.99%。在 0.5、1.0、5.0、14.0μg·mL^{-1}的绝对回收率分别为 81.88%、77.35%、80.79%和 83.85%。

【化学结构谱学数据】

关附甲素：白色棱晶（MeOH），mp 198℃，$[\alpha]_D^{22.8}$ + 49（$CHCl_3$），IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3410，3250（OH），1720（－OCOR），2960，2930，1370（－CH_3），3030，1640，895 ＞C＝CH_2）；EI－MS *m/z*：429 $[M]^+$。^{1}H－NMR（250 MHz，CD_3OD）δ：3.20（1H，br d，*J* ＝ 16.2 Hz，H－1α），1.87（1H，dd，*J* ＝ 16.2，4.5 Hz，H－1β），5.20（1H，br m，$W_{1/2}$ ＝ 9.5 Hz，H－2β），1.92（1H，m，H－3α），1.66（1H，dd，*J* ＝ 12.9，4.6 Hz，H－3β），1.74（1H，br s，H－5），4.01（1H，br s，H－6β），2.15（1H，br s，H－7α），1.70（1H，m，H－7β），2.25（1H，d，*J* ＝ 8.9 Hz，H－9），4.22（1H，br d，*J* ＝ 8.9 Hz，H－11），2.60（1H，d，*J* ＝ 2.6 Hz，H－12），4.92（1H，dd，*J* ＝ 2.1，2.1 Hz，H－13），2.05（1H，m，H－15），4.99（1H，br s，H_a－17），4.78（1H，br s，H_b－17），1.18（3H，s，H_3－18），3.46（1H，d，*J* ＝ 12.0 Hz，H_a－19），3.01（1H，d，*J* ＝ 12.0 Hz，H_b－19），4.14（1H，br s，H－20），2.08（3H，s，H_3－OAc），2.03（3H，s，H_3－OAc）；^{13}C－NMR（62.5 MHz，CD_3OD）δ：30.6 t（C－1），71.1 d（C－2），36.7 t（C－3），36.6 s（C－4），57.5 d（C－5），66.0 d（C－6），31.4 t（C－7），45.4 s（C－8），54.1 d（C－9），47.2 s（C－

10), 73.7 d (C-11), 50.0 d (C-12), 83.0 d (C-13), 79.3 s (C-14), 30.5 t (C-15), 143.9 s (C-16), 110.3 t (C-17), 29.2 q (C-18), 60.6 t (C-19), 70.2 d (C-20), 171.1 s ($CH_3-COOH\times2$), 21.9 q (CH_3-COOH), 21.3 q (CH_3-COOH)[11]。

关附壬素 (guan-fu base Ⅰ): 白色针状结晶 ($CHCl_3$), mp 218℃; 白色针状结晶 (丙酮), mp 216~218℃。 IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3360 (OH), 3030, 1730, 1240 (-OCOR), 2960, 1380 ($-CH_3$), 880 > C = CH_2); EI-MS *m/z*: 387 $[M]^+$, 370 $[M-OH]^+$, 359 $[M-CO]^+$, 342 $[M-45]^+$, 331 $[M-56]^+$, 146。^{1}H-NMR (250 MHz, CD_3OD) δ: 3.09 (1H, br d, J = 15.9 Hz, H-1α), 1.77 (1H, dd, J = 15.9, 4.6 Hz, H-1β), 5.11 (1H, dddd, $W_{1/2}$ = 9.5 Hz, H-2β), 1.84 (1H, m, H-3α), 1.63 (1H, dd, J = 15.5, 4.9 Hz, H-3β), 1.62 (1H, br s, H-5), 3.21 (1H, br m, H-6β), 1.84 (1H, dd, J = 13.9, 3.3 Hz, H-7α), 1.44 (1H, dd, J = 13.9, 2.4 Hz, H-7β), 1.98 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-9), 4.19 (1H, br d, J = 8.9 Hz, H-11), 2.42 (1H, br d, J = 3.0 Hz, H-12), 3.93 (1H, dd, J = 2.1, 2.4 Hz, H-13), 2.04 (1H, m, H-15), 4.89 (1H, br s, H_a-17), 4.67 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz, H_b-17), 1.03 (3H, s, H_3-18), 3.02 (1H, br d, J = 12.0 Hz, H_a-19), 2.57 (1H, br d, J = 12.0 Hz, H_b-19), 3.62 (1H, br s, H-20), 2.05 (3H, s, H_3-OAc); ^{13}C-NMR (62.5 MHz, CD_3OD) δ: 31.8 t (C-1), 71.2 d (C-2), 37.4 t (C-3), 38.3 s (C-4), 60.9 d (C-5), 64.2 d (C-6), 32.8 t (C-7), 45.2 s (C-8), 54.5 d (C-9), 47.4 s (C-10), 76.2 d (C-11), 53.1 d (C-12), 80.5 d (C-13), 81.3 s (C-14), 31.5 t (C-15), 146.7 s (C-16), 108.2 t (C-17), 30.2 q (C-18), 63.7 t (C-19), 70.0 d (C-20), 171.9 s (CH_3-COOH), 21.8 q (CH3-COOH)[11]。

关附胺醇 (guan-fu AA, Tangutisine): 白色粉末 (EtOH); 盐酸盐结晶 (H_2O) mp 310~315℃ (dec.); IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3380, 3300, 3260, 3220, 1657; EI-MS *m/z*: 345 $[M]^+$ (34), 330 $[M-CH_3]^+$ (60), 328 $[M-OH]^+$ (100), 316 (34), 300 (65); HR-EI-MS *m/z*: 345.1939 ($C_{20}H_{27}NO_4$, 345.1040)。^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O+CD_3OD) δ: 2.97 (1H, br d, $J_{1\alpha,1\beta}$ = 15.4 Hz, $J_{1\alpha,3\alpha}$ = 1.7 Hz, $J_{1\alpha,2\alpha}$ = 1.7 Hz, H-1α), 1.76 (1H, dd, $J_{1\beta,1\alpha}$ = 15.4 Hz, $J_{1\beta,2\beta}$ = 4.1 Hz, H-1β), 4.21 (1H, br s, $W_{1/2}$ = 10.4 Hz, H-2β), 1.92 (1H, br d, $J_{3\alpha,3\beta}$ = 15.4 Hz, $J_{3\alpha,1\alpha}$ = 1.7 Hz, $J_{3\alpha,2\beta}$ = 2.1 Hz, H-3α), 1.62 (1H, dd, $J_{3\beta,3\alpha}$ = 15.4 Hz, $J_{3\beta,2\beta}$ = 4.3 Hz, H-3β), 2.19 (1H, s, $W_{1/2}$ = 4.0 Hz, H-5), 4.05 (1H, br s, $W_{1/2}$ = 6.8 Hz, H-6), 2.10 (1H, dd, $J_{7\beta,7\alpha}$ = 15.3, $J_{7\alpha,6}$ = 3.4 Hz, H-7α), 1.77 (1H, br d, $J_{7\beta,7\alpha}$ = 15.3 Hz, H-7β), 2.31 (1H, d, $J_{9,11\alpha}$ = 8.8 Hz, H-9), 4.33 (1H, d, $J_{11\beta,9}$ = 8.8 Hz, $J_{11\beta,13\beta}$ = 1.8 Hz, $J_{11\beta,12}$ = 1.0 Hz, H-11β), 2.55 (1H, d, $J_{12,13\beta}$ = 3.0 Hz, $J_{12,11\beta}$ < 1.0 Hz, H-12), 4.05 (1H, br s, $W_{1/2}$ = 6.8 Hz, H-13β), 2.06 (1H, AB, J_{gem} = 18.1 Hz, H-15α), 2.26 (1H, AB, J_{gem} = 18.1 Hz, H-15β), 4.99 (1H, br s, $W_{1/2}$ = 7.0 Hz, H_a-17), 4.78 (1H, br s, $W_{1/2}$ = 7.0 Hz, H_b-17), 1.16 (3H, s, H_3-18), 3.74 (1H, d, J_{gem} = 11.6 Hz, H-19α), 3.01 (1H, d, J_{gem} = 11.6 Hz, H-19β), 4.50 (1H, s, $W_{1/2}$ = 3.9 Hz, H-20); ^{13}C-NMR (100 MHz, D_2O+CD_3OD) δ:

33.2 t (C-1), 66.7 d (C-2), 38.1 t (C-3), 36.4 s (C-4), 57.4 d (C-5), 66.0 d (C-6), 30.3 t (C-7), 44.9 s (C-8), 53.7 d (C-9), 46.9 s (C-10), 74.6 d (C-11), 51.7 d (C-12), 81.8 d (C-13), 81.4 s (C-14), 30.4 t (C-15), 145.2 s (C-16), 109.6 t (C-17), 29.2 q (C-18), 60.6 t (C-19), 70.3 d (C-20)[13]。

【附记】

一、关附壬素

1. 吸收

按 20mg·kg^{-1}剂量给予大鼠关附壬素，其绝对生物利用度为 73.31%[14]。

2. 排泄[11]

给大鼠按 20mg·kg^{-1}剂量静脉注射关附甲素的代谢产物（盐酸）关附壬素后 24h 内，尿中排泄的原形药物量是给药剂量的 70.6%，表明关附壬素主要以原形从尿中排出，在大鼠胆汁和粪中也有一定排泄。关附壬素在大鼠粪中含量低于胆汁中的含量，提示该药可能在肠道有一定的吸收。

3. 药代动力学

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射盐酸关附壬素，血浆中主要药代动力学参数[11]为：V_c = (1.31 ± 0.36) L·kg^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = (0.18 ± 0.11) h，$t_{1/2\beta}$ = (2.49 ± 0.45) h，K_{12} = (3.22 ± 2.03) h^{-1}，K_{21} = (1.26 ± 0.296) h^{-1}，K_{10} = (1.22 ± 0.56) h^{-1}，AUC = (15.70 ± 5.41) mg·h^{-1}·L^{-1}，CL_s = (1.46 ± 0.56) L·kg^{-1}·h^{-1}。

关附壬素的末端消除相的半衰期大约为 2.5h，提示其在大鼠体内消除较快，不易造成体内蓄积。关附甲素的代谢产物关附壬素消除较快，提示临床上应用盐酸关附甲素后因代谢产物关附壬素的产生而增加该药毒性的可能性较小。

在一组比较性实验中，按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射关附壬素，血浆中主要药代动力学参数[14]为：AUC_t = (15.66 ± 4.92) mg·h^{-1}·L^{-1}，AUC_∞ = (15.70 ± 5.41) mg·h^{-1}·L^{-1}，$t_{1/2}$ = (2.49 ± 0.45) h，CL = (1.46 ± 0.56) L·kg^{-1}·h^{-1}；按同样剂量静脉给药，血浆中主要药代动力学参数[14]为：C_{max} = (5.65 ± 2.31) μg·mL^{-1}，t_{max} = (0.5 ± 0.14) h，AUC_t = (10.96 ± 3.28) mg·h^{-1}·L^{-1}，AUC_∞ = (11.19 ± 3.46) mg·h^{-1}·L^{-1}，$t_{1/2}$ = (2.74 ± 0.87) h，CL = (1.36 ± 0.47) L·kg^{-1}·h^{-1}。

4. 分析方法[11]

仪器：LC-MS 2010 型液相-质谱联用系统，包括双高压泵、在线真空脱气机、自动进样器、柱温箱、LC-MS solution version 2.04 Sul-H3 工作站。

色谱条件：迪马公司 Intersil C8-3 色谱柱（250mm × 2.1mm I.D.，5 μm），流动相为乙腈-水 = 30:70（V/V），用 0.2% 冰乙酸溶液，加入二乙胺适量调 pH 至 4.0 左右，流速为 0.2mL·min^{-1}，柱温为 25℃。内标为盐酸菲洛普。

质谱检测条件：检测模式为电喷雾离子化方式（ESI），采用选择性离子检测（SIM），检测离子为正离子，关附壬素 $[M+H]^+$，m/z 388，内标盐酸菲洛普：$[M+H]^+$，m/z 344。干燥气流速为 4L·min^{-1}；雾化室压力 172 kPa；干燥气温度为 350℃；毛细管电压为 4000V。

血浆样品的处理：由大鼠颈动脉取血约 0.25mL，离心，精密吸取血浆 0.1mL，加 20μL DDPH（50 $mg \cdot L^{-1}$），振荡 10s，加饱和碳酸氢钠 40μL，振荡 10s，加 1mL 重蒸乙酸乙酯提取 2min，在 4000rpm 离心 5min，取有机层 0.5mL，蒸干，残渣用 0.1mL 流动相溶解，在 5000rpm 离心 10min；取上清液 5μL，进样测定。

二、关附胺醇[15]

1. 排泄

按 20$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉注射关附甲素的代谢产物关附胺醇，给药后 24h 内尿中排泄原形关附胺醇达给药量的 82.4%，表明关附胺醇主要以原形从尿中排出，在大鼠胆汁和粪中也有一定排泄。

2. 药代动力学

按 20$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉注射关附甲素的代谢产物关附胺醇，血浆中主要药代动力学参数为：V_c = （1.19 ± 0.17）$L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2}$ = （1.88 ± 0.24）h，AUC = （5.59 ± 1.57）$mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$，$CL_s$ = （3.81 ± 1.02）$L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，$MRT$ = （1.75 ± 0.25）h。

关附胺醇在大鼠体内吸收迅速，消除亦较快，末端消除相的半衰期大约为 1.8h，提示关附胺醇不易造成体内蓄积。关附甲素在犬体内的半衰期为 14h，从关附甲素在犬体内的消除半衰期来看，关附胺醇在大鼠体内的半衰期缩短至 1/8。尽管存在种属差异，从中也能看出关附胺醇的消除比关附甲素快，可能与关附胺醇的水溶性比关附甲素大有关。关附胺醇在结构上比关附甲素少两个乙酰基，水溶性较大增加，易从体内排出。文献报道关附甲素类药物结构中随着乙酰基数目的减少毒性亦减小，提示临床上应用盐酸关附甲素不大可能因为关附胺醇而产生毒性及不良反应。

3. 分析方法

仪器：同“关附壬素”项。

色谱条件：同“关附壬素”项。

质谱检测条件：检测模式为电喷雾离子化方式（ESI），采用选择性离子检测（SIM），检测离子为正离子，关附胺醇 $[M + H]^+$，m/z 346，内标盐酸菲洛普：$[M + H]^+$，m/z 344。干燥气流速为 1.5 L/min；雾化室压力 172kPa；干燥气温度为 350℃；毛细管电压为 4000V。

血浆样品的处理：同“关附壬素”项。

参 考 文 献

1. 韩英，刘静涵，王明时. 黄花乌头植物化学成分的研究. 中草药，1994，25：619～624
2. A JY，Wang GJ，Sun JG，*et al*. Identification of phase Ⅰ and phase Ⅱ metabolites of Guanfu base A hydrochloride in human urine. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*，2003，28（4）：265～272
3. 阿基业，王广基，柳晓泉，等. 高效液相－质谱联用法对盐酸关附甲素在大鼠尿中代谢物的研究. 药学学报，2002，37（4）：283～287
4. A JY，Wang GJ，Wu MS，*et al*. Identification of guanfu base A hydrochloride phase Ⅰ and phase Ⅱ metabolites in rat bile by liquid chromatography mass spectrometry. *Acta Pharmacol. Sin.*，2002，23（11）：1045～1050
5. 吴民淑，王广基，蔡晓辉，等. 液相色谱－质谱联用法测定犬血浆中盐酸关附甲素的血药浓度及其药代动力学. 药学学报，2002，37（7）：551～554

6. 王秋娟，等. 关附甲素在犬体内的药动学药效学结合模型分析. 中国药科大学学报，1996，27（12）：748～750
7. 王国干，崔华东，朱俊. 静脉注射盐酸关附甲素的人体药代动力学研究. 中国临床药理学杂志，2000，16（4）：283～285
8. 王秋娟，吴玉林，张陆勇，等. 盐酸关附甲素的一般药理研究. 现代应用药学，1996，13（2）：14～17
9. 陈维洲，董月丽，张月芳，等. 关附甲素的抗心律失常作用. 中国药理学报，1983，4（4）：247～250
10. 李晓天，王广基，王素军，等. 盐酸关附甲素代谢产物关附壬素的药动学研究. 中国药理学通报，2005，21（3）：366～368
11. 周立红，王乃利，姚新生，等. 中药关白附抗血小板聚集活性成分的研究. 沈阳药学院学报，1992，9（4）：280～285
12. Yang X，Wang G，Ling S，*et al*. Determination of Guan－Fu Base A，a new anti－arrhythmic，in human plasma by gas chromatography and electron－capture detection. *J*. *Chromatogr*. *B Biomed*. *Sci*. *Appl*.，2000，740（2）：273～279
13. Joshi BS，Chen DH，Zhang XL，*et al*. Tangutisine，a new diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum* Maxim. Stapf，W. T. Wang. *Heterocycles*，1991，32（9）：1793～1804
14. Li XT，Wang GJ，Wang SJ，*et al*. Pharmacokinetics of Guanfu base I，an active metabolite of guanfu base A，in rats. *Biol*. *Pharm*. *Bull*.，2005，28（8）：1363～1365
15. 李晓天，王广基，王素军，等. 关附甲素代谢产物关附胺醇在大鼠体内的药代动力学研究. 中国药科大学学报，2005，36（2）：142～145

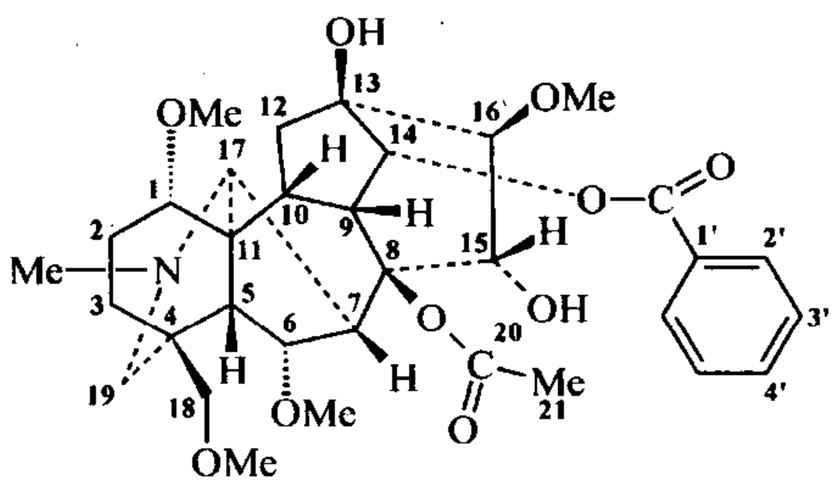
次乌头碱

【化学名】Aconitane－8，13，14，15－tetrol，1，6，16－trimethoxy－4－(methoxymethyl)－20－methyl－8－，acetate 14－benzoate，(1α，6α，14α，15α，16β)－

【英文名】Hypaconitine

【异名】下乌头碱，海帕乌头碱，Desoxymesaconitine，Japaconitine B_1，Japaconitine C，Japaconitine C_1

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{33}H_{45}NO_{10}$，615

【来源】

1. 雪上一枝蒿 *Aconitum bullatifolium* Levl. var. *homotrichum* W. T. Wang 的块根[1]

2. 美花乌头 *A. callianthum* 的块根[1]

3. 乌头 *A. carmichaeli* Debx. 的块根[2,3]

4. 黄花乌头 *A. coreanum*（Le′vl.）Raipaics 的块根[4]

5. 北草乌 *A. kusnezoffii* Reichb. 的根[5,6]

6. 铁棒锤 *A. pendulum* Busch 的根[7]

7. 旋扭乌头 *A. tortuosum* 的根[5]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

乌头类生物碱在体内可被转化。一名 45 岁男性自杀者口服乌头生物碱（乌头块根中毒提取物，约含 11mg 双酯二萜型生物碱）通过洗胃而被挽救。不仅在口服的第一天在血清中检测到了中乌头碱、乌头碱和次乌头碱及其水解产物。甚至在中毒后的第六天，在尿液中仍能检测到某些生物碱。口服乌头类生物碱可被生物转化，水解产物在尿液中的分泌具有时间依赖性[8]。在误服用草乌粉末制成的外用药粉而死亡者血中测得次乌头碱含量分别为 56.8 $ng \cdot mL^{-1}$[9]。

2. 毒性和/或不良反应

次乌头碱、乌头碱和中乌头碱的毒性都很大[10]，含有次乌头碱、乌头碱和中乌头碱的乌头性药物的毒性及不良反应在香港常有报道[11]。

【生物活性】

1. 抗炎活性

构效关系研究表明，次乌头碱、乌头碱、中乌头碱、辽乌头碱、16 - 表焦性辽乌头碱（16 - epi - pyrojesaconitine）和焦性辽乌头碱有止痛和抗炎活性，对角叉菜胶所致足肿胀有明显的抑制作用。其中，16 - 表焦性辽乌头碱和焦性辽乌头碱活性最强，且毒性低。提示焦性型乌头碱类化合物在抗炎活性方面强于乌头碱型化合物，毒性低于后者[12]。

2. 神经肌拮抗作用

次乌头碱对神经肌有拮抗作用，并强于结构上相关的乌头碱、中乌头碱和去氧乌头碱；脂次乌头碱和脂去氧乌头碱活性很弱；脂乌头碱、苯甲酰基中乌头碱、去甲乌药碱（higenamine）和展花乌头宁（chasmanine）无效[13,14]。

3. 构效关系

不同结构类型的乌头碱类化合物，生物活性有较大的区别，毒性也不一样。根据它们对 Na^+ 通道位点Ⅱ亲和性的不同，可分为三类。第一类包括次乌头碱、乌头碱和 3 - 乙酰基乌头碱，对豚鼠离体前房 Na^+ 通道位点Ⅱ有很强的亲和性，能增高 $[Na^+]i$ 和 $[Ca^{2+}]i$；在 30nM 浓度即有很强的致心率失常作用。对小鼠由福尔马林刺激伤害有抗感受伤害作用的 ED_{50} 约为 $0.06mg \cdot kg^{-1}$；它们的毒性很高，小鼠的 LD_{50} 约为 $0.15mg \cdot kg^{-1}$。第二类包括刺乌头碱（lappaconitine），对豚鼠离体前房 Na^+ 通道位点Ⅱ亲和性弱，小鼠的 LD_{50} 约为 $5mg \cdot kg^{-1}$；对福尔马林刺激小鼠所致伤害性的抗感受伤害作用也较低，其 ED_{50} 约为 $2.8mg \cdot kg^{-1}$；对心脏的毒性也低。此外，刺乌头碱对 Na^+ 通道有抑制作用。第三类包括伞房翠雀碱（delcorine）、去氧伞房翠雀碱（desoxydelcorine）、多根乌头碱（karakoline）、刺乌头尼定碱（lappaconidine）、刺乌头原碱（lappaconine）和牛扁次碱（lycoctonine），对豚

鼠离体前房 Na^+ 通道位点Ⅱ亲和性极弱，对 $[Na^+]i$ 和 $[Ca^{2+}]i$ 无作用，在 100μM 浓度也无致心率失常作用，无抗感受伤害作用，低毒（LD_{50}大于 $50mg \cdot kg^{-1}$）。在两个不同的抗感受伤害作用模型中，乌头碱、次乌头碱和 3－乙酰基乌头碱通过持久性细胞脱极化作用导致神经传导受阻，但刺乌头碱局限在感受缺失样作用。构效关系研究表明，乌头碱类化合物的活化或阻碍 Na^+ 通道分别与 C_{14}或 C_4 苯甲酰基侧链有关[15]。

【分析方法】

1．HPLC 法分析血液和尿液样品中的乌头碱、中乌头碱、辽乌头碱和次乌头碱[16]

仪器：JASCO 800 型高效液相色谱仪，880－PU 泵，870－UV－Vis 检测器。

色谱条件：色谱柱为 ODS C_{18}柱（150mm×4.6mm I.D.）；流动相为四氢呋喃－0.2%三氟醋酸（14:86）[上述四种生物碱在碱性溶液中不稳定，半衰期小于一天；在乙腈、四氢呋喃和稀盐酸中稳定，半衰期大于五个月；在甲醇和乙醇中不稳定，半衰期小于一个月]，流速为 $1.0mL \cdot min^{-1}$；40℃检测。辽乌头碱在 260nm 检测，乌头碱、中乌头碱和次乌头碱在 235nm 检测。

标准溶液的配制：在血液中加入 4 倍体积的乙腈－3.0%高氯酸（4:96），在 2500g 离心 5min。将 5mL 尿液过 0.45 μm 纤维素滤膜。将 Sep－Pak 小柱用水平衡后脱血液和尿液蛋白，先用 1*M* 盐酸 5mL 洗脱、去除杂质，然后用乙腈－盐酸（1:1）5mL 洗下生物碱。蒸发洗脱液至干，溶解在 10μL 甲醇中，用 90μL 蒸馏水稀释。乌头碱、中乌头碱、次乌头碱和辽乌头碱用此法制备的标准溶液在 50ng 进样量的标准偏差分别是 8.5%、3.3%、4.2%和 5.3%。

固相萃取和定量样品的制备：将含有上述生物碱的血样按上法脱去蛋白后注射到固相萃取柱 Sep－Pak＋PS－1，在酸性条件下被完全吸附，用酸性乙腈可被完全洗脱。按此法制备的样品适用于按上述方法进行 HPLC 分析。

2．毛细管高效液相 FAB－MS 法[17]

仪器：Ultra Plus HPLC 系统。

色谱条件：色谱柱为 Inersil ODS－2 柱（150mm×0.32mm I.D.）；进样量为 0.5μL；流动相为乙腈－0.3%四氢呋喃；线性梯度洗脱从 0:100 到 80:20（v/v），40min；流速为 $0.5\mu L \cdot min^{-1}$。柱温维持在 40℃。

LX－2000 双聚焦 FAB－MS，氙原子能量用 3 kV；甘油酯 0.8%（v/v）为 FAB－MS 基质。

样品溶液的配制：2mL 血液中加 3.0%高氯酸 8mL，超声振荡 3min。沉淀物用同样的溶媒再萃取三次。合并萃取液，离心，上清注入 Sep－Pak Plus PS－1 小柱，用水再次平衡。先用 5mL 蒸馏水洗，再用 5mL 乙腈洗下生物碱。取 5mL 尿液过 0.45 μm 纤维素滤膜，将滤液直接注入 Sep－Pak Plus PS－1 小柱，先用 5mL 蒸馏水洗，再用 5mL 乙腈洗下生物碱。蒸发（在 40℃）洗脱液至干，残渣用 100μL 甲醇溶解、400μL 蒸馏水稀释，按上述方法进行 HPLC 分析。十四种生物碱固相萃取的回收率（%，血样和尿样）分别为：乌头碱（84.5±6.0 和 99.7±7.0）、中乌头碱（95.8±6.4 和 93.3±6.2）、辽乌头碱（77.1±7.0 和 98.5±8.4）、次乌头碱（81.0±6.6 和 77.4±8.2）、去氧乌头碱（76.2±9.1 和 88.3±11.6）、苯甲酰基乌头胺（88.9±13.2 和 56.1±7.4）、苯甲酰基中乌头胺（78.1±9.4 和

73.8±8.8)、茴香酰基乌头胺（88.7±12.8 和 71.0±6.3)、苯甲酰基次乌头胺（89.1±8.7 和 56.8±8.6)、苯甲酰基去氧乌头胺（83.8±13.4 和 57.2±9.3)、乌头胺（73.4±12.5 和 50.5±8.6)、中乌头胺（84.6±25.7 和 51.3±11.6)、次乌头胺（76.3±14.7 和 54.1±10.6)、去氧乌头胺（74.1±12.3 和 75.7±8.3)。

上述十四种生物碱的线性范围在 5～500pg，最低检测限在 1 pg（S/N=3)。用固相萃取法萃取血液和尿液中的生物碱结果令人满意。本法适合服用含乌头类生物碱制剂的患者和动物的血液和尿液中上述十四种生物碱的分析。

3. LC/MS/ESI 法[18]

本法适合未处理血清（100μL) 样品的直接进样分析。乌头碱、中乌头碱、次乌头碱和辽乌头碱的线性范围在 0.1～500 ng·mL^{-1}，最低检测线为 0.2～1 ng·mL^{-1}。苯甲酰基乌头胺、苯甲酰基中乌头胺、苯甲酰基次乌头碱和 14－茴香酰基乌头胺的线性范围达 500 ng·mL^{-1}，最低检测线为 2～50 ng·mL^{-1}。血清样品回收率为 78%～119%。

4. 血液中乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的 LC/MS/MS 分析[9]

仪器：ABI 3000 质谱仪，HP1100 系列液相色谱仪系统。

色谱条件：Thermo Hypersil AQUASIL C_{18}色谱柱（50mm×2mm I.D.，5 μm)，流动相为 0.04%三氟乙酸水溶液－乙腈（60:40)，流速为 0.2mL·min^{-1}，进样 5.0μL。

质谱条件：电喷雾离子源 ESI，正离子 MRM 扫描，喷雾口位置 3:7，雾化气流速 10L·min^{-1}，气帘气流速 10L·min^{-1}，碰撞气流速 9 L·min^{-1}，离子源电压 5500V，离子源温度 400℃。

储备液的制备：精确称取乌头碱、次乌头碱、中乌头碱和内标盐酸普罗帕酮，分别用甲醇配成含量为 1.0mg·mL^{-1}的储备液，置于 4℃冰箱内保存。

血样萃取方法：吸取血样 100μL，置于 1.5mL 塑料离心管内，加入含内标盐酸普罗帕酮 4.0 ng·mL^{-1}的 1%三氯乙酸－乙腈液 200μL，旋涡混合，超声萃取 10min，在 17000 rpm 离心 3min，吸取上清液 5.0μL 直接进样分析。

系统适用性分析：本法线性相关系数 $r \geq 0.9922$。最低检测浓度（LOQ，S/N=5）为次乌头碱 0.5 ng·mL^{-1}。空白血添加回收率 91.25%～103.1%，变异系数<10.93%。

应用本法测得误服用草乌粉末制成的外用药粉而死亡者血中次乌头碱为 56.8 ng·mL^{-1}。

【化学结构谱学数据】

次乌头碱：棱晶（MeOH)，mp 179～181℃，197～198℃（dec)；$[\alpha]_D$ +22.3°（*c* 0.89，$CHCl_3$)；白色粉末，mp 186～188℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3507（OH)，1713（酯 C=O)，1638（aromatic C=C)，1277（OAc)，1098，1028，716；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε)：231（4.18)；EI－MS m/z：584 [M－OMe]$^+$（21.5)，524 [M－OMe－MeCOOH]$^+$（100)，402 [M－OMe－MeCOOH－H_2O－C_6H_5CO－H]$^+$（19.2)，298（3.0)，178（10.8) [1，19，20]。^{1}H－NMR（300 MHz，$CDCl_3$) δ：1.37（3H，s，OAc)，2.34（3H，s，*N*－Me)，3.16（3H，s，C_1－OMe)，3.27（3H，s，C_6－OMe)，3.28（3H，s，C_{16}－OMe)，3.33（1H，br d，*J*=5.4 Hz，H－16α)，3.11，3.62（1H each，d，*J*=8.4 Hz，H－18)，3.73（3H，s，C_{18}－OMe)，3.91（1H，br s，OH－13)，3.98（1H，br d，*J*=6.3 Hz，H－6β)，4.35（1H，d，*J*=2.7 Hz，OH－15)，4.46（1H，dd，*J*=3.0，5.4 Hz，H－15β)，4.88（1H，br d，*J*=4.8 Hz，

H-14β), 7.45 (2H, tt, J = 1.5, 7.5 Hz, H-3′, H-5′), 7.57 (1H, tt, J = 1.5, 7.5 Hz, H-4′), 8.01 (2H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz, H-2′, H-6′)[20]; ^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ: 85.1 (C-1), 26.4 (C-2), 34.9 (C-3), 39.3 (C-4), 48.1 (C-5), 83.1 (C-6), 44.5 (C-7), 91.9 (C-8), 43.8 (C-9), 41.1 (C-10), 49.9 (C-11), 36.2 (C-12), 74.1 (C-13), 78.8 (C-14), 78.9 (C-15), 90.1 (C-16), 62.2 (C-17), 80.1 (C-18), 56.0 (C-19), 42.6 (*N*-Me), 56.6 (C_1-OMe), 58.0 (C_6-OMe), 61.0 (C_{16}-OMe), 59.1 (C_{18}-OMe), 172.4 (C-20), 21.4 (C-21), 166.1 (arom-CO), 129.8 (C-1′), 129.6 (C-2′, C-6′), 128.6 (C-3′, C-5′), 133.2 (C-4′)[20,4]。

次乌头碱 HBr 盐 + 2.5H_2O: 结晶 ($EtOH/Et_2O$), mp 178-179℃ (dec); $[\alpha]_D$ -19° (H_2O)[1]。

次乌头碱 $HClO_4$ 盐: 结晶, mp 178~180℃[1]。

参 考 文 献

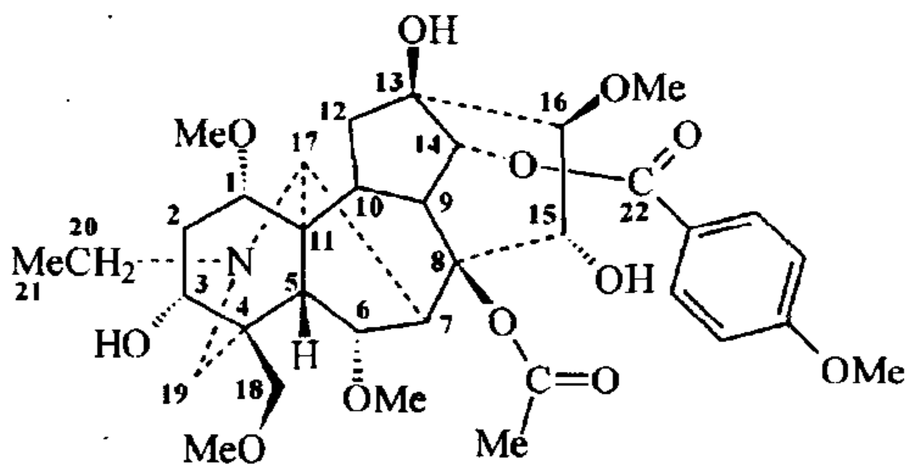
1. Cordell GA, Saxton JE, Shamma M, *et al*. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall Ltd, 1989: 554
2. 陈燕, 朱元龙, 朱任宏. 中国乌头的研究 Ⅸ. 川乌、附子中的生物碱. 药学学报, 1965, 12 (7): 435~439
3. 张迪华, 李慧颖, 宋维良. 中药附子成分研究 Ⅱ. 白附片的化学成分. 中草药, 1982, 13 (11): 481~484
4. 傅梅红, 章春宜, 毛淑杰. 炮制对关白附中有毒成分次乌头碱含量影响研究. 中国中药杂志, 1997, 22 (5): 280~281, 319
5. Chan TY, Tomlinson B, Tse LK, *et al*. Aconitine poisoning due to Chinese herbal medicines. *Vet. Hum. Toxicol*., 1994, 36 (5): 452~455
6. 王永高, 朱元龙, 朱任宏. 中国乌头的研究 Ⅻ. 被草乌中的生物碱. 药学学报, 1980, 15 (9): 526~531
7. 刘力敏, 王洪诚, 朱元龙. 中国乌头的研究 XIX. 四川雪上一枝蒿中生物碱及其结构. 药学学报, 1983, 18 (1): 39~44
8. Mizugaki M, Ito K, Ohyama Y, *et al*. Quantitative analysis of Aconitum alkaloids in the urine and serum of a male attempting suicide by oral intake of aconite extract. *J. Anal. Toxicol*., 1998, 22 (4): 336~340
9. 张润生, 余琛, 刘罡一, 等. 血液中乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的 LC/MS/MS 分析. 中国法医学杂志, 2004, 19 (5): 265~266
10. Chan TY, Tomlinson B, Critchley JA, *et al*. Herb-induced aconitine poisoning presenting as tetraplegia. *Vet. Hum. Toxicol*., 1994, 36 (2): 133~134
11. Chan TY. Incidence of herb-induced aconitine poisoning in Hong Kong: impact of publicity measures to promote awareness among the herbalists and the public. *Drug Saf*., 2002, 25 (11): 823~828
12. Murayama M, Mori T, Bando H, *et al*. Studies on the constituents of Aconitum species. Ⅸ. The pharmacological properties of pyro-type aconitine alkaloids, components of processed aconite powder 'kako-bushi-matsu': analgesic, antiinflammatory and acute toxic activities. *J. Ethnopharmacol*., 1991, 35 (2): 159~164
13. Kimura M, Muroi M, Kimura I, *et al*. Hypaconitine, the dominant constituent responsible for the neuromuscular blocking action of the Japanese-sino medicine "bushi" (aconite root). *Jpn. J. Pharmacol*., 1988, 48 (2): 290~293

14. Muroi M, Kimura I, Kimura M. Blocking effects of hypaconitine and aconitine on nerve action potentials in phrenic nerve – diaphragm muscles of mice. *Neuropharmacology*, 1990, 29 (6): 567 ~ 572
15. Gutser UT, Friese J, Heubach JF, *et al*. Mode of antinociceptive and toxic action of alkaloids of Aconitum spec. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*., 1998, 357 (1): 39 ~ 48
16. Ohta H, Seto Y, Tsunoda N. Determination of Aconitum alkaloids in blood and urine samples. Ⅰ. High – performance liquid chromatographic separation, solid – phase extraction and mass spectrometric confirmation. *Chromatogr*. *B*, 1997, 691 (2): 351 ~ 356
17. Ohta H, Seto Y, Tsunoda N, *et al*. Determination of Aconitum alkaloids in blood and urine samples. Ⅱ. Capillary liquid chromatographic – frit fast atom bombardment mass spectrometric analysis. *J*. *Chromatogr*. *B*, 1998, 714 (2): 215 ~ 221
18. Hayashida M, Hayakawa H, Wada K, *et al*. A column – switching LC/MS/ESI method for detecting tetrodotoxin and Aconitum alkaloids in serum. *Leg*. *Med*., 2003, 5 (Suppl. 1): S101 ~ 104
19. 王永高，朱元龙，朱任宏. 北草乌中的生物碱. 药学学报，1980，15 (9)：527 ~ 531
20. Shim SH, Kim JS, Kang SS, *et al*. Alkaloids constituents from *Aconitum jaluense*. *Arch*. *Pharm*. *Res*., 2003, 26 (9): 709 ~ 715
21. Pelletier SW, Djarmati Z. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance: aconitine – type diterpenoid alkaloids from Aconitum and Delphinium species. *J*. *Amer*. *Chem*. *Soc*., 1976, 98 (9): 2626 ~ 2636

辽乌头碱

【英文名】Jesaconitine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{35}H_{49}NO_{12}$，675

【来源】

1. 薄叶乌头 *Aconitum fischeri* Reichb.[1]
2. 御岳乌头 *A*. *mitakense* Nakai[2]
3. 虾夷乌头 *A*. *yesoense* Nakai[3]

【ADME/Tox.】

一自杀妇女吞服乌头制剂 4h 后死亡，血液和尿液中辽乌头碱含量分别为 69.1 ng·mL^{-1}和 237.8ng·mL^{-1}。辽乌头碱在肾脏、肝脏和胆汁中的浓度高于其他器官和血清，提示辽乌头碱从肝脏和肾脏清除。在胃肠道，回肠中辽乌头碱含量为 471.3 ng·g^{-1}，提示辽乌头碱亦从粪便中排泄[4]。

【生物活性】

参见“次乌头碱”。

【分析方法】

参见“次乌头碱”。

【化学结构谱学数据】

辽乌头碱：无定型粉末，mp 128～131℃；EI－MS *m/z*：451 $[M]^+$，420（100）。^1H－NMR（$CDCl_3$）：δ 4.82（1H，d，J = 5.0 Hz，H－14β），3.85（3H，s，arom.－OMe），1.44（3H，s，COMe）[3,5]；^{13}C－NMR（$CDCl_3$）：δ 82.3（C－1），33.6（C－2），70.6（C－3），43.1（C－4），46.6（C－5），83.3（C－6），44.6[b]（C－7），91.1（C－8），44.2[b]（C－9），40.8（C－10），49.9（C－11），35.8（C－12），74.0（C－13），78.6[a]（C－14），78.8[a]（C－15），90.0（C－16），60.9（C－17），75.8（C－18），46.9（C－19），48.9（C－20），13.3（C－21），172.4（－COMe），21.5（－COMe），165.7（C－22），122.1（arom.－C－1），131.6（arom.－C－2），113.8（arom.－C－3），163.5（arom.－C－4），113.8（arom.－C－5），131.6（arom.－C－6），55.8 q（C_1－OMe），57.9（C_6－OMe），55.4（arom.－C_4－OMe），61.1（C_{16}－OMe），59.0（C_{18}－OMe）（a 和 b 可能互换）[6,7]。

辽乌头碱过氯酸（$HClO_4$）盐：棱晶（EtOH），mp 230～232℃（dec.）；$[\alpha]_D$ －16.7°（MeOH）。

参 考 文 献

1. Windholz M ed. *The Merck Index*. Tenth Edition, 1983: 5105
2. Southon IW, Buckingham J ed. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman and Hall Ltd., 1989: 606
3. Takayama H, Tokita A, Ito M, *et al*. On the alkaloids of *Aconitum yesoense* Nakai. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102: 245～257
4. Ito K, Tanaka S, Funayama M, *et al*. Distribution of Aconitum alkaloids in body fluids and tissues in a suicidal case of aconite ingestion. *J. Anal. Toxicol.*, 2000, 24 (5): 348～353
5. Keith LH, Pelletier SW. The pyrolysis and structure of jesaconitine. *J. Org. Chem.*, 1968, 33: 2497～2499
6. Mori T, Bando H, Kanaiwa Y, *et al*. Studies on the constituents of Aconitum species. Ⅱ. Structure of deoxyjesaconitine. *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 31: 2884～2886
7. Bando H, Kanaiwa Y, Wada K, *et al*. Structure of deoxyjesaconitine, a new diterpene alkaloid from Aconitum subcuneatum Nakai. *Heterocycles*, 1981, 16: 1723～1725

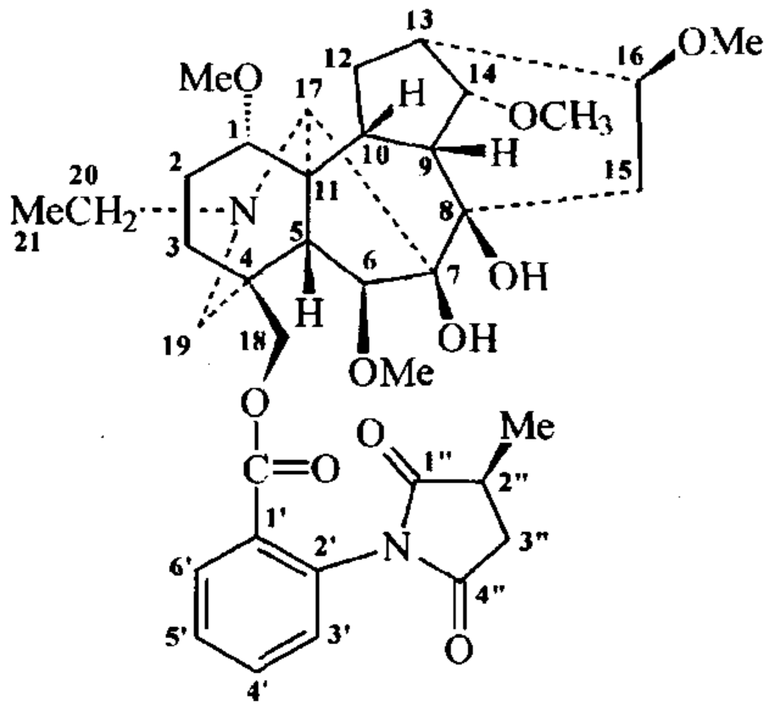
刺 乌 头 碱

【化学名】20－Ethyl－1，14，16－trimethoxy－4－［2－（acetylamino）benzoate］－aconitine－4，8，9－triol，（1α，14α，16β）－

【英文名】Lappaconitine

【异名】拉普乌头碱，高乌甲素，赣乌头碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{32}H_{44}N_2O_8$，584

【来源】

1．滇西乌头 *Aconitum bulleyanum* Diels 的根[1]

2．赣皖乌头 *A．finetianum* Hand．－Mazz．根[2]

3．北方乌头 *A．septentrionale* Koelle[3,4]

4．高乌头 *A．sinomontanum* Nakai 的根[5,6]

5．克什米尔翠雀 *Delphinium cashmirianum* Royle 的根[7]

【ADME/Tox.】

1．代谢

给大鼠静脉注射刺乌头碱盐酸盐，在尿液中可检测到代谢产物[8]；给人肌内注射刺乌头碱盐酸盐，在尿液中可检测到刺乌头碱、*N*－去乙酰基－16－*O*－去甲基刺乌头碱（*N*－deacetyl－16－*O*－demethyllappaconitine）和 *N*－去乙酰基刺乌头碱（*N*－deacetyllappaconitine）[9]。刺乌头碱在大鼠脑海马切片中可被代谢为 *N*－去乙酰基刺乌头碱[10]。

2．毒性和/或不良反应

刺乌头碱小鼠静脉注射、腹腔注射和灌胃的 LD_{50}分别为 6.9、9.1、20mg·kg^{-1}。也有报道静脉注射的 LD_{50}为 11.5mg·kg^{-1}。

【生物活性】

1．致心律失常作用

刺乌头碱对豚鼠离体前房 Na^+ 通道位点Ⅱ亲和性弱（K_i 约为 11.5μM），对心脏的毒性也低（致心搏徐缓浓度为 3μM）；对 Na^+ 通道有抑制作用[11]。在 10^{-4}M 浓度时，使豚鼠离体心房产生心律不齐，但不增加心率。给麻醉家兔注射刺乌头碱、*N*－去乙酰基刺乌头碱和刺乌头胺达 1mg·kg^{-1}时立刻发现心脏节律，并且心率失常[7]。

2．对神经系统的作用

用大鼠脑海马切片试验证明，刺乌头碱和 *N*－去酰基刺乌头碱在 100μM 浓度以下对神经有很强的抑制活性，而结构上相关的刺乌头尼定碱则无抑制活性。*N*－去酰基刺乌头碱作为刺乌头碱在大鼠脑中的代谢产物，其活性比刺乌头碱（3～100μM）更强[10]。

3．心血管系统作用

静脉注射刺乌头碱（150μg·kg^{-1}）能增加心脏迷走神经传入神经活性（16.2%），降低心脏交感神经传入神经活性（12.5%）。其衍生物 *N* – 去乙酰基刺乌头碱在同样剂量下，增加心脏迷走神经传入神经活性（40%），降低心脏交感神经传入神经活性（23.5%）。刺乌头碱和 *N* – 去乙酰基刺乌头碱也能够降低动脉血压和心率。刺乌头碱在 300μg·kg^{-1}剂量也产生同样的作用。这些结果证明某些二萜生物碱活化自主反射受体，包括心脏自主反射受体，极性化合物 *N* – 去乙酰基刺乌头碱比非极性化合物刺乌头碱更有效[12]。提示可试用于治疗高血压。

4．止痛和麻醉作用

刺乌头碱有明显的止痛和局部麻醉作用，其作用比可卡因和普鲁卡因强而优于吗啡和杜冷丁。对福尔马林刺激小鼠所致伤害性的抗感受伤害作用较低，其 ED_{50} 约为 2.8mg·kg^{-1}[11]。如在热板法、尾浸没法、尾捏痛法、尾压法、醋酸所致甩法等与吗啡、吲哚美辛和乙酰水杨酸比较，给小鼠或大鼠灌胃或皮下注射刺乌头碱呈现很强的止痛作用，强于吲哚美辛和乙酰水杨酸，低于吗啡 2～5 倍。但在大鼠尾浸没法中，灌胃和皮下注射刺乌头碱的作用比吗啡更强[13]。刺乌头碱的抗感受伤害作用与脑 β – 肾上腺受体和 5 – HT_2 受体、脊髓 5 – HT_1 受体有关[14～18]，也与降低细胞内 Ca^{2+} 的有效利用有关[19]。

【分析方法】

1．HPLC 法分析大鼠尿液中刺乌头碱的代谢产物[8]

仪器：高效液相色谱仪，电化学和紫外检测器。

色谱条件：色谱柱为 μBondapak C_{18}柱（300mm×7.8 mm I.D.），流动相为 0.5%醋酸铵（w/v，pH 5.2）– 四氢呋喃 – 甲醇 – 乙腈（17:3:2:1，v/v），流速为 1.5mL·min^{-1}，电压为 +1.0V。

测试样品的制备：给大鼠静脉注射刺乌头碱盐酸盐，取尿液样品 20mL，调 pH 9.0，用 10mL 氯仿 – 甲醇（10:1，v/v）萃取三次。回收有机溶剂，残渣用 0.5%醋酸铵缓冲液（pH 3.0）10mL 溶解，过 Sep – Pak C_{18}柱，连续用水（10mL）、10%甲醇（5mL）和甲醇（20mL）洗脱，蒸发洗脱液，进样分析。在尿液中可检测到刺乌头碱、*N* – 去乙酰基 – 16 – *O* – 去甲基刺乌头碱（*N* – deacetyl – 16 – *O* – demethyllappaconitine）和 *N* – 去乙酰基刺乌头碱（*N* – deacetyllappaconitine）。

2．HPLC 法分析人尿液中刺乌头碱的代谢产物[9]

仪器：高效液相色谱仪，电化学和紫外检测器。

色谱条件：参照上法。

给人肌内注射刺乌头碱盐酸盐，取尿液样品、氯仿萃取、Sep – Pak C_{18}柱纯化，进样分析。在尿液中可检测到刺乌头碱、*N* – 去乙酰基 – 16 – *O* – 去甲基刺乌头碱和 *N* – 去乙酰基刺乌头碱。

【化学结构谱学数据】

刺乌头碱：白色块状结晶（EtOH），mp 224～225℃；$[\alpha]_D$ + 27.0°（*c* 0.22，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3560，3536（OH），3255（NH），1701，1686（C = O），1587（arom.），1263（– O –），1087，763（二取代苯）；UVλ_{max}^{EtOH} nm（logε）：225（4.44），254（4.18），310

(3.77); EI - MS m/z: 584 $[M]^+$ (9), 569 $[M-15]^+$ (12), 553 $[M-31]^+$ (66), 535 $[M-31-18]^+$ (19), 405 (100), 390 (100), 178 (88), 136 (100), 119 (100)。^{1}H - NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.11 (3H, t, $J=7.0$ Hz, N - CH_2CH_3), 2.20 (3H, s, $NHCOCH_3$), 3.28 (6H, s, $OCH_3 \times 2$), 3.39 (3H, s, OCH_3), 7.02, 7.50 (each 1H, t, arom - H), 7.92 和 8.64 (each 1H, d, arom - H), 11.05 (1H, s, *N*HCOMe)[1]; ^{1}H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 11.0 (1H, br s, *N* - H), 8.68, 7.90 (each 1H, d, $J=7.0$ Hz, arom - H), 7.50, 7.02 (each 1H, t, $J=7.0$ Hz, arom - H), 3.60 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H - 19), 3.55 (1H, br s, OH), 3.45 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H - 14β), 3.43 (3H, s, OCH_3), 3.32 (3H, s, OCH_3), 3.30 (3H, s, OCH_3), 3.20 (2H, dd, $J=6.0$, 9.0 Hz, H - 16α, H - 16β), 3.06 (1H, s, H - 17), 2.55 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H - 19), 2.28 (1H, br s, OH), 2.22 (3H, s, $COCH_3$), 1.11 (3H, t, $J=7.0$ Hz, *N* - CH_2CH_3)[2,3,7,8,20]; ^{13}C - NMR (50.0 MHz, $CDCl_3$) δ: 84.0 (C - 1), 26.0 (C - 2), 31.7 (C - 3), 84.5 (C - 4), 48.3 (C - 5), 26.6 (C - 6), 47.7 (C - 7), 75.3 (C - 8), 78.4 (C - 9), 49.7 (C - 10), 50.8 (C - 11), 24.0 (C - 12), 36.1 (C - 13), 89.9 (C - 14), 44.6 (C - 15), 82.7 (C - 16), 61.3 (C - 17), 55.3 (C - 19), 48.9 (*N* - $\underline{C}H_2Me$), 13.4 (*N* - CH_2Me), 56.4 (C_1 - OMe), 57.7 (C_{14} - OMe), 55.9 (C_{16} - OMe), 167.2 (arom. - CO), 115.6 (C - 1′), 141.4 (C - 2′), 120.0 (C - 3′), 134.2 (C - 4′), 122.2 (C - 5′), 131.1 (C - 6′), 168.9 (*N*HCOMe), 25.5 (NH$\underline{C}$OMe)[2,4,21,22]。

【附记】

用于镇痛、细菌性痢疾和肠炎。

参 考 文 献

1. 马晓强，蒋山好，朱大元. 滇西乌头中的二萜生物碱. 中国中药杂志，1998，23 (11)：679 ~ 680
2. 蒋山好，朱元龙，朱任宏. 赣皖乌头的研究. 药学学报，1982，17 (4)：288，283 ~ 287
3. Marion L, Fonzes L, Wilkins CK, *et al*. The alkaloids of *Aconitum septentrionale* Koelle. *Can. J. Chem.*, 1967, 45: 969 ~ 973
4. Pelletier SW, Mody NV, Sawhney RS. ^{13}C Nuclear magnetic resonance spectra of some C_{19} - diterpenoid alkaloids and their derivatives. *Can. J. Chem.*, 1979, 57: 1652 ~ 1655
5. 韦璧瑜，孔宪武，赵志远，等. 高乌头中的生物碱成分. 中药通报，1981，6 (2)：26 ~ 28
6. 彭崇胜，王建忠，简锡贤，等. 高乌头和彭州岩乌头中生物碱成分的研究. 天然产物研究与开发，2000，12 (4)：45 ~ 51
7. Shamma M, Chinnasamy P, Miana GA, *et al*. The alkaloids of *Delphinium cashmirianum*. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42 (6): 615 ~ 623
8. Xie FM, Wang HC, Shu HL, *et al*. Separation and characterization of the metabolic products of lappaconitine in rat urine by high - performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 1990, 526 (1): 109 ~ 118
9. Xie FM, Wang HC, Li JH, *et al*. Studies on the metabolism of lappaconitine in humans. Identification of the metabolites of lappaconitine in human urine by high performance liquid chromatography. *Biomed. Chromatogr.*, 1990, 4 (1): 43 ~ 46
10. Ameri A. Structure - dependent differences in the effects of the Aconitum alkaloids lappaconitine, *N* - desacetyl-

lappaconitine and lappaconidine in rat hippocampal slices. *Brain Res.*, 1997, 769 (1): 36 ~ 43

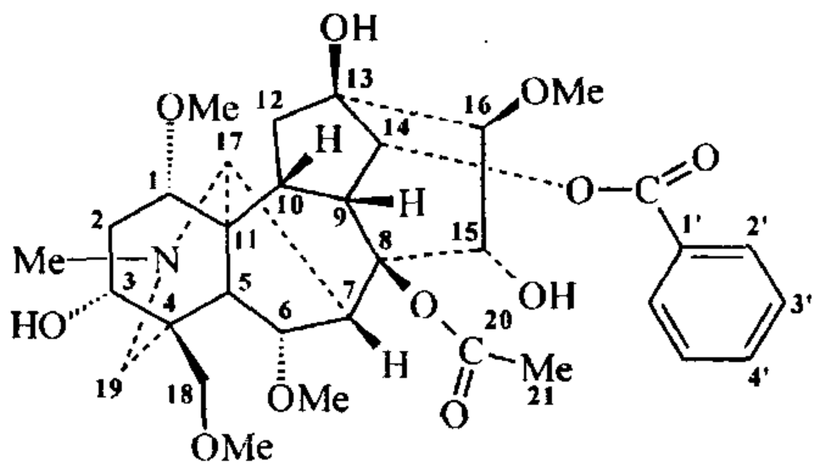
11. Gutser UT, Friese J, Heubach JF, *et al*. Mode of antinociceptive and toxic action of alkaloids of Aconitum spec.. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 1998, 357 (1): 39 ~ 48
12. Chiao H, Pelletier SW, Desai HK, *et al*. Effect of diterpenoid alkaloids on cardiac sympathetic efferent and vagal afferent nerve activity. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, 283 (1 - 3): 103 ~ 106
13. Ono M, Satoh T. Pharmacological studies of lappaconitine. Analgesic activities. *Arzneimittelforschung*. 1988, 38 (7): 892 ~ 895
14. Ono M, Satoh T. Pharmacological studies of lappaconitine. Analgesia produced by intracerebroventricular, intracisternal and intrathecal injections. *J. Pharmacobiodyn.*, 1990, 13 (6): 374 ~ 377
15. Ono M, Satoh T. Pharmacological studies of lappaconitine: supraspinal - spinal interaction in antinociception. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1991, 309: 32 ~ 41
16. Ono M, Satoh T. Pharmacological studies on lappaconitine: antinociception and inhibition of the spinal action of substance P and somatostatin. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1991, 55 (4): 523 ~ 530
17. Ono M, Satoh T. Pharmacological studies on lappaconitine: possible interaction with endogenous noradrenergic and serotonergic pathways to induce antinociception. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1992, 58 (3): 251 ~ 257
18. Guo X, Tang XC. Lappaconitine and *N* - deacetyllappaconitine potentiate footshock - induced analgesia in rats. *Life Sci.*, 1991, 48 (14): 1365 ~ 1370
19. Guo X, Tang XC. Effects of central Ca^{2+} on analgesic action of lappaconitine. *Acta Pharmacologica Sinica*. 1989, 10 (6): 504 ~ 507
20. De Quan Y, Das BC. Alkaloids of Aconitum barbatum. *Planta Med.*, 1983, 49: 85 ~ 89
21. Wang FP, Peng CS, Jian XX, *et al*. Five new norditerpenoid alkaloids from *Aconitum sinomontanum*. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2001, 3 (1): 15 ~ 22
22. Pelletier SW, Mody NV, Venkov AP, *et al*. The structure of ranacositine, a new diterpenoid alkaloid of Aconitum ranuaculaefolium. *Tetrahedron. Lett.*, 1978, 5045 ~ 5046

中 乌 头 碱

【英文名】Mesaconitine

【异名】新乌头碱

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{33}H_{45}NO_{11}$，631

【来源】

1. 乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的块根[1,2]

2. 日本乌头 *A. japonicum* Thunb. 的块根[3]

3. 北草乌 *A. kusnezoffii* Reichb. 的根[4,5~7]

4. 虾夷乌头 *A. yesoense* Nakai[8]

【ADME/Tox.】

给犬肌内注射四逆汤有效部位，乌头类生物碱在犬体内均呈一级动力学消除，血药浓度-时间曲线符合开放一房室模型的特征。以包括双酯型生物碱乌头碱（aconitine）、中乌头碱（mesaconitine）、次乌头碱（hypaconitine）及其水解产物等为指标测得主要药代动力学参数[9]为：C_0 = （2.69679 ± 0.12707）μg·mL^{-1}，V = （0.02996 ± 0.00138）L·kg^{-1}，K_a = （4.94052 ± 1.03557）h^{-1}，K = （0.32852 ± 0.01525）h^{-1}，$t_{1/2}K_a$ = （0.14411 ± 0.02760）h，$t_{1/2}K$ = （2.11256 ± 0.10009）h，t_p = （0.59622 ± 0.07528）h^{-1}，C_{max} = （2.21856 ± 0.17656）μg·mL^{-1}，AUC = （8.2332 ± 0.78531）mg·h^{-1}·L^{-1}，CL = （0.00986 ± 0.00090）L·kg^{-1}·h^{-1}。

【生物活性】

1. 对血管的作用

中乌头碱能引起内皮依赖的和 NO 介导的大鼠离体主动脉松弛。在 10、30、100 μM 浓度对去甲肾上腺素预处理的大鼠离体胃动脉血管有松弛作用，并呈浓度依赖效应。但对 NO 合酶抑制剂 L-NNA 和环氧化酶抑制剂吲哚美辛对大鼠离体胃动脉血管的作用有拮抗作用。中乌头碱的这一作用与 Ca^{2+} 内流和内皮 NO 合酶有关，主要引起内皮超极化因子释放[3,10]。在 10^{-8} ~ 10^{-5}g·mL^{-1}浓度，中乌头碱也能引起豚鼠离体回肠收缩，并呈浓度依赖效应；稍增强乙酰胆碱和组胺的作用，增强电刺激作用。反复给予中乌头碱有快速减敏性作用。低剂量收缩作用与神经节后胆碱神经释放乙酰胆碱有关，高剂量收缩作用与回肠释放前列腺素有关[11]。在 3×10^{-6} ~ 10^{-4}g·mL^{-1}浓度，中乌头碱还能引起豚鼠离体输精管收缩，并呈浓度依赖效应；对去甲肾上腺素、乙酰胆碱、组胺和酪胺引起的收缩呈现非特异的增强作用。反复给予中乌头碱有快速减敏性作用。此收缩作用与前突触神经点释放去甲肾上腺素和后突触膜兴奋有关[12]。

2. 对中枢神经系统的作用

中乌头碱作用于去甲肾上腺能系统而增强大鼠海马锥体细胞兴奋性，其作用机制至少与抑制去甲肾上腺素摄取，从而增高神经外去甲肾上腺素水平有关[13]。在 30nM ~ 1μM 浓度对大鼠海马切片的反应刺激性和自发癫痫性有拮抗作用，并呈浓度依赖效应，这一作用可能由 α-肾上腺受体所介导[14]。

低剂量的中乌头碱对大鼠海马切片 CA1 区域有兴奋作用。由于通过 β-肾上腺受体介导，细胞外兴奋过程持久[15]。

3. 镇痛抗炎作用

中乌头碱有止痛和抗炎活性[16]，此活性与其对中枢儿茶酚胺，特别是去甲肾上腺素能系统的作用有关[17,18]。此外，中乌头碱对大鼠脑干网状核类巨细胞（NRPG）、大缝际核（NRM）和神经灰质周水管（PAG）皆有抗感受性伤害作用[19]，其作用也是通过 β-肾上腺受体介导的[20]。

【分析方法】

LC－MS－MS 分析血液中中乌头碱[21]

仪器：ABI3000 质谱仪，HP1100 系列液相色谱仪系统。

色谱条件：Thermo Hypersil AQUASIL C_{18}色谱柱（50 mm×2 mm I.D.，5 μm），流动相为 0.04%三氟乙酸水溶液－乙腈（60:40），流速为 0.2mL·min^{-1}，进样 5.0μL。

质谱条件：电喷雾离子源 ESI，正离子 MRM 扫描，喷雾口位置 3:7，雾化气流速 10 L·min^{-1}，气帘气流速 10L·min^{-1}，碰撞气流速 9L·min^{-1}，离子源电压 5500V，离子源温度 400℃。

储备液的制备：精确称取乌头碱、次乌头碱、中乌头碱和内标盐酸普罗帕酮，分别用甲醇配成含量为 1.0mg·mL^{-1}的储备液，置于 4℃冰箱内保存。

血样萃取方法：吸取血样 100μL，置于 1.5mL 塑料离心管内，加入含内标盐酸普罗帕酮 4.0ng·mL^{-1}的 1%三氯乙酸－乙腈液 200μL，旋涡混合，超声萃取 10min，在 17000rpm 离心 3min，吸取上清液 5.0μL 直接进样分析。

系统适用性分析：本法线性相关系数 $r \geqslant 0.9922$。最低检测浓度（LOQ，S/N＝5）分别为乌头碱 2.0 ng·mL^{-1}，次乌头碱 0.5 ng·mL^{-1}，中乌头碱 0.5 ng·mL^{-1}。空白血添加回收率 91.25%～103.1%，变异系数＜10.93%。

应用本法测得误服用草乌粉末制成的外用药粉而死亡者血中乌头碱 aconitine、次乌头碱 hypaconitine、中乌头碱含量分别为 25.9 ng·mL^{-1}、56.8 ng·mL^{-1}、34.3 ng·mL^{-1}。

【化学结构谱学数据】

中乌头碱：无定型粉末（MeOH），mp 195.5～196℃[22,1,2,4]；无色针晶（MeOH），mp 189～190℃；$[\alpha]_D$ + 16°（*c* 0.1，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3507（OH），1713（酯 C＝O），1638arom.C＝C），1277（OAc），1098，1028，716[23]；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：232（4.25）[4]；EI－MS *m/z*：631 $[M]^+$（2），600 $[M-OMe]^+$（50），540 $[M-OMe-MeCOOH]^+$（100）[8]；EI－MS *m/z*：631 $[M]^+$（0.1），616 $[M-Me]^+$（0.3），614 $[M-OH]^+$（0.3），600 $[M-OMe]^+$（17.1），574 $[M-MeCOO]^+$（15.8），556 $[M-Me-MeCOOH]^+$（55.3），540 $[M-OMe-MeCOOH]^+$（100），522 $[M-OMe-MeCOOH-H_2O]^+$（13.8），418 $[M-OMe-MeCOOH-H_2O-C_6H_5CO-H]^+$（5.8），252（21.7），178（25.0），105 $[C_6H_5CO]^+$（19.1）[23]。^{1}H－NMR（200 MHz，$CDCl_3$）δ：1.36（3H，s，COMe），2.33（3H，s，*N*－Me），2.87（1H，br s，H－17），3.15（3H，s，C_1－OMe），3.27（3H，s，C_6－OMe），3.29（3H，s，C_{16}－OMe），3.32（1H，br d，*J*＝5.4 Hz，H－16α），3.59（2H，dd，*J*＝9.0 Hz，H－18），3.72（1H，dd，*J*＝5.0，10.0 Hz，H－3β），3.73（3H，s，C_{16}－OMe），3.94（1H，s，OH－13），4.03（1H，d，*J*＝6.5 Hz，H－6β），4.35（1H，d，*J*＝2.5 Hz，OH－15），4.45（1H，dd，*J*＝2.5，5.5 Hz，H－15β），4.86（1H，d，*J*＝5.0 Hz，H－14β）；^{1}H NMR（200 MHz，C_5D_5N）δ：2.70（2H，q，*J*＝12.0，12.0，12.0 Hz，H－2），3.10（1H，m，H－1），4.00（1H，d，*J*＝5.0，12.5 Hz，H－3）[4,8]。^{1}H－NMR（300 MHz，C_5D_5N）δ：1.35（3H，s，COMe），2.32（3H，s，*N*－Me），3.04（1H，br s，H－17），3.08（1H，dd，*J*＝6.3，9.6 Hz，H－1β），3.14（3H，s，C_1－OMe），3.26（3H，s，C_6－OMe），3.27（3H，s，C_{16}－OMe），3.30（1H，br d，*J*＝4.8 Hz，H－16α），3.53（1H，d，*J*＝9.1 Hz，H_a－18），3.62（1H，d，*J*＝9.1 Hz，Hb－18），3.71（3H，s，C_{18}－OMe），

3.72 (1H, overlap, H-3β), 3.93 (1H, br s, OH-13), 4.01 (1H, br d, J = 6.3 Hz, H-6β), 4.33 (1H, d, J = 3.0 Hz, OH-15), 4.44 (1H, dd, J = 3.0, 5.4 Hz, H-15β), 4.85 (1H, br d, J = 5.1 Hz, H-14β), 7.44 (2H, tt, J = 1.2, 7.2 Hz, H-3′, H-5′), 7.56 (2H, tt, J = 1.2, 7.2 Hz, H-4′), 8.01 (2H, dt, J = 1.2, 7.2 Hz, H-2′, H-6′)[23]; ^{13}C-NMR (25.03 MHz, $CDCl_3$) δ: 83.2 (C-1), 35.9 (C-2), 70.8 (C-3), 43.5 (C-4), 46.5 (C-5), 82.4 (C-6), 44.3[a] (C-7), 91.8 (C-8), 43.8[a] (C-9), 40.9 (C-10), 50.0 (C-11), 34.2 (C-12), 74.1 (C-13), 78.9 (C-14), 78.9 (C-15), 90.1 (C-16), 62.2 (C-17), 75.8 (C-18), 49.4 (C-19), 42.4 (*N*-Me), 172.3 (C-20), 21.4 (C-21), 166.0 (arom.-CO), 129.9 (C-1′), 129.6 (C-2′), 128.6 (C-3′), 133.2 (C-4′), 128.6 (C-5′), 129.6 (C-6′), 56.2 (C_1-OMe), 57.9 (C_6-OMe), 61.0 (C_{16}-OMe), 59.0 (C_{18}-OMe) (a: 可以互换)[24]; ^{13}C-NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ: 83.1 (C-1), 35.7 (C-2), 71.0 (C-3), 43.4 (C-4), 46.5 (C-5), 82.4 (C-6), 44.2 (C-7), 91.8 (C-8), 43.6 (C-9), 40.7 (C-10), 49.9 (C-11), 34.1 (C-12), 74.0 (C-13), 78.8 (C-14), 78.8 (C-15), 89.9 (C-16), 62.1 (C-17), 76.2 (C-18), 49.4 (C-19), 42.6 (*N*-Me), 172.4 (C-20), 21.4 (C-21), 166.0 (arom.-CO), 129.7 (C-1′), 129.6 (C-2′), 128.6 (C-3′), 133.3 (C-4′), 128.6 (C-5′), 129.6 (C-6′), 56.3 (C_1-OMe), 57.9 (C_6-OMe), 61.0 (C_{16}-OMe), 59.1 (C_{18}-OMe)[23]。

【附记】

用于止痛和抗炎。但由于中乌头碱毒性很大[25]，使用时应慎重。

参 考 文 献

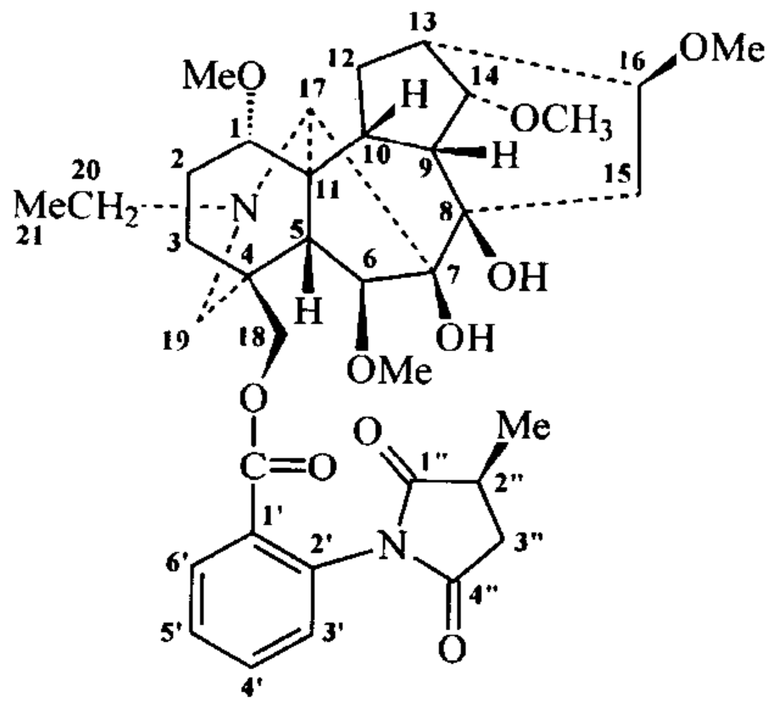
1. Kitagawa Ⅰ, Chen ZL, Yoshihara M, *et al*. Chemical studies on crude drug processing. Ⅱ. Aconiti tuber (1). On the constituents of "chuan-wu", the dried tuber of *Aconitum carmichaeli* Debx. *Yakugaku Zasshi*, 1984, 104 (8): 848~857
2. 张迪华，李慧颖，宋维良. 中药附子成分研究 II. 白附片的化学成分. 中草药，1982，13 (11)：481~484
3. Mitamura M, Boussery K, Horie S, *et al*. Vasorelaxing effect of mesaconitine, an alkaloid from *Aconitum japonicum*, on rat small gastric artery: possible involvement of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2002, 89 (4): 380~387
4. 王永高，朱元龙，朱任宏. 北草乌中的生物碱. 药学学报，1980，15 (9)：527~531
5. 邹恩济，冯国庆. 压力对蒸草乌生物碱含量的影响. 中药通报，1988，13 (11)：19~20
6. 黄建明，郭济贤，孙明明. 草乌中生物碱含量测定方法的研究. 中药材，2002，25 (12)：878~880
7. 李正邦，吕光华，陈东林，等. 草乌中生物碱的化学研究. 天然产物研究与开发，1997，9 (1)：9~13
8. Takayama H, Tokita A, Ito M, *et al*. On the alkaloids of *Aconitum yesoense* Nakai. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102: 245~257
9. 李锐，晏亦林，周莉玲，等. 四逆汤的药动学研究. 中成药，2002，24 (10)：777~781
10. Mitamura M, Horie S, Sakaguchi M, *et al*. Mesaconitine-induced relaxation in rat aorta: involvement of Ca^{2+}

influx and nitric – oxide synthase in the endothelium. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 436 (3): 217 ~ 225
11. Sato H, Ito T, Ohizumi Y, *et al*. Mechanism of mesaconitine – induced contractile response in guinea – pig ileum. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1980, 32 (2): 97 ~ 100
12. Sato H, Ohizumi Y, Hikino H. Mechanism of mesaconitine – induced contractile response in guinea pig vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.*, 1979, 55 (1): 83 ~ 92
13. Ameri A, Seitz U. Effects of mesaconitine on [^{3}H] noradrenaline uptake and neuronal excitability in rat hippocampus. *Exp. Brain Res.*, 1998, 121 (4): 451 ~ 456
14. Ameri A. Inhibition of stimulus – triggered and spontaneous epileptiform activity in rat hippocampal slices by the Aconitum alkaloid mesaconitine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 342 (2 – 3): 183 ~ 191
15. Ameri A. Effects of the Aconitum alkaloid mesaconitine in rat hippocampal slices and the involvement of alpha – and beta – adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 123 (2): 243 ~ 250
16. Murayama M, Mori T, Bando H, *et al*. Studies on the constituents of Aconitum species. Ⅸ. The pharmacological properties of pyro – type aconitine alkaloids, components of processed aconite powder 'kako – bushi – matsu': analgesic, antiinflammatory and acute toxic activities. *J. Ethnopharmacol.*, 1991, 35 (2): 159 ~ 164
17. Murayama M, Ito T, Konno C, *et al*. Mechanism of analgesic action of mesaconitine. I. Relationship between analgesic effect and central monoamines or opiate receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 1984, 101 (1 – 2): 29 ~ 36
18. Hikino H, Takata H, Fujiwara M, *et al*. Mechanism of inhibitory action of mesaconitine in acute inflammations. *Eur. J. Pharmacol.*, 1982, 82 (1 – 2): 65 ~ 71
19. Suzuki Y, Oyama T, Ishige A, *et al*. Antinociceptive mechanism of the aconitine alkaloids mesaconitine and benzoylmesaconine. *Planta Med.*, 1994, 60 (5): 391 ~ 394
20. Hikino H, Murayama M. Mechanism of the antinociceptive action of mesaconitine: participation of brain stem and lumbar enlargement. *Br. J. Pharmacol.*, 1985, 85 (3): 575 ~ 580
21. 张润生，余琛，刘罡一，等. 血液中乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的 LC – MS – MS 分析. 中国法医学杂志，2004，19 (5)：265 ~ 266
22. Sakai SI, Yamamoto I, Hotoda K, *et al*. On the alkaloids of *Aconitum ibukiense* Nakai collected at Mt. Ryosen (Shiga Prof.). *Yakugaku Zasshi*, 1984, 104: 222 ~ 237
23. Shim SH, Kim JS, Kang SS, *et al*. Alkaloids constituents from *Aconitum jaluense*. *Arch. Pharm. Res.*, 2003, 26 (9): 709 ~ 715
24. Pelletier SW, Djarmati Z. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance: aconitine – type diterpenoid alkaloids from Aconitum and Delphinium species. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, 98 (9): 2626 ~ 2636
25. Chan TY, Tomlinson B, Critchley JA, *et al*. Herb – induced aconitine poisoning presenting as tetraplegia. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1994, 36 (2): 133 ~ 134

甲基牛扁碱

【英文名】Methyllycaconitine
【异名】Delartine，Delsemidine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{37}H_{50}N_2O_{10}$，682

【来源】

1. 飞燕草 *Delphinium ajacis* L.［= *Consolida ajacis*（L.）Schur］[1]
2. 安德逊氏翠雀 *Delphinium andersonii* Gray. 的地上部分[2]
3. 安徽翠雀 *D. anhweiense* W. T. Wang 的根[3]
4. 巴比氏翠雀 *D. barbeyi* Huth.[4]
5. 布朗氏翠雀 *D. brownii*[5]
6. 须花翠雀 *D. delavayi* Franch var. *pogonanthum*（Hand. - Mazz.）W. T. Wang[6]
7. 深裂翠雀 *D. dissectum* Huth. 的地上部分[7]
8. 高飞燕草 *D. elatum* L. 的种子[8,9]
9. 高翠雀 *D. excelsum* Reichenb. 的地上部分[7]
10. 秦岭翠雀花 *D. giraldii* Diels 的全草[10]
11. 变粉绿色翠雀 *D. glaucescens* Rybd.[11]
12. 翠雀 *D. grandiflorum* L. 的地上部分[7]
13. 纳托耳氏翠雀 *D. nuttallianum*[12]
14. 腐肉翠雀 *D. stapeliosum* 的根[13]
15. 三距矮翠雀 *D. tricorne* Michaux[14]
16. 苦翠雀 *D. triste* Fisch. 的地上部分[7]

【ADME/Tox.】

给大鼠静脉注射甲基牛扁碱，其消除半衰期短，为 19min；口服生物利用度很低，但消除半衰期较长，为 408min。腹腔注射给药，可穿过血脑屏障进入脑，但没有发现不良反应。此种情况下血浆和脑的最高浓度分别为（694 ± 106）$ng \cdot mL^{-1}$和（32 ± 3）$ng \cdot g^{-1}$[15]。

将甲基牛扁碱按 2.0$mg \cdot kg^{-1}$剂量给小鼠静脉注射，注射后 0、1、2、5、10、15、30min 和 60min 处死动物，尸检。给药动物运动性增加、震颤、进展性呼吸困难、肌肉颤搐和惊厥。给药 20min 后，逐渐恢复至正常。甲基牛扁碱在血浆为正常二房室分布和消除（$r = 0.99$）形式。消除常数 $K = 0.0376$，消除半衰期为 18.4min。其他组织有类似的消除率[16]。

【生物活性】

甲基牛扁碱竞争性作用于烟酸受体[5]，抑制 α－环蛇毒素（α－bungarotoxin）与大鼠脑细胞膜、蛙和人肌肉样本、人肌肉细胞系 TE671 的结合，但作用强度有区别。与大鼠脑结合位点的结合常数 $K_i = 1.4 \times 10^{-9}$M，显著高于与肌肉受体的结合常数 $K_i = 10^{-6} \sim 10^{-5}$ M[17]，它是 α－环蛇毒素敏感性神经烟酸乙酰胆碱受体（nAChR）的强有力、选择性拮抗剂[15]。该受体在脑被命名为 7α 型－nAChR[18]。甲基牛扁碱与结构上有相关性的盐酸高飞燕草碱（elatine）和野罂粟碱（nudicauline）对 α－环蛇毒素与 7α 型－ nAChR 结合抑制作用的 IC_{50}分别为 7.6、6.1 和 1.7 nM，后两个化合物的作用更强，2－（*S*）－甲基丁二酰胺苯甲酰基是发挥高亲和性的必要结构单元[19]。此外还发现结构上类似的甲基牛扁碱、冰鸟罂粟碱、14－去乙酰基冰鸟罂粟碱、Barbinine 和 Deltaline 都是烟酸受体拮抗剂样物质，降低突触效应和阻碍神经肌传导[20]。其后的研究显示了甲基牛扁碱的作用与 7α 型－nAChR、3α 型－nAChR、4α，2β 型－nAChR、3α，2β 型－nAChR[21]和 3α/6α，2β，3β 型－nAChR[22]以及神经 5－HT、多巴释放的关系。

【化学结构谱学数据】

甲基牛扁碱：mp 131～132℃；$[\alpha]_D$ +48.87°（*c* 1.0，EtOH）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3458（OH），2930，1779（CONH），1716（COOR），1601，1491（CH，arom），1453（Me），1390（Me），1087（C－O－C）；UVλ_{max}^{EtOH}nm（log ε）：277（3.10），229（4.1）[7]；EI－MS *m/z*：682 $[M]^+$，667 $[M-Me]^+$，651 $[M-OMe]^+$，633 $[M-OMe-H_2O]^+$，619 $[M-OMe-OMe-H]^+$，216（甲基丁二酰胺苯甲酰基），188（甲基丁二酰胺苯基），146，91。^{1}H－NMR（90MHz，$CDCl_3$）δ：8.08（1H，d，*J* = 7.0 Hz，arom－H），7.64（2H，t，*J* = 7.0 Hz，arom－ H×2），7.36（1H，d，*J* = 7.0 Hz，arom－H），3.98（1H，s，OH），3.42（3H，s，OMe），3.36（6H，s，OMe×2），3.24（3H，s，OMe），1.45（3H，d，*J* = 7.0 Hz，CHMe），1.08（3H，t，*J* = 7.0 Hz，NCH_2Me）；^{13}C－NMR（22.5MHz，$CDCl_3$）δ：83.8（C－1），26.0（C－2），34.0（C－3），37.7（C－4），43.5（C－5），91.0（C－6），88.4（C－7），77.5（C－8），50.9（C－9），38.3（C－10），49.2（C－11），28.9（C－12），46.2（C－13），83.9（C－14），35.3（C－15），82.7（C－16），64.3（C－17），69.6（C－18），52.7（C－19），50.9t（C－20），13.9（C－21），55.5（C_1－OMe），57.7（C_6－OMe），58.3（C_{14}－OMe），56.1（C_{16}－OMe），164.1（C＝O），127.4（C－1′），133.3（C－2′），129.1（C－3′），133.3（C－4′），130.8（C－5′），130.1（C－6′），175.1（C－1″），35.3（C－2″），37.1（C－3″），179.1（C－4″），16.4（C－5″）[3]。^{13}C－NMR（500MHz，$CDCl_3$）：δ 83.9 d（C－1），26.0 t（C－2），32.0 t（C－3），37.6 s（C－4），50.3 d（C－5），90.8 d（C－6），88.5 s（C－7），77.4 s（C－8），43.2 d（C－9），46.1 d（C－10），49.0 s（C－11），28.7 t（C－12），38.0 d（C－13），83.9 d（C－14），33.6 t（C－15），82.5 d（C－16），64.5 d（C－17），69.5 t（C－18），52.3 t（C－19），50.9 t（C－20），14.0 q（C－21），55.7 q（C_1－OMe），58.2 q（C_6－OMe），57.8 q（C_{14}－OMe），56.3 q（C_{16}－OMe），164.1 s（C＝O），127.1 s（C－1′），133.1 s（C－2′），130.0 d（C－3′），133.6 d（C－4′），129.4 d（C－5′），131.0 d（C－6′），175.8 s（C－1″），35.3 d（C－2″），37.0 t（C－3″），179.8 s

(C-4″)，16.4 q (C-5″)[7]（文献3与文献7的某些碳谱数据不一致）。

参 考 文 献

1. Pelletier SW, Sawhney RS, Desai HK, *et al*. The diterpenoid alkaloids of *Consolida* ambigua. *Lloydia*, 1980, 43: 395~406
2. Pelletier SW, Panu HM, Kulanthaivel P. *et al*. New alkaloids from *Delphinium andersonii* Gray. *Heterocycles*, 1988, 27 (10): 2387~2393
3. 金继曙，种明才. 安徽翠雀化学成分的研究. 中草药，1986，17 (2)：49~51
4. Pfister JA, Panter KE, Manners GD. Effective dose in cattle of toxic alkaloids from tall larkspur (Delphinium barbeyi). *Vet. Hum. Toxicol.*, 1994, 36 (1): 10~11
5. Aiyar VN, Benn MH, Hanna T, *et al*. The principal toxin of *Delphinium brownii* Rydb., and its mode of action. *Experientia*, 1979, 35 (10): 1367~1368
6. Pelletier SW, Harraz FM, Badawi MM, *et al*. The diterpenoid alkaloids of *D. delavayi* Franch var. *pogonanthum* (H. -M.) Wang. *Heterocycles*, 1986, 24: 1853~1865
7. Batbayar N, Enkhzaya S, Tunsag J, *et al*. Norditerpenoid alkaloids from *Delphinium* species. *Phytochemistry*, 2003, 62: 543~550
8. Goodson JA. The alkaloids of the seeds of *Delphinium elatum*. L. *J. Chem. Soc.*, 1943, 139~141
9. Coates PA, Blagbrough IS, Lewis T, *et al*. An HPLC assay for the norditerpenoid alkaloid methyllycaconitine, a potent nicotinic acetylcholine receptor antagonist. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1995, 13 (12): 1541~1544
10. 王建莉，周先礼，王锋鹏. 秦岭翠雀花生物碱成分的研究. 天然产物研究与开发，2003，15 (6)：498~501
11. Pelletier SW, Dailey Jr. OD, Mody NV, *et al*. Isolation and structure elucidation of the alkaloids of *Delphinium glaucescens* Rybd. *J. Org. Chem.*, 1981, 46: 3284~3293
12. Gardner DR, Manners GD, Panter KE, *et al*. Three new toxic norditerpenoid alkaloids from the low larkspur Delphinium nuttallianum. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63 (8): 1127~1130
13. Shrestha PM, Katz A. Norditerpenoid alkaloids from the roots of *Delphinium stapeliosmum*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63 (1): 2~5
14. Pelletier SW, Bhattacharyya J. The nature of "delsemine" from *Delphinium semibarba* and *D. triorne michaux* (dwarf larkspur). *Tetrahedron Lett.*, 1977, 2735~2736
15. Turek JW, Kang CH, Campbell JE, *et al*. A sensitive technique for the detection of the alpha 7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor antagonist, methyllycaconitine, in rat plasma and brain. *J. Neurosci. Methods*, 1995, 61 (1-2): 113~118
16. Stegelmeier BL, Hall JO, Gardner DR, *et al*. The toxicity and kinetics of larkspur alkaloid, methyllycaconitine, in mice. *J. Anim. Sci.*, 2003, 81 (5): 1237~1241
17. Ward JM, Cockcroft VB, Lunt GG, *et al*. Methyllycaconitine: a selective probe for neuronal alpha-bungarotoxin binding sites. *FEBS Lett.*, 1990, 270 (1-2): 45~48
18. Deutsch SI, Rosse RB, Bellack AS, *et al*. Methyllycaconitine fails to inhibit electrically precipitated tonic hindlimb extension in mice. *Clin. Neuropharmacol.*, 2003, 26 (2): 62~64
19. Hardick DJ, Blagbrough IS, Cooper G, *et al*. Nudicauline and elatine as potent norditerpenoid ligands at rat neuronal alpha-bungarotoxin binding sites: importance of the 2-(methylsucci- nimido) benzoyl moiety for neuronal nicotinic acetylcholine receptor binding. *J. Med. Chem.*, 1996, 39 (24): 4860~4866

20. Dobelis P, Madl JE, Pfister JA, *et al*. Effects of Delphinium alkaloids on neuromuscular transmission. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 291 (2): 538 ~ 546

21. Tucci SA, Genn RF, File SE. Methyllycaconitine (MLA) blocks the nicotine evoked anxiogenic effect and 5 - HT release in the dorsal hippocampus: possible role of alpha 7 receptors. *Neuropharmacology*, 2003, 44 (3): 367 ~ 373

22. Mogg AJ, Whiteaker P, McIntosh JM, *et al*. Methyllycaconitine is a potent antagonist of alpha - conotoxin - MII - sensitive presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in rat striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 302 (1): 197 ~ 204

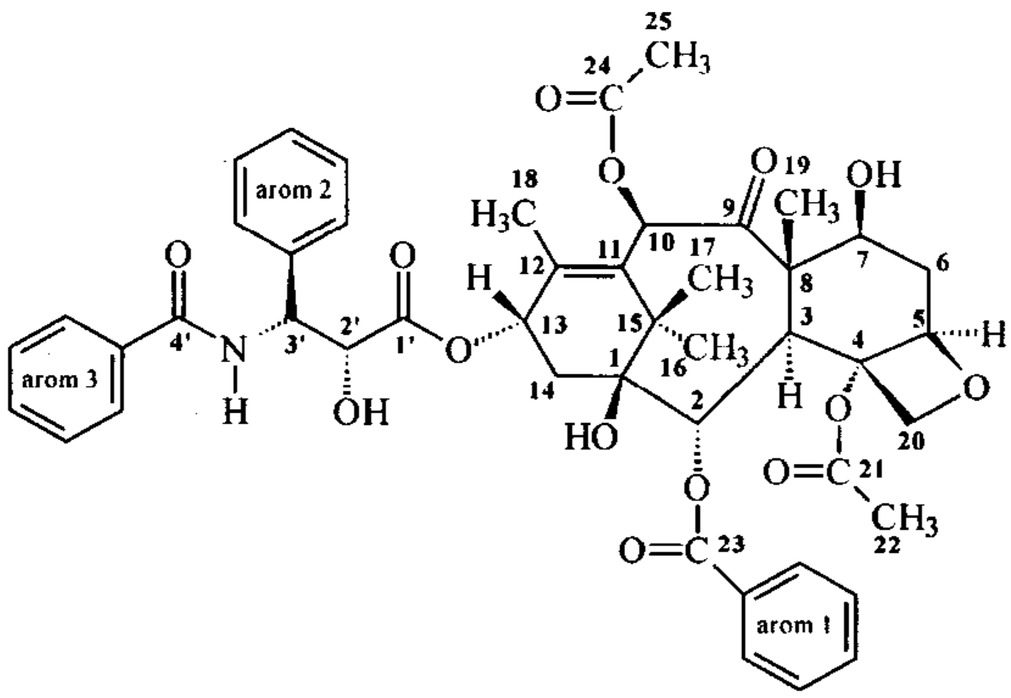
紫 杉 醇

【化学名】Benzenepropanoic acid, β - (benzoylamino) - α - hydroxy -, 6, 12b - bis (acetyloy) - 12 - (benzoyloxy) - 2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b - dodecahydro - 4, 11 - dihydroxy - 4a, 8, 13, 13 - tetramethyl - 5 - oxo - 7, 11 - methano - 1H - cyclodeca [3, 4] benz [1, 2 - b] oxet - 9 - yl ester, [2a*R* - [2aα, 4β, 4aβ, 6β, 9α (α*R**, β*S**), 11α, 12α, 12aα, 12bα]] -

【英文名】Taxol

【异名】Paclitaxel

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{47}H_{51}NO_{14}$，853

【来源】

1. 短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt. 的茎皮[1,2]

2. 欧洲红豆杉 *T. baccata* L. 的针叶和细枝[3]

3. 美丽欧洲红豆杉 *T. baccata* var. *elegant* 的针叶和细枝[3]

4. 东北红豆杉 *T. cuspidate* Sieb. et Zucc. 的针叶、茎（细）枝、木材、树皮、球果[3~5]

5. 中国红豆杉 *T. chinensis* (Pilger) Rehd. 的种子、枝叶和树皮[6,7]

6. 南方红豆杉 *T. chinensis* (Pilger) Rehd. var. *mairei* (Lemee et Levl.) Cheng et L. K.

Fu [= *T. mairei* (Lemee et Levl.) S. Y. Hu] 的细胞悬浮培养物[8,9]和针叶、枝、树皮、心材和根[10]

7. *T. media* var. *hicksii* 的针叶和细枝[3]

8. *T. media* var. *hatfieldii* 的针叶和细枝[3]

9. *T. sumatrana* 的针叶[11]

10. 西藏红豆杉 *T. wallichiana* Zucc. 的树皮和枝叶[7,12]及内生真菌 *Pestalotiopsis microspora*[13]

11. 云南红豆杉 *T. yunnanensis* Cheng et L. K. Fu. 的树皮和枝叶[14~16]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

腹腔注射、灌胃、肌内注射紫杉醇的生物利用度分别接近 10%。小剂量（抗肿瘤有效剂量）和大剂量腹腔注射的生物利用度基本相同[17]。给 ICR 小鼠灌胃紫杉醇的生物利用度低，*AUC*（灌胃）/*AUC*（静脉注射）的比率，在胆汁、肝脏、肿瘤部位和血浆分别为 18.91%、6.71%、0.83%和 0.45%。

2. 分布

给大鼠静脉注射紫杉醇，易于穿过脊神经后根神经节并在此聚集，然而脑中较低。坐骨神经和脊髓中的含量居于两者之间[18]，但总的来看，中枢系统浓度很低[19]。按剂量 18 和 36mg·kg^{-1}单次腹腔给予小鼠紫杉醇 2h，血浆 C_{max}分别为（13.0 ± 3.1）μg·mL^{-1}和（25.7 ± 2.8）μg·mL^{-1}；分布最高的脏器是肝脏，分别为（50.2 ± 3.1）μg·g^{-1}和（92.0 ± 9.5）μg·g^{-1}；其次是胰腺［（39.3 ± 9.9）μg·g^{-1}］和卵巢［（53.4 ± 5.6）μg·g^{-1}］。在结肠组织，给药后 3h 的 C_{max}分别为（14.4 ± 0.8）μg·g^{-1}和（32.8 ± 3.5）μg·g^{-1}，给药后 24h 仍能检测出紫杉醇的存在；在此剂量下卵巢中紫杉醇的 C_{max}分别为（12.7 ± 3.0）μg·g^{-1}和（53.4 ± 5.6）μg·g^{-1}[20]。

紫杉醇在小鼠和大鼠组织中分布皆广泛，包括肿瘤组织[19]，也包括正常动物和肿瘤动物。按 11.25mg·kg^{-1}剂量给 CD2F1 小鼠静脉注射紫杉醇或按 43.24μg·$kg_{体重}^{-1}$·min^{-1}连续滴注 3h，血浆中可检出紫杉醇。如果将紫杉醇悬浮在 Klucel：Tween 80 中给小鼠腹腔注射，则在血浆中检测不到紫杉醇。22.5 和 11.25mg·kg^{-1}剂量静脉注射的药代动力学参数基本类似。静脉注射除脑和睾丸外，紫杉醇在所有组织广泛分布[17]。

在 S－180 生育的雄性 ICR 小鼠，给药后 10min 紫杉醇即在不同组织中广泛分布，肝脏的 *AUC* 最高，其次为胰腺、肾、胸腺、肠、胃和肺。给药后的早期，紫杉醇在肿瘤组织的分布不太高，但可维持较长时间，半衰期为 12.3h。脑中的浓度非常低。在 M－109 生育的雌性 CDF1 小鼠，紫杉醇的分布与 S－180 小鼠的可资比较，卵巢、肺和子宫缓慢降低。M－109 肿瘤对紫杉醇非常敏感，药物浓度高、分布时间长。对于 CCl_4 中毒 S－180 肿瘤小鼠，肝脏中的药物浓度很低，但在肿瘤组织、血浆、尿液和胆汁中的紫杉醇浓度较高[21]。

按剂量 2、10、20mg·kg^{-1}单次给予雌性 FVB 小鼠静脉紫杉醇，除脑外，广泛分布，最高浓度出现在给药后 0.5～1h。血药－时间曲线下面积呈现明显的非线性增加，此可能与使用的药物基质（cremophor EL）有关[22]。

当用 1μM 的紫杉醇与人新鲜血液在 37℃温育时，血小板和血浆中紫杉醇的比率是 240 ±17，而在红细胞和血浆中的比率仅为 0.59 ± 0.05。用富血小板血浆进行动力学研究，发现在稍高温度下，紫杉醇在血小板富集，并呈浓度依赖关系。在 37℃下的，K_{app} = （0.8 ±0.1）μM，最大结合能力为（672 ± 102）pM/10^9 血小板。提示其与微管的结合[23]。紫杉醇与不同动物血浆蛋白结合率不同，一般在 76% ~ 97%[19]，与正常人和癌症患者血浆的结合均为 95%左右，临床治疗实际浓度仅 0.1 ~ 6 μM[24]。紫杉醇的这种结合无剂量依赖性，为非特异性疏水性结合。人血清白蛋白和 α - 1 - 酸性糖蛋白可结合等量的紫杉醇，与脂蛋白的结合量很少。与地塞米松、雷尼替丁、阿霉素、5 - 氟尿嘧啶和顺铂并用可降低其结合率。

紫杉醇在小儿的分布存在饱和现象，有效剂量也是毒性剂量[25]。

3. 代谢

按剂量 2、10、20mg·kg^{-1}单次给予雌性 FVB 小鼠静脉紫杉醇，在肠道、肝脏和胆囊可检出紫杉醇的代谢产物 3′ - 对羟基紫杉醇（3′ - *p* - hydroxypaclitaxel，Ⅰ）和 6 - α - 羟基紫杉醇（6 - α - hydroxypaclitaxel，Ⅱ），但在全身循环和其他组织中没有检出这些代谢产物，也没有检出 6 - α - 3′ - 对羟基紫杉醇（6 - α - 3′ - *p* - dihydroxypaclitaxel，Ⅲ）[22]。

给大鼠静脉注射紫杉醇，在胆汁中发现三个二羟基化紫杉醇、四个单羟基化紫杉醇、一个去酰基化紫杉醇和一个含紫杉烷环的代谢产物[26]。

给癌症患者静脉滴注紫杉醇，从粪便中分离出三个代谢产物，分别鉴定为 6α - 羟基紫杉醇、3′ - 对羟基紫杉醇和 6α - ，3′ - 二羟基紫杉醇。三个代谢产物在粪便中的含量为 1 ~ 3.5 mg/100g 粪便。6α - 羟基紫杉醇和 6α，3′ - 二羟基紫杉醇对 A2780 人卵巢癌细胞和大鼠 CC531 结肠癌细胞的细胞毒活性消失。与原形药物相比，代谢产物的骨髓毒性降低[27]。

正常人和结、直肠癌患者肝微粒体都能代谢紫杉醇产生 6α - 羟基紫杉醇和 3′ - 对羟基紫杉醇（紫杉醇的 CYP3A4 代谢产物）。但是，前者以产生 6α - 羟基紫杉醇为主，后者以产生 3′ - 对羟基紫杉醇为主[28]。

正常大鼠肝脏微粒体和肝细胞可代谢紫杉醇产生两个单羟基紫杉醇代谢产物 M1 和 M2，雄性大鼠的产率是雌性大鼠的 2 ~ 3 倍。用地塞米松前处理（100mg·kg^{-1}/天 × 3 天），雄性大鼠 M1 的产率增加 2.6 倍，雌性大鼠增加 6.5 倍。伴随 M1 产率的增加，肝细胞 CYP3A 蛋白和 6β - 羟基睾丸酮也相应增加。此外，在地塞米松前处理大鼠也发现另外三个代谢产物 U1、U2 和 U3，而在未处理大鼠则没有发现这些代谢产物。U3 是紫杉醇脱乙酰基代谢产物，U2 是 M2 的脱乙酰基代谢产物，U3 是 10 - 去乙酰基紫杉醇。这些代谢产物的产生是地塞米松诱导细胞色素 P_{450}的结果[29]。

虽然人肝微粒体[30,31]和肝切片[31,32]都能代谢紫杉醇产生 6α - 羟基紫杉醇，且与胆汁中的代谢产物相同，但也有研究结果表明大鼠不能代谢紫杉醇产生 6α - 羟基紫杉醇[31]。6α - 羟基紫杉醇对人肿瘤细胞的细胞毒活性是原形药物紫杉醇的近 30 倍。

肝切片代谢紫杉醇产生紫杉醇代谢产物 A（TM - A）、紫杉醇代谢产物 B（TM - B）和 6α - 羟基紫杉醇的过程如图 5 - 31 所示。

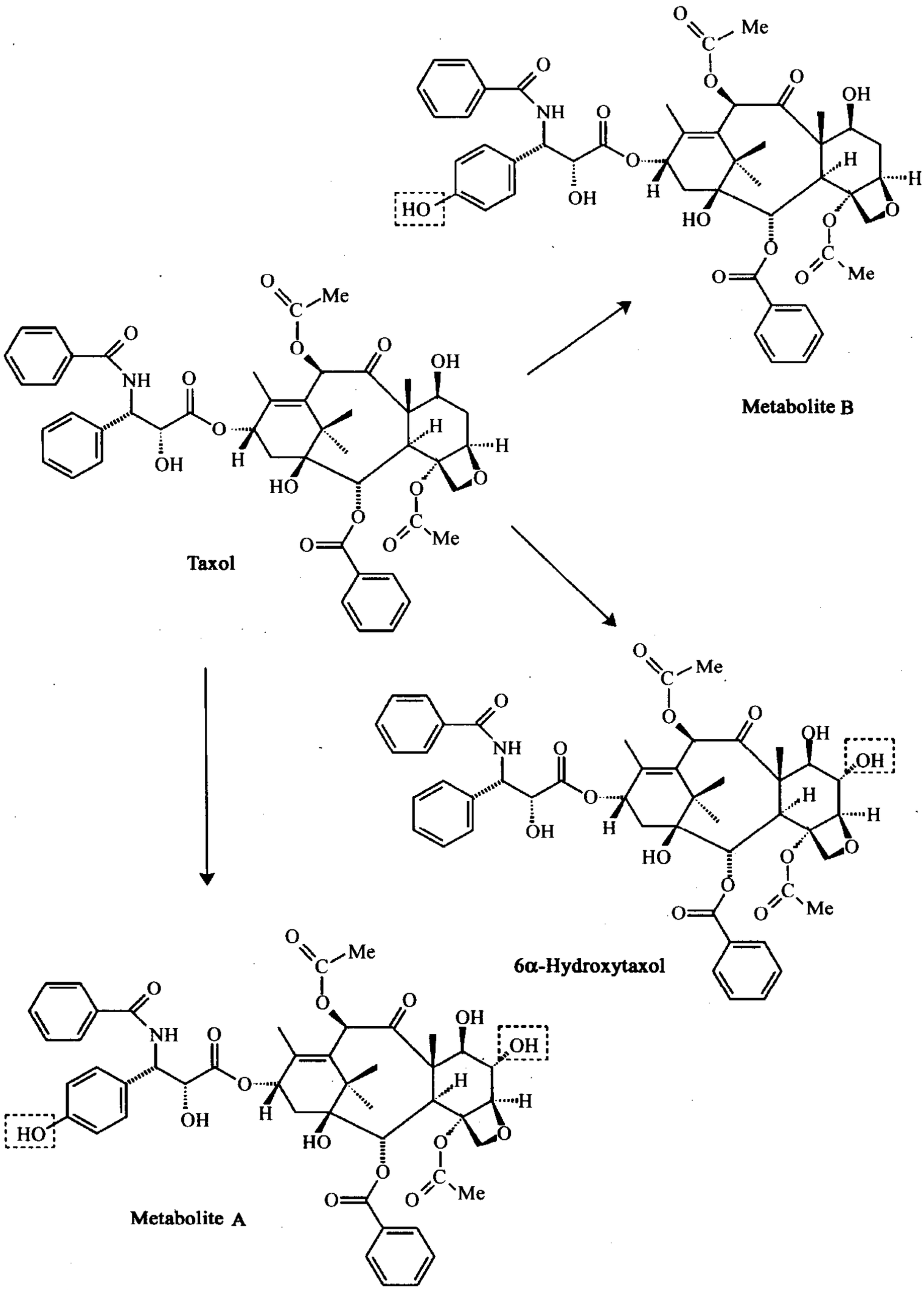


图 5-31 紫杉醇的肝切片代谢

TM-B 的产生与 CYP 3A 密切相关（$r^2 = 0.91 \sim 0.94$），几种细胞色素 P_{450}的 6α-

羟基紫杉醇的代谢产率都很低。化学抑制剂醋竹桃霉素（troleandomycin）和环胞菌素（cyclosporine）可选择性抑制 TM－B 的形成；柚皮素（naringenin）和槲皮素（quercetin）可选择性抑制 6α－羟基紫杉醇的形成；非洛地平（felodipine）和酮康唑（ketoconazole）对 TM－B 和 6α－羟基紫杉醇呈现出非选择性抑制作用。抗 CYP3A4 抗体可选择性降低 TM－B 的形成。表达的人 CYP3A4 制备物有效地催化紫杉醇产生 TM－B，非表达的人 P_{450}制备物可催化紫杉醇产生 6α－羟基紫杉醇。由此推断，人 CYP 3A4 主要催化紫杉醇产生 TM－B。

不但人肝脏 CYP3A4 能代谢紫杉醇[33]，CYP2C8 也能代谢紫杉醇[34]，紫杉醇还能诱导大鼠肝细胞 CYP3A1/DEX[35]。

4. 排泄

按剂量 18mg·kg^{-1}和 36mg·kg^{-1}单次腹腔给予小鼠紫杉醇 2h，*CL* 值较低，分别为 0.06 和 0.1mL·min^{-1}；$t_{1/2\beta}$分别为 3.0 和 3.7h[20]。紫杉醇在小鼠和大鼠排泄的主要途径是肝胆排泄，主要以原形药物或羟基化代谢物进入粪便[19]。

按 11.25mg·kg^{-1}剂量给 CD2F1 小鼠静脉注射紫杉醇或按 43.24μg·$kg^{-1}_{体重}$·min^{-1}连续滴注 3h，雄性小鼠紫杉醇清除率是 3.25mL·min^{-1}·kg^{-1}，$t_{1/2\beta}$为 69min；雌性小鼠则分别为 4.54mL·min^{-1}·kg^{-1}，$t_{1/2\beta}$为 43min。22.5 和 11.25mg·kg^{-1}剂量静脉注射的药代动力学参数基本类似，但清除率远低于连续滴注 3h 的清除率[17]。

在 S－180 生育的雄性 ICR 小鼠，给药后 10min 紫杉醇的半衰期为 12.3h，从睾丸和胸腺清除较缓慢，在脑中浓度非常低。在 M－109 生育的雌性 CDF1 小鼠，紫杉醇的清除与 S－180 小鼠的可资比较，卵巢、肺和子宫缓慢降低[21]。

按剂量 2mg·kg^{-1}单次给予雌性 FVB 小鼠静脉紫杉醇后 0～96h，累计粪便排泄量是给予剂量的 58%；但按剂量 20mg·kg^{-1}单次给药后 0～96h，累计粪便排泄量是给予剂量的 44%，反而降低了。其代谢产物 3′－对羟基紫杉醇和 6－α－羟基紫杉醇直接分泌进入胆汁而排泄进入粪便，排泄量是给予剂量的 25%[22]。

紫杉醇在小儿的清除存在饱和现象，有效剂量也是毒性剂量[25]。

5. 药代动力学

给家兔按 7mg·kg^{-1}剂量静脉注射紫杉醇，呈双相峰，半衰期分别为 0.36h 和 6.36h；*AUC* 为 9.46μg·h^{-1}·mL^{-1}；K_{12}值 > K_{21}，$V_2 > V_1$。此说明紫杉醇组织分布广泛。给 S－180 生育的雄性 ICR 小鼠（30mg·kg^{-1}）静脉注射紫杉醇，也呈双相峰，半衰期分别为 0.25h、2.23h，*AUC* 为 117.93μg·h^{-1}·mL^{-1}；血浆中的紫杉醇分布比红细胞中的高；胆汁中的比尿液中的约高 10 倍，比血浆中的高约 100 倍。给 ICR 小鼠灌胃紫杉醇的生物利用度低，*AUC*（灌胃）/*AUC*（静脉注射）的比率，在胆汁、肝脏、肿瘤部位和血浆分别为 18.91%、6.71%、0.83% 和 0.45%[36]。

按剂量 3.0mg·kg^{-1}给犬静脉注射紫杉醇，血药浓度－时间变化过程符合二室开放模型（$r > 0.999$），主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$ =（0.072 ± 0.043）h，$t_{1/2\beta}$ =（2.01 ± 0.20）h，V_c =（0.343 ± 0.123）L·kg^{-1}，*AUC* =（2.75 ± 1.02）μg·h^{-1}·mL^{-1}，*CL* =（1.20 ± 0.37）L·h^{-1}·kg^{-1}[37]。

紫杉醇在人体的药代动力学存在饱和代谢、饱和分布的特征。在乳腺癌和卵巢癌患者，饱和分布体现在饱和组织结合和限量能力组织转移。饱和转移最大速率一半的浓度是0.55 μM，$K_d = 0.06 \sim 0.12\mu M$，$K_m = 2.5 \sim 5.6$ μM。药代动力学上的结合位点和毒性反应之间有密切的关系[38]。

给 Wilms 肿瘤无肾患者分别按 250 $mg \cdot m^{-2}$和 350 $mg \cdot m^{-2}$剂量静脉滴注紫杉醇两个疗程，每个疗程间隔三周。250 $mg \cdot m^{-2}$剂量组呈二房室模型。第一过程：$K_e = 0.312h^{-1}$；$V_c = 52.4\ L \cdot m^{-2}$；从中央室到周边室的 $K_{cp} = 0.170\ h^{-1}$；从周边室到中央室的 $K_{pc} = 0.105h^{-1}$；$AUC = 16.9\mu M \cdot h^{-1}$；$CL = 273mL \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$；第二过程：浓度－时间数据（350 $mg \cdot m^{2-1}$高剂量组）呈二房室模型，有饱和清除现象。$V_{m1-0} = 12.0\ \mu M \cdot h^{-1}$，$K_{m1-0} = 0.158\ \mu M \cdot h^{-1}$，$K_{cp} = 0.809h^{-1}$，$K_{pc} = 0.0792h^{-1}$，$V_c = 23.5\ L \cdot m^{-2}$，$AUC = 20.9\mu M \cdot h^{-1}$，$CL = 327mL \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$。与正常肾患者相比，体循环紫杉醇含量基本相同或稍偏低，完全可以清除紫杉醇[39]。

给实体瘤患者静脉滴注紫杉醇 3h，随着给药剂量增加血药峰值和血药曲线下面积也增加，但清除和分布体积反而降低。因此，紫杉醇具有非线性药代动力学特性[40]。

在一组比较性试验中，经大鼠尾静脉分别注射紫杉醇注射液和紫杉醇自微乳，体内血浆药物浓度数据经模型嵌合皆符合二室模型，药动学参数 α，β 没有明显差异，说明它们的体内分布速率相近。自微乳表观分布容积皆大于紫杉醇注射液，提示由于紫杉醇包封在微乳的油相中，在体内由内相扩散到到血液中，其游离过程延长导致清除率下降，体内滞留时间相对延长。同时，自微乳有效地增大药物的溶解度，有利于药物向周边组织分布[41]。主要药代动力学参数为：

紫杉醇注射液：$A = (22 \pm 7)\ mg \cdot L^{-1}$，$\alpha = (2.110 \pm 0.011)\ h^{-1}$，$B = 3.2 \pm 0.4)\ mg \cdot L^{-1}$，$\beta = (0.21 \pm 0.03)\ h^{-1}$，$V_c = (0.081 \pm 0.022)\ L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (0.33 \pm 0.27)\ h^{-1}$，$t_{1/2\beta} = (3.5 \pm 0.8)\ h$，$K_{21} = (0.44 \pm 0.04)\ h^{-1}$，$K_{10} = (1.04 \pm 0.04)\ h^{-1}$，$K_{12} = (1.0 \pm 0.3)\ h^{-1}$，$AUC = (25 \pm 6)\ mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$，$CL = (0.082 \pm 0.014)\ L \cdot h^{-1}$。

紫杉醇自微乳：$A = (12.2 \pm 0.4)\ mg \cdot L^{-1}$，$\alpha = (2.27 \pm 0.10)\ h^{-1}$，$B = (5.9 \pm 0.8)\ mg \cdot L^{-1}$，$\beta = (0.23 \pm 0.03)\ h^{-1}$，$V_c = (0.212 \pm 0.023)\ L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (0.36 \pm 0.03)\ h$，$t_{1/2\beta} = (3.4 \pm 0.7)\ h$，$K_{21} = (0.89 \pm 0.10)\ h^{-1}$，$K_{10} = (0.55 \pm 0.06)\ h^{-1}$，$K_{12} = (1.11 \pm 0.22)\ h^{-1}$，$AUC = (33 \pm 3)\ mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$，$CL = (0.074 \pm 0.012)\ L \cdot h^{-1}$。

6. 毒性和/或不良反应

紫杉醇可引起癌症患者出现严重的急性过敏反应。但如果预先用地塞米松或组胺 H_1 和 H_2 受体拮抗剂处置，过敏反应发生率可下降到 50% 以下[42~44]。中性粒细胞减少或粒细胞减少也是紫杉醇治疗上常见的毒性反应之一，给予粒细胞集落刺激因子（G－CSF）以及将静脉点滴时间从 24h 短缩至 3h 可有效减少毒性反应发生率[45~49]。其他的毒性反应包括：外周神经病变、肌痛、关节痛、心血管不良反应、轻度恶心、呕吐、局部静脉炎、脱发、低血压[50]等。

【生物活性】

1. 抗癌作用

紫杉醇对动物移植性肿瘤如黑色素肿瘤 B16、Lewis 肺癌、白血病 P－388、C－38、卵

巢癌[51]和乳腺癌[52]等都有很强的抑制作用，将紫杉醇与人实体瘤细胞株一起温孵，也有显著的抑制效果。紫杉醇能使微管和组成微管的微管蛋白二聚体失去动态平衡，诱导并促进微管蛋白聚合、防止解聚、稳定微管，因而对迅速分裂的肿瘤细胞在进行有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝，导致细胞分裂和增殖受抑，肿瘤细胞停止在 G_2 期和 M 期，最终死亡。按 1.5～5.0mg·mL^{-1}浓度将紫杉醇与 CHO 和 A2780 卵巢癌细胞株温孵培养 24h，进入分裂期的细胞占 57%，间期的占 5%～15%，并发生广泛性细胞核损伤，99%细胞死亡。

DNA 流式分析证明，将紫杉醇与人肿瘤细胞株温育，6h 时细胞开始聚集在 G_2/M 期，12h 时 50%以上的细胞聚集在 G_2/M 期。用 10 nM 浓度温育人肿瘤细胞株 24h 后，肿瘤细胞出现非均匀性有丝分裂，产生多核细胞。用 30～1000nM 浓度温育人肿瘤细胞株 72h，75%～85%细胞停止在 G_2/M 期。由于紫杉醇的作用，肿瘤细胞有丝分裂从 0.5h 延长到 15h。多核细胞又回复到 G_1 期再进行有丝分裂。在没有受到抑制的细胞，出现了微核[53]。微管网的正常再生，是细胞进行有丝分裂所必须的。紫杉醇可抑制微管网的正常再生，造成纺锤体不能形成，引起染色体断裂、抑制细胞复制和移行。

对紫杉醇与微管蛋白作用机制的研究结果表明，紫杉醇浓度依赖性、可逆性地结合到微管蛋白 *N* 端的 β－亚单位上，增加其聚合的速率和产率[54～56]。

紫杉醇能诱导人 SKOV3 卵巢癌细胞和 MCCF7 乳腺癌细胞凋亡，但不依赖于 caspase－3 和 caspase－9[57]。

2．对免疫系统的作用

紫杉醇可作用于巨噬细胞，调节免疫功能。它可导致肿瘤坏死因子 TNF－α 受体减少，刺激 TNF－α 释放。在 LPS 低敏感 C3H/HeJ 小鼠，紫杉醇无这些作用[58]。紫杉醇还能增高乳腺癌患者 MLR 值和 NK、LAK 细胞细胞毒活性以及 IL－6、GM－CSF、IFN－γ 水平，降低 IL－1、TNF 和 PGE_2 水平[59]。5～50μM 的紫杉醇能够稳定增加人单核细胞和人乳腺癌细胞系 MCF－7、ZR－75－1 的 IL－1β mRNA 含量，紫杉醇对免疫细胞和癌细胞中细胞因子合成的作用是特异的[60]。紫杉醇还能抑制 IL－1 诱导的牛软骨细胞胶原酶活性[61]。

3．其他作用

紫杉醇能抑制高密度脂蛋白－3 在 Caco－2 细胞内和细胞外的转运，此作用依赖于微管蛋白介导的机制[62]。

【分析方法】

1．人血浆或培养基或犬膀胱组织中紫杉醇的分析[63]

仪器：Consta Metric IIIG 型泵高效液相色谱仪；紫外检测器。

色谱条件：色谱柱为 Nova－Pak C_8 预清洁柱（75mm×3.9 mm I.D.，4μm）和 C_{18}分析柱（250mm×4.6 mm I.D.，5 μm），检测波长为 229nm；三尖杉宁碱（Cephalomannine）为内标。流动相为预清洁柱用 37.5%的乙腈水溶液，流速为 1.0mL·min^{-1}，洗脱 8～15min。然后转移到分析柱，用 49%的乙腈水溶液洗脱，流速为 1.2mL·min^{-1}。

标准溶液的制备：紫杉醇用甲醇制成储备液终浓度为 1000、100、10、2、1、0.1μg·mL^{-1}，三尖杉宁碱用甲醇溶液，储备液终浓度为 8.7μg·mL^{-1}。取紫杉醇储备液适量，

放在 15mL 试管中，氮气流吹干，直接加入 1mL 空白血浆或 9% FBS 培养基或约 40mg 犬的膀胱组织。按紫杉醇/内标峰高作图，紫杉醇标准曲线限性范围为 10 ng·mL^{-1} ~ 10μg·mL^{-1}，回归方程为 $y = 1.12x - 0.032$（$r^2 > 0.999$），最低检测限为 5 ng，日间和日内偏差小于 5%。

测定样品溶液的制备：取 0.2 ~ 1mL 人血浆，或含有 9%FBS 的培养基，或约 40 mg 犬的膀胱组织，加入 100μL 三尖杉宁碱。人血浆或培养基用 3 倍量体积的乙酸乙酯提取 2 次。犬膀胱组织用 3 ~ 4mL 乙腈或乙酸乙酯匀浆 1min，取出液体，残留物用 3 ~ 4mL 同样有机溶剂洗，合并。将上述三份样品放入 15mL 离心试管中，在 2000 g 离心 5min。取上清放入另一支 15mL 试管中，氮气流吹干，用 37.5%乙腈水溶液 100 ~ 150μL 溶解，取 10 ~ 60μL 进 HPLC 分析。

2. 人尿中紫杉醇的分析[64]

仪器：Waters 510 型泵高效液相色谱仪；SP 2000 紫外检测器。

色谱条件：色谱柱为 LiChrospher RP - 8 预柱（4mm × 4mm I. D.，4 μm）和 APEX C_{18} 分析柱（150mm × 4.6mm I. D.，5 μm），检测波长为 227 nm，流动相为乙腈 - 甲醇 - 0.02*M* 醋酸铵缓冲液（pH 5.0）= 4:1:5（v/v），流速为 1.0mL·min^{-1}。

标准溶液的制备：用乙醇配制 5mg·mL^{-1}的紫杉醇储备液，用乙腈 - 甲醇 - 水（4:5 :1）稀释成 0.025 ~ 250μg·mL^{-1}浓度梯度，-30℃储存、备用。

固相萃取标准和定量样品的制备：取空白尿液加入紫杉醇储备液，制成浓度范围为 0.01 ~ 100μg·mL^{-1}浓度梯度，然后制成 0.05、0.50μg·mL^{-1}和 5.0μg·mL^{-1}浓度梯度的第二个紫杉醇储备液。

液 - 液萃取标准和定量样品的制备：取空白尿液 19.0mL 与 Cremophor EL - EtOH（1:1，w/v）混合，加入紫杉醇储备液，制成浓度范围为 0.25 ~ 100μg·mL^{-1}浓度梯度，然后制成 5.0、50.0μg·mL^{-1}和 90.0μg·mL^{-1}浓度梯度的第二个紫杉醇储备液。

样品制备程序：所有样品分别为 0.5mL 与 0.2*M* 醋酸铵缓冲液（pH 5.0）0.5mL 充分混合，分别进行固相和液 - 液萃取。

固相萃取：氰基结合的 Elut 柱（1mL，Betron 科学公司产品）用甲醇（2mL）和 0.01*M* 醋酸铵缓冲液（pH 5.0，2mL）连续洗脱，然后取 1mL 稀释的尿液/缓冲液混合液加与柱上，依次用 0.01*M* 醋酸铵缓冲液（pH 5.0）2mL、甲醇 - 0.01*M* 醋酸铵缓冲液（pH 5.0，2:8，v/v），1mL 和环已烷 1mL 洗脱。将柱在减压（最大为 15mmHg）下干燥，用乙腈 - 三乙铵（1000:1，v/v）2mL 在 Eppendorf Safe - Lock 管 3816（Merck）中洗下，30℃氮气流下吹干溶剂。

液液萃取：正丁基氯 5mL 与 1mL 稀释的尿液/缓冲液混合在聚乙烯管（Eppendorf - Netheler - Hinz，Hamburg，德国）中，慢速旋转提取 10min，然后在 2500g 离心 10min。将管置于干冰 - 丙酮浴中直到冻结，有机层倾入清洁的聚乙烯管中、称重。40℃氮气流下吹干溶剂。

将固相萃取和液液萃取物进行 HPLC 分析。固相萃取和液液萃取的最低检测限分别为 50ng·mL^{-1}和 250ng·mL^{-1}。

3. 犬血浆和小鼠组织、体液中紫杉醇的分析[37]。

仪器：SP 高效液相色谱仪，SP－8810 型恒流泵，；SP－2000 型紫外检测器；SP－4600 型数据处理仪。

色谱条件：色谱柱为澳大利亚 SGE ODS－2 C_{18}分析柱（100mm×4.0 mm I.D.），检测波长为 233 nm。流动相为 0.01mol/L 磷酸二氢钠－甲醇（40∶60，v/v），用磷酸调节至 pH4.3，流速为 1.0mL·min^{-1}。安定为内标物质。

标准溶液的制备：取紫杉醇和安定适量，分别用甲醇配制成浓度为 3.6 g·L^{-1}和 1.0 g·L^{-1}的标准储备液。精确吸取紫杉醇储备液，用甲醇依次稀释为 0.187～36 mg·L^{-1}的浓度。按同样的方法将内标液稀释为 1.0mg·L^{-1}。

分别取不同浓度的紫杉醇对照品液各 100μL，分别用空白犬血浆、小鼠肝匀浆（10%）、粪匀浆（10%）和尿液稀释至 1.0mL，终浓度为 37.5、75、1200、2400、3600μg·L^{-1}，加入内标液 100μL，同样品处理法提取并分析。紫杉醇与内标峰面积之比的线性范围为 37.5～3600μg·L^{-1}，最低检测线为 10μg·L^{-1}。回归方程分别为：犬血浆 $y = 2.6339x + 0.1678$（$r = 0.9972$）；小鼠肝 $y = 2.9176x + 0.0891$（$r = 0.9981$）；小鼠粪 $y = 2.7883\ x + 0.0382$（$r = 0.9996$）；小鼠尿液 $y = 2.4508x + 0.0926$（$r = 0.9995$）。在犬血浆、小鼠肝、尿和粪便中的回收率分别为 86.04%～91.73%，87.62%～92.12%，86.78%～92.16%和 79.83%～85.62%；日内 *RSD* 分别为 2.33%～3.78%，1.37%～4.55%，3.54%～4.28%和 2.30%～4.06%；日间 *RSD* 分别为 3.31%～4.38%，4.72%～5.51%，6.75%～8.53%和 4.43%～6.67%。

测试样品的制备：取 1.0mL 犬血浆加入 100μL 内标溶液和 0.2mL 的 1mol·L^{-1}碳酸氢钠溶液，混匀，加 5mL 乙醚进行提取。将乙醚层转入锥形管中，在 37℃水浴中氮气吹干，残留物加 100μL 甲醇溶解，取 10μL 进样分析。

分别取小鼠肝组织匀浆（10%）、粪便匀浆（10%）和尿样各 1.0mL，加入内标溶液 100μL，同上法提取、进样分析。

【化学结构谱学数据】

紫杉醇：无色针晶（MeOH aq.），mp 213～216℃；$[\alpha]_D$－49°（MeOH）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3430（OH），3050，2950，1725（乙酰基），1660，1620，1590，1540，1480，1250，1145，1050，1020，750；UVλ_{max}^{EtOH} nm（ε）：227（29800），273（1700）[1]；FAB－MS *m/z*：854 $[M+1]^+$，569，509，286，268，240，210；HR－FAB－MS *m/z*：892.2953 [M＋K]，$C_{47}H_{51}NO_{14}K$。^{1}H－NMR（499.843 MHz，$CDCl_3$）δ：1.98（1H，br s，OH－1），5.67（1H，d，*J* = 7.1 Hz，H－2），3.79（1H，dd，*J* = 1.0，7.0 Hz，H－3），4.94（1H，dd，*J* = 2.3，9.6 Hz，H－5），2.54（1H，ddd，*J* = 6.7，9.7，14.8 Hz，H_a－6），1.88（1H，ddd，*J* = 2.3，11.0，14.7 Hz，H_b－6），4.40（1H，ddd，*J* = 4.3，6.7，10.9 Hz，H－7），2.48（1H，d，*J* = 4.4 Hz，OH－7），6.27（1H，s，H－10），6.23（1H，tq，*J* = 1.5，9.0 Hz，H－13），2.35（1H，dd，*J* = 9.0，15.4 Hz，H_a－14），2.28（1H，ddd，*J* = 0.6，9.0，15.3 Hz，H_b－14），1.14（3H，s，Me－16），1.24（3H，s，Me－17），1.79（3H，d，*J* = 1.5 Hz，Me－18），1.68（3H，s，Me－19），4.30（1H，ddd，*J* = 0.8，1.1，8.4 Hz，Ha－20），4.19（1H，dd，*J* = 1.0，8.5 Hz，Hb－20），4.78（1H，dd，*J* = 2.7，

5.4 Hz, H-2′), 3.61 (1H, d, J = 5.4 Hz, OH-2′), 5.78 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz, H-2′), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz, N-H), 8.13 (2H, dd, J = 1.3, 8.4 Hz, arom. 1-o-H × 2), 7.51 (2H, cm, arom. 1-m-H × 2), 7.61 (1H, tt, J = 1.4, 7.4 Hz, arom.1-p-H), 7.48 (2H, cm, arom.2-o-H × 2), 7.42 (2H, cm, arom. 2-m-H × 2), 7.35 (1H, tt, J = 1.6, 7.3 Hz, arom. 2-p-H), 7.74 (2H, dd, J = 1.2, 8.3 Hz, arom. 3-o-H × 2), 7.40 (2H, cm, arom.3-m-H × 2), 7.49 (1H, cm, arom.3-p-H), 2.38 (3H, s, Me-22), 2.23 (3H, s, Me-25); ^{13}C-NMR (125.697 MHz, $CDCl_3$) δ: 79.0 (C-1), 74.9 (C-2), 45.6 (C-3), 81.1 (C-4), 84.4 (C-5), 35.6 (C-6), 72.2 (C-7), 58.6 (C-8), 203.6 (C-9), 75.5 (C-10), 133.2 (C-11), 142.0 (C-12), 72.3 (C-13), 35.7 (C-14), 43.2 (C-15), 21.8 (C-16), 26.9 (C-17), 14.8 (C-18), 9.5 (C-19), 76.5 (C-20), 172.7 (C-1′), 73.2 (C-2′), 55.0 (C-3′), 167.0 (C-4′), 170.4 (C-21), 22.6 (C-22), 167.0 (C-23), 171.2 (C-24), 20.8 (C-25), 128.7 (m-C-arom 1), 129.1 (q-C-arom 1), 130.2 (o-C-arom 1), 133.7 (p-C-arom 1), 127.0 (o-C-arom 2), 128.7 (m-C-arom 2), 131.9 (p-C-arom 2), 133.6 (q-C-arom 2), 127.0 (o-C-arom 3), 128.3 (p-C-arom 3), 129.0 (m-C-arom 3), 138.0 (q-C-arom 3)[2]。

【附记】

临床上广泛用于治疗乳腺癌[42-44,65,66]、卵巢癌[67,68]、胃肠肿瘤[69]、非小细胞肺癌[70]、头和颈部肿瘤[71,72]等。

参 考 文 献

1. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, *et al*. Plant antitumor agent. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93 (9): 2325 ~ 2327
2. Rao KV. Taxol and related taxanes. I. Taxanes of *Taxus brevifolia bark*. *Pharm. Res.*, 1993, 10 (4): 521 ~ 524
3. Glowniak K, Zgorka G, Jozefczyk A, *et al*. Sample preparation for taxol and cephalomannine determination in various organs of *Taxus sp*. *J. Pharm. Biom. Ana.*, 1996, 14: 1215 ~ 1220
4. Fett Neto AG, DiCosmo F. Distribution and amounts of taxol in different shoot parts of *Taxus cuspidata*. *Planta Med.*, 1992, 58 (5): 464 ~ 466
5. 佟晓杰，方唯硕，周金云，等. 东北红豆杉枝叶化学成分的研究. 药学学报，1994，29 (1)：55 ~ 60
6. 官智，王明焱，苏镜娱，等. 红豆杉（*Taxus chinensis* (Pilger) Rehd.）化学成分研究. 热带亚热带植物学报，1999，7 (3)：252 ~ 254
7. 中国医学科学院药物研究所编著. 中草药现代研究. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1997：309 ~ 321
8. Li JC, Ma ZH, Yuan YJ, *et al*. Dynamic effects of Cerium on syntheses of soluble protein and taxol in suspension culture of *Taxus chinensis var. mairei* cells. *Journal of Rare Earths*, 2001, 19 (3): 223 ~ 228
9. Wei ZJ, Yuan YJ, Wu ZL, *et al*. Improved production of paclitaxel from suspension culture of *Taxus chinensis* var. *mairei* by in situ extraction with organic solvents. *Chin. J. Chem. Eng.*, 2003, 11 (2): 224 ~ 226
10. Liu GM, Fang WS, Qian JF, *et al*. Distribution of paclitaxel and its congenersin *Taxus mairei*. Fitoterapia, 2001, 72: 743 ~ 746

11. Kitagawa I, Mahmud T, Kobayashi M, *et al*. Taxol and its related taxoids from the needles of *Taxus sumatrana*. *Chem*. *Pharm*. *Bull*., 1995, 43 (2): 365 ~ 367.
12. Zhang JZ, Fang QC, Liang XT, *et al*. Taxoids from the barks of *Taxus wallichinana* Zucc. *Phytochemistry*, 1995, 40 (3): 881 ~ 884
13. Strobel G, Yang X, Sears J, *et al*. Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an endophytic fungus of *Taxus wallachiana*. *Microbiology*, 1996, 142 (Pt 2): 435 ~ 440
14. 陈未名，张佩玲，吴斌，等. 云南红豆杉抗肿瘤活性成分的研究. 药学学报，1991，26 (10): 747 ~ 754
15. Chen WM, Chang PL, Wu B, *et al*. Studies on the chemical constituents of *Taxus yunnanensis*. *Chin*. *Chem*. *Lett*., 1991, 2 (6): 441 ~ 442
16. 梁敬钰，杨路，程奇蕾，等. 云南红豆杉中紫杉烷类化合物的分离与鉴定. 中草药，2002，33 (4): 294 ~ 297
17. Eiseman JL, Eddington ND, Leslie J, *et al*. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of paclitaxel in CD2F1mice. *Cancer Chemother*. *Pharmacol*., 1994, 34 (6): 465 ~ 471
18. Cavaletti G, Cavalletti E, Oggioni N, *et al*. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicology*, 2000, 21 (3): 389 ~ 393
19. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, *et al*. Preclinical pharmacokinetics of paclitaxel and docetaxel. *Anticancer Drugs*, 1998, 9 (1): 1 ~ 17
20. Innocenti F, Danesi R, Di Paolo A, *et al*. Plasma and tissue disposition of paclitaxel (taxol) after intraperitoneal administration in mice. *Drug Metab*. *Dispos*., 1995, 23 (7): 713 ~ 717
21. Fujita H, Okamoto M, Takao A, *et al*. Pharmacokinetics of paclitaxel in experimental animals. Part 2. Tissue distribution. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994, 21 (5): 659 ~ 664
22. Sparreboom A, Van Tellingen O, Nooijen WJ, *et al*. Tissue distribution, metabolism and excretion of paclitaxel in mice. *Anticancer Drugs*, 1996, 7 (1): 78 ~ 86
23. Wild MD, Walle UK, Walle T. Extensive and saturable accumulation of paclitaxel by the human platelet. *Cancer Chemother*. *Pharmacol*., 1995, 36 (1): 41 ~ 44
24. Kumar GN, Walle UK, Bhalla KN, *et al*. Binding of taxol to human plasma, albumin and alpha 1 – acid glycoprotein. *Res*. *Commun*. *Chem*. *Pathol*. *Pharmacol*., 1993, 80 (3): 337 ~ 344
25. Sonnichsen DS, Hurwitz CA, Pratt CB, *et al*. Saturable pharmacokinetics and paclitaxel pharmacodynamics in children with solid tumors. *J*. *Clin*. *Oncol*., 1994, 12 (3): 532 ~ 538
26. Sottani C, Minoia C, Colombo A, *et al*. Structural characterization of mono – and dihydroxylated metabolites of paclitaxel in rat bile using liquid chromatography/ion spray tandem mass spectrometry. *Rapid Commun*. *Mass Spectrom*, 1997, 11 (9): 1025 ~ 1032
27. Sparreboom A, Huizing MT, Boesen JJ, *et al*. Isolation, purification, and biological activity of mono – and dihydroxylated paclitaxel metabolites from human feces. *Cancer Chemother*. *Pharmacol*., 1995, 36 (4): 299 ~ 304
28. Martinez C, Garcia – Martin E, Pizarro RM, *et al*. Expression of paclitaxel – inactivating CYP3A activity in human colorectal cancer, implications for drug therapy. *British Journal of Cancer*, 2002, 87: 681 ~ 686
29. Anderson CD, Wang J, Kumar GN, *et al*. Dexamethasone induction of taxol metabolism in the rat. *Drug Metab*. *Dispos*., 1995, 23 (11): 1286 ~ 1290
30. Kumar GN, Oatis JE Jr, Thornburg KR, *et al*. 6 alpha – Hydroxytaxol: isolation and identification of the major metabolite of taxol in human liver microsomes. *Drug Metab*. *Dispos*., 1994, 22 (1): 177 ~ 179

31. Harris JW, Katki A, Anderson LW, *et al*. Isolation, structural determination, and biological activity of 6 alpha - hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol. *J. Med. Chem.*, 1994, 37 (5): 706 ~ 709
32. Harris JW, Rahman A, Kim B, *et al*. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: Participation of cytochrome P_{450} 3A4 and an unknown P_{450} enzyme. *Cancer Research*, 1994, 54: 4026 ~ 4035
33. Holownia A, Cederbaum AI. Threshold for Antiproliferative and Proapoptotic Acti vity of Taxol in HepG2 Cells Expressing Human CYP3A4: Effect of P - Glycoprotein Transporters. *Pharmacology*, 2003, 69: 142 ~ 149
34. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 52: 349 ~ 355
35. Kostrubsky VE, Lewis LD, Wood SG, *et al*. Effect of taxol on cytochrome P_{450}3A and acetaminophen toxicity in cultured rat hepatocytes: Comparison to dexamethasonel. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997, 142: 79 ~ 86
36. Fujita H, Okamoto M, Takao A, *et al*. Pharmacokinetics of paclitaxel in experimental animals. Part 1. Blood level. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994, 21 (5): 653 ~ 658
37. 葛召恒，李桦，薛俊峰，等. 高效液相色谱法测定犬血浆和小鼠组织、体液中的紫杉醇. 药物分析杂志，1997，17 (5)：301 ~ 304
38. Karlsson MO, Molnar V, Freijs A, *et al*. Pharmacokinetic models for the saturable distribution of paclitaxel. *Drug Metab. Dispos.*, 1999, 27 (10): 1220 ~ 1223
39. Woo MH, Gregornik D, Shearer PD, *et al*. Pharmacokinetics of paclitaxel in an anephric patient. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1999, 43 (1): 92 ~ 96
40. Tamura T, Sasaki Y, Nishiwaki Y, *et al*. Phase I study of paclitaxel by three - hour infusion: hypotension just after infusion is one of the major dose - limiting toxicities. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86 (12): 1203 ~ 1209
41. 张学农，唐丽华，阎雪莹，等. 紫杉醇自乳化微乳的制备及其在大鼠体内的药动学. 中国新药与临床杂志，2005，24 (4)：294 ~ 298
42. Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, *et al*. Successful re - treatment with taxol after major hypersensitivity reactions. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11 (5): 885 ~ 890
43. Laskin MS, Lucchesi KJ, Morgan M. Paclitaxel rechallenge failure after a major hypersensitivity reaction. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11 (12): 2456 ~ 2457
44. Essayan DM, Kagey - Sobotka A, Lichtenstein LM. Paclitaxel hypersensitivity revisited. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14 (3): 1042
45. Seidman AD, Norton L, Reichman BS, *et al*. Taxol (paclitaxel) plus recombinant human granulocyte colony - stimulating factor in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncology*, 1994, 51 (Suppl) 1: 33 ~ 39
46. Reichman BS, Seidman AD, Crown JP, *et al*. Taxol and recombinant human granulocyte colony - stimulating factor, an active regimen as initial therapy for metastatic breast cancer. A preliminary report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1993, 698: 398 ~ 402
47. Reichman BS, Seidman AD, Crown JP, *et al*. Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony - stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11 (10): 1943 ~ 1951
48. Seidman AD, Norton L, Reichman BS, *et al*. Preliminary experience with paclitaxel (Taxol) plus recombinant human granulocyte colony - stimulating factor in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol.*, 1993, 20 (4 Suppl 3): 40 ~ 45
49. Seidman AD, Reichman BS, Crown JP. Taxol plus recombinant human granulocyte - colony stimulating factor as initial and as salvage chemotherapy for metastatic breast cancer: a preliminary report. *J. Natl. Cancer Inst.*

Monogr., 1993, (15): 171 ~ 175

50. Ohtsu T, Sasaki Y, Tamura T, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel: a 3 – hour infusion versus a 24 – hour infusion. *Clin*. *Cancer Res*., 1995, 1 (6): 599 ~ 606
51. Adachi S, Ogasawara T, Ito K, *et al*. A pilot study of paclitaxel and carboplatin for recurrent ovarian cancer. *Oncol*. *Rep*., 2001, 8 (2): 285 ~ 288
52. Zaks – Zilberman M, Zaks TZ, Vogel SN. Induction of proinflammatory and chemokine genes by lipopolysaccharide and paclitaxel (Taxol) in murine and human breast cancer cell lines. *Cytokine*, 2001, 15 (3): 156 ~ 165
53. Liebmann J, Cook JA, Lipschultz C, *et al*. The influence of Cremophor EL on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol) in human tumor cell lines. *Cancer Chemother*. *Pharmacol*., 1994, 33 (4): 331 ~ 339
54. Rao S, Krauss NE, Heerding JM, *et al*. 3′ – (p – azidobenzamido) taxol photolabels the *N* – terminal 31 amino acids of beta – tubulin. *J*. *Biol*. *Chem*., 1994, 269 (5): 3132 ~ 3134
55. Rao S, Orr GA, Chaudhary AG, *et al*. Characterization of the taxol binding site on the microtubule. 2 – (m – Azidobenzoyl) taxol photolabels a peptide (amino acids 217 – 231) of beta – tubulin. *J*. *Biol*. *Chem*., 1995, 270 (35): 20235 ~ 20238
56. Rao S, He L, Chakravarty S, *et al*. Characterization of the taxol binding site on the microtubule. Identification of Arg (282) in beta – tubulin as the site of photoincorporation of a 7 – benzophenone analogue of Taxol. *J*. *Biol*. *Chem*., 1999, 274 (53): 37990 ~ 37994
57. Ofir R, Seidman R, Rabinski T, *et al*. Taxol – induced apoptosis in human SKOV3 ovarian and MCCF7 breast carcinoma cells is caspase – 3 and caspase – 9 independent. *Cell Death and Differentiation*, 2002, 9: 636 ~ 642
58. Ding AH, Porteu F, Sanchez E, *et al*. Shared actions of endotoxin and taxol on TNF receptors and TNF release. *Science*, 1990, 248 (4953): 370 ~ 372
59. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, *et al*. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br*. *J*. *Cancer*, 2002, 87 (1): 21 ~ 27
60. White CM, Martin BK, Lee LF, *et al*. Effects of paclitaxel on cytokine synthesis by unprimed human monocytes, T lymphocytes, and breast cancer cells. *Cancer Immunol*. *Immunother*., 1998, 46 (2): 104 ~ 112
61. Hui A, Min WX, Tang J, *et al*. Inhibition of activator protein 1 activity by paclitaxel suppresses interleukin – 1 – induced collagenase and stromelysin expression by bovine chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 1998, 41 (5): 869 ~ 876
62. Rogler G, Aschenbrenner E, Gross V. *et al*. Intracellular transport of high – density lipoprotein 3 in intestinal epithelial cells (Caco – 2) is tubulin associated. *Digestion*, 2000, 61: 47 ~ 58
63. Song D, Au Jessie LS. Isocratic high – performance liquid chromatographic assay of taxol in biological fluids and tissues using automated column switching. *J*. *Chromatogr*. *B*, 1995, 663: 337 ~ 344
64. Huizing MT, Rosing H, Koopman F, *et al*. High – performance liquid chromatographic proce – dures for the quantitative determination of paclitaxel (Taxol) in human urine. *J*. *Chromatogr*. *B*, 1995, 664: 373 ~ 382
65. Seidman AD, Reichman BS, Crown JP, *et al*. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *J*. *Clin*. *Oncol*., 1995, 13 (5): 1152 ~ 1159
66. Gelmon K, Eisenhauer E, Bryce C, *et al*. Randomized phase Ⅱ study of high – dose paclitaxel with or without amifostine in patients with metastatic breast cancer. *J*. *Clin*. *Oncol*., 1999, 17 (10): 3038 ~ 3047
67. Ozols RF. Current status of chemotherapy for ovarian cancer. *Semin*. *Oncol*., 1995, 22 (5 Suppl 12): 61 ~ 66
68. Markman M, Reichman B, Hakes T, *et al*. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer*, 1993, 71 (4 Suppl): 1565 ~ 1570
69. Ajani JA, Ilson DH, Kelsen DP. The activity of paclitaxel in gastrointestinal tumors. *Semin*. *Oncol*., 1995,

22 (5 Suppl 12): 46 - 50; 51 ~ 53

70. Sakai H, Yoneda S, Tamura T, *et al*. A phase Ⅱ study of paclitaxel plus cisplatin for advanced non - small - cell lung cancer in Japanese patients. *Cancer Chemother. Pharmacol*., 200, 48 (6): 499 ~ 503
71. Glantz MJ, Choy H, Kearns CM, *et al*. Weekly, outpatient paclitaxel and concurrent cranial irradiation in adults with brain tumors: preliminary results and promising directions. *Semin. Oncol*., 1995, 22 (5 Suppl 12): 26 ~ 32
72. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, *et al*. Phase II study of induction chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin (TIC) for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 2002, 95 (2): 322 ~ 330

第十二节 甾 类

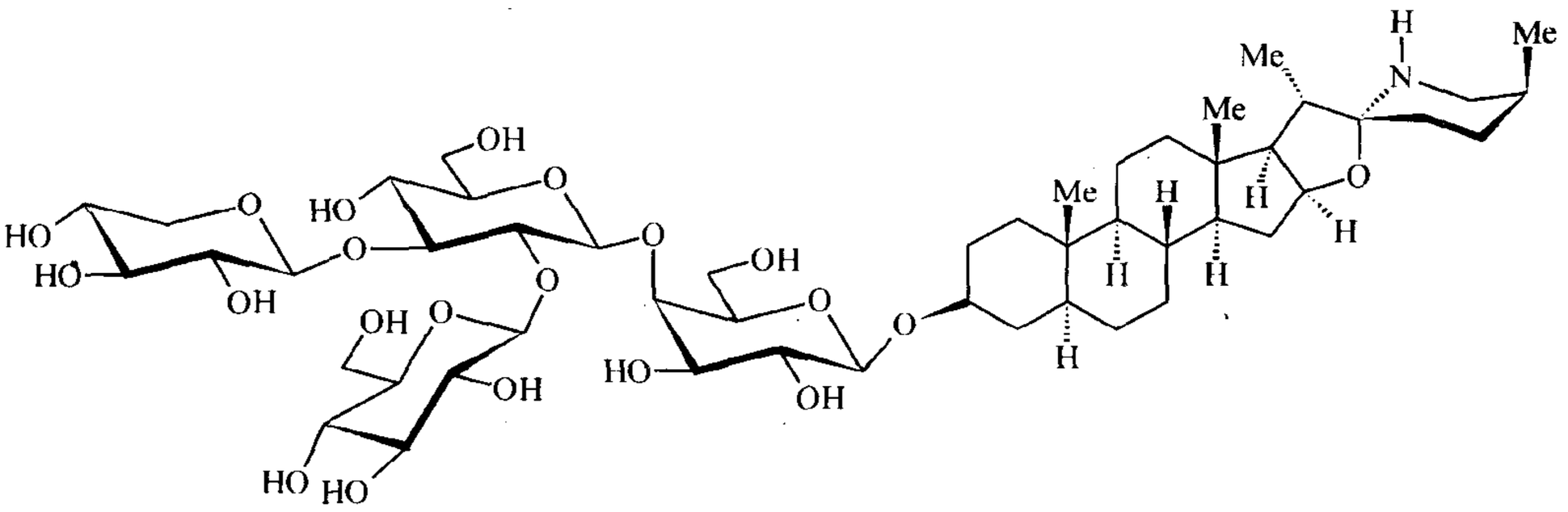
番茄碱苷

【化学名】(22*S*, 25*S*) - 5α - Spirosolan - 3β - yl - O - β - D - Glucopyranosyl - (1→2) - O - [β - D - xylo pyranosyl - (1→3)] - O - β - D - Glucopyranosyl - (1→4) - β - D - Galactopyranoside

【英文名】Tomatine

【异名】Lycopersicin, α - Tomatine, Tomatin, 番茄素, 番茄苷, 番茄碱糖甙

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{50}H_{83}NO_{21}$, 1034

【来源】

1. 番茄 *Lycopersicon esculentum* Mill. 的叶和果实[1,2]
2. 樱桃状番茄 *L. esculentum* var. *cerasiforme* 的成熟果实[3]
3. 乳茄 *Solanum mammosum* L. 的果实[4]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

口服番茄碱苷很难吸收，它能与肠道内胆固醇形成不溶性复合物而随粪便排出体

外[5]。

2．毒性和/或不良反应

口服毒性低[5]。澳洲茄碱和 α－澳洲茄边碱混合物及番茄碱苷分别在 10ppm 和 25ppm 浓度对软体动物椎实螺（*Lymnaea cubensis*）和一种扁卷螺属动物 *Biomphalaria glabratus* 有毒性作用，而其苷元澳洲茄次碱和番茄碱在此条件下无毒性反应。其毒性反应既与苷元类型有关，也与糖苷键有关[4]。

番茄碱苷和 α－澳洲茄碱对于培养的大鼠（1～2 日龄）拍动心脏有一定的毒性[6]。在培养基中加入 40μg·mL^{-1}的番茄碱苷或 80μg·mL^{-1}的 α－澳洲茄碱，停止拍动几分钟；浓度减半，收缩频率明显增加，至少增加 2h。阳性对照药毒毛旋花苷 K（*K*－strophantin）在 20μg·mL^{-1}浓度下，引起心率失常拍动；在 160μg·mL^{-1}浓度下，心脏收缩完全停止。

小鼠静脉注射番茄碱苷的 LD_{50}为 18mg·kg^{-1}[7]。本品体外对动物细胞 HepG2、NIH/3T3 和 U937 的细胞毒活性的 IC_{50}分别为 302^{+191}_{-247}、13^{+13}_{-7}和 200^{+78}_{-56}μg·L^{-1}[8]。

【生物活性】

1．对脂质的影响

在给仓鼠饲喂的高脂肪和高胆固醇饲料中填加 0.05%～0.2%的番茄碱苷，能够明显降低血清中低密度脂蛋白含量，但不影响高密度脂蛋白胆固醇的含量。与对照组相比，从粪便中排泄的胆固醇和粪甾醇高出 4～5 倍，且粪便中排泄的胆固醇恰等于在饲料中加入的番茄碱苷的量。因此，番茄碱苷与胆固醇形成不溶性的复合物而随粪便排出体外。这与体外番茄碱苷能与胆固醇形成难溶性复合物的结果相一致[5]。

2．抗锥虫活性

生物碱苷类番茄碱苷、α－查茄碱、α－澳洲茄边碱（α－solamargine），α－澳洲茄碱、澳洲茄碱（solasonine）、sycophantine 和其苷元垂茄次碱（demissidine），茄次碱、辣茄碱（solanocapsine）、澳洲茄次碱、番茄碱、veratrine 等是克氏锥虫（*Trypanosoma cruzi*）生长抑制剂，尤其是含有 α－马铃薯三糖（α－chacotriose）的生物碱苷显示出对克氏锥虫表鞭毛形成来说有溶锥虫活性，对克氏锥虫血流和发育后期锥虫鞭毛形成来说有杀锥虫活性，药物的有效浓度为微摩尔水平。与抗菌药物酮康唑相比，后者活性很低。上述生物碱类对克氏锥虫的作用靶点在膜水平上，伴随克氏锥虫形态学上的改变。给药后，克氏锥虫内腔分布有药物，发生线粒体和核糖体溶解[9]。

3．强心作用

番茄碱苷、α－查茄碱、α－澳洲茄碱、垂茄碱（demissine）、克默森茄碱（commersonine）和 β－查茄碱对离体蛙心有强心作用，其强度按上述顺序依次降低，但都弱于毒毛旋花苷 *K*（*K*－strophanthoside）。其强心作用与糖链中糖的数目有关[10]。给大鼠静脉注射番茄碱苷 0.5～2mg·kg^{-1}，血压迅速下降，但又迅速恢复[7]。

4．抗病毒活性

预先用 α－查茄碱、番茄碱苷和 α－澳洲茄碱处理，这些生物碱对培养的单纯性疱疹Ⅰ型病毒有抗感染活性，其活性顺序依次为 α－查茄碱＞番茄碱苷＞α－澳洲茄碱。但是，其苷元茄次碱、番茄碱和澳洲茄次碱无活性。其抑制作用不仅仅依赖于母核上结合的糖残基，α－澳洲茄碱在受试条件下无活性[11]。

5. 对细胞膜透性和酶的影响

葡萄糖随水穿过细胞膜。用 J774 鼠性巨噬细胞样细胞系的研究结果表明：番茄碱苷（3μM）可逆行阻碍葡萄糖摄入细胞内，此与番茄碱苷降低水穿过血浆细胞膜有关[12]。

将蛙胚胎和皮肤暴露到不同浓度的番茄碱苷和番茄碱（番茄碱苷的苷元）溶液中，番茄碱苷能增加荧光物质透过蛙胚胎细胞膜。与对照组相比，番茄碱苷约增加 600%，番茄碱约增加 150%。番茄碱苷也能降低钠离子穿过蛙皮肤的活性，约降低 16%，而番茄碱无影响[13]。

以新鲜健康人红细胞为材料，以其膜酶 $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ ATPase 为靶酶，当酶反应体系中的番茄碱苷浓度低于 $1mM\cdot L^{-1}$时，对不依赖于钙调蛋白激活的 $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ ATPase 影响不大；浓度达 $1mM\cdot L^{-1}$时，$Ca^{2+}-Mg^{2+}$ ATPase 活性仍保持在 96%左右。在此浓度范围内，番茄碱苷明显抑制依赖于钙调蛋白激活的 $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ ATPase 的活性[14]。此抑制活性可能是番茄碱苷与钙调蛋白形成复合物，致使钙调蛋白的构型不能封闭 $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ ATPase 上的抑制肽所致。番茄碱苷的这一作用，也可能与其增加心肌细胞的收缩频率有关。

番茄碱苷在体外对人血胆碱酯酶有抑制活性，抑制率为 52.08%，而其苷元番茄碱的抑制活性仅为 11.36%[15]。

给小鼠按剂量 $10mg\cdot kg^{-1}$皮下注射番茄碱苷，可降低毛细血管渗透性[7]。

6. 抗炎和抗组织胺作用

给大鼠按剂量 1～$10mg\cdot kg^{-1}$肌内注射或 15～$30mg\cdot kg^{-1}$灌胃番茄碱苷，可明显减轻角叉菜胶性足肿胀；剂量 5～$10mg\cdot kg^{-1}$皮下注射、连续 7 天，可抑制肉芽组织的形成。体外试验表明，番茄碱苷有抗组织胺作用；对抗缓激肽、5－羟色胺、乙酰胆碱和氯化钡导致的豚鼠肠段收缩[7]。

7. 抗真菌作用

在 $0.1mg\cdot mL^{-1}$浓度下，可完全抑制白色念珠菌、皮肤癣菌（须毛癣菌、奥杜央氏小孢子癣菌）、黑曲霉等的生长[7]。

8. 抗癌作用

给大鼠腹腔注射番茄碱苷可抑制淋巴肉瘤细胞的生长[7]。

【化学结构谱学数据】

番茄碱苷：无色针晶（MeOH），mp 263～268℃，$[\alpha]_D$－18°（*c* 0.55，吡啶）[1]；^{13}C－NMR（400 MHz，吡啶－d_5）δ：37.0（C－1），29.7（C－2），77.4（C－3），34.7（C－4），44.5（C－5），28.8（C－6），32.3（C－7），35.0（C－8），54.4（C－9），35.7（C－10），21.1（C－11），40.2（C－12），40.9（C－13），55.7（C－14），32.9（C－15），78.7（C－16），62.3（C－17），17.0（C－18），12.2（C－19），42.8（C－20），16.0（C－21），99.1（C－22），26.9（C－23），29.0（C－24），31.1（C－25），50.3（C－26），19.6（C－27），102.3（Gal－C－1），73.0（Gal－C－2），75.4（Gal－C－3），79.7（Gal－C－4），75.1（Gal－C－5），60.5（Gal－C－6），104.7（内侧 Glc－C－1），81.2（内侧 Glc－C－2），86.7（内侧 Glc－C－3），70.3（内侧 Glc－C－4），77.6（内侧 Glc－C－5），62.8（内侧 Glc－C－6），104.9（末端 Glc－C－1），76.0（末端 Glc－C－2），77.2（末端 Glc－C－3），70.8（末端 Glc－C－4），78.5（末端 Glc－C－5），62.3（末端 Glc－C－6），104.7（Xyl－C

-1)，74.9（Xyl-C-2），78.5（Xyl-C-3），70.6（Xyl-C-4），67.2（Xyl-C-5）[16]。苷元部分：^{13}C-NMR（25.2 MHz，$CDCl_3$）δ：36.8（C-1），31.3（C-2），70.7（C-3），38.0（C-4），44.7（C-5），28.5（C-6），32.1（C-7），34.9（C-8），54.2（C-9），35.4（C-10），20.9（C-11），40.0（C-12），40.7（C-13），55.6（C-14），32.5（C-15），78.3（C-16），61.8（C-17），16.8（C-18），12.2（C-19），42.8（C-20），15.7（C-21），98.7（C-22），26.5（C-23），28.5（C-24），30.8（C-25），49.9（C-26），19.2（C-27）；糖链部分，δ：103.0（Gal-C-1），71.3（Gal-C-2），73.5（Gal-C-3），79.1（Gal-C-4），77.5（Gal-C-5），59.4（Gal-C-6），100.9（内侧 Glc-C-1），85.1（内侧 Glc-C-2），74.1（内侧 Glc-C-3），68.7（内侧 Glc-C-4），75.7（内侧 Glc-C-5），61.1（内侧 Glc-C-6），102.2（末端 Glc-C-1），73.5（末端 Glc-C-2），76.5（末端 Glc-C-3），69.2（末端 Glc-C-4），76.5（末端 Glc-C-5），61.3（末端 Glc-C-6），103.0（Xyl-C-1），73.5（Xyl-C-2），76.5（Xyl-C-3），69.8（Xyl-C-4），65.7（Xyl-C-5）[17]。

【附记】

番茄碱苷软膏剂用于治疗皮肤癣菌感染。

参 考 文 献

1. Fontaine TD，Irving GW，Ma JR，*et al*. Isolation and partial characterization of crystalline tomatine，an antibiotic agent from the tomato plant. *Arch*. *Biochem*.，1948，10：467～475
2. Wakkary JA，Goodfriend L，Kovacs BA. Isolation and some pharmacological properties of two biologically active substances of crown gall infected tomato plants. I. Isolation of the active substances：tomatine and gomatine. *Arch*. *Int*. *Pharmacodyn*. *Ther*.，1970，183（2）：289～302
3. Rick CM，Uhlig JW，Jones AD. High alpha-tomatine content in ripe fruit of Andean *Lycopersicon esculentum* var. *cerasiforme*：developmental and genetic aspects. *Proc*. *Natl*. *Acad*. *Sci*.，U S A. 1994，91（26）：12877～12881
4. Alzerreca A，Hart G. Molluscicidal steroid glycoalkaloids possessing stereoisomeric spirosolane structures. *Toxicol*. *Lett*.，1982，12（2-3）：151～155
5. Friedman M，Fitch TE，Yokoyama WE. Lowering of plasma LDL cholesterol in hamsters by the tomato glycoalkaloid tomatine. *Food Chem*. *Toxicol*.，2000，38（7）：549～553
6. Bergers WW，Alink GM. Toxic effect of the glycoalkaloids solanine and tomatine on cultured neonatal rat heart cells. *Toxicol*. *Lett*.，1980，6（1）：29～32
7. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：1063～1064
8. Ono H，Kozuka D，Chiba Y，*et al*. Structure and Cytotoxicity of Dehydrotomatine，a Minor Component of Tomato Glycoalkaloids. *J*. *Agric*. *Food Chem*.，1997，45（10）：3743～3746
9. Chataing B，Concepcion JL，Lobaton R，*et al*. Inhibition of *Trypanosoma cruzi* growth *in vitro* by *Solanum* alkaloids：a comparison with ketoconazole. *Planta Med*.，1998，64（1）：31～36
10. Nishie K，Fitzpatrick TJ，Swain AP，*et al*. Positive inotropic action of Solanaceae glycoalkaloids. *Res*. *Commun Chem*. *Pathol*. *Pharmacol*.，1976，15（3）：601～607
11. Thorne HV，Clarke GF，Skuce R. The inactivation of herpes simplex virus by some Solanaceae glycoalkaloids.

Antiviral Res., 1985, 5 (6): 335 ~ 343

12. Fischbarg J, Kuang KY, Hirsch J, *et al*. Evidence that the glucose transporter serves as a water channel in J774 macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, U S A. 1989, 86 (21): 8397 ~ 8401
13. Blankemeyer JT, White JB, Stringer BK, *et al*. Effect of alpha – tomatine and tomatidine on membrane potential of frog embryos and active transport of ions in frog skin. *Food Chem. Toxicol*, 1997, 35 (7): 639 ~ 646
14. 张金红，张国环. 番茄碱对人红细胞膜 Ca^{2+} – Mg^{2+} ATPase 活性影响的初步研究. 南开大学学报（自然科学），1995，28 (3)：107 ~ 109
15. 段光明，周小梅. 马铃薯糖苷生物碱对人血胆碱酯酶的抑制. 生物化学杂志，1994，10 (5)：575 ~ 578
16. Yahara S, Uda N, Nohara T. Lycoperosides A – C, three stereoisomeric 23 – acetoxyspirosolan – 3β – ol β – lycotetraosides from *Lycopersicon esculentum*. *Phytochemistry*, 1996, 42 (1): 169 ~ 172
17. Weston RJ, Gottlieb HE, Hagaman EW. Carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. LI. *Solanum* glycoalkaloids. *Aust. J. Chem.*, 1977, 30: 917 ~ 921

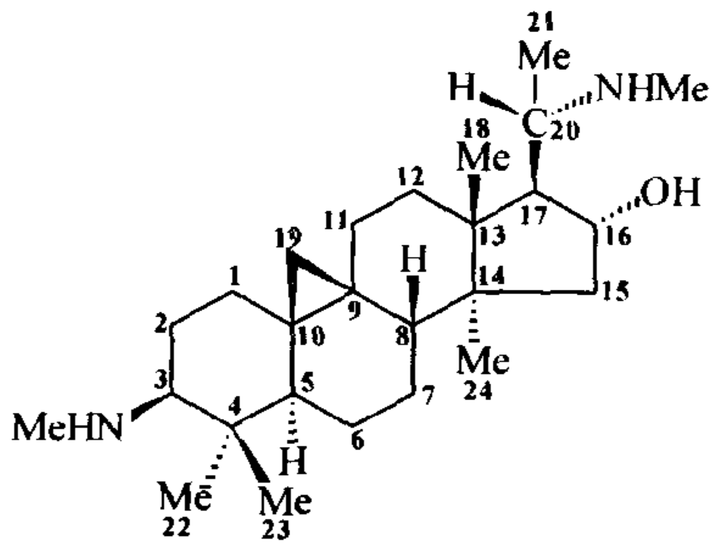
环维黄杨星 D

【化学名】4，4，14 – Trimethyl – 3，20 – bis（methylamino） – 9，19 – Cyclopregnan – 16 – ol，（3β，5α，16α，20*S*）–

【英文名】Cyclovirobuxine D

【异名】环常绿黄杨碱 D，黄杨木生物碱 I，环锦熟黄杨碱 D

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{26}H_{46}N_2O$，402

【来源】

1. 小叶黄杨 *Buxus microphylla* Sieb. et Zucc. var. *sinica* Rehd. et Wils. 的叶和木材

【ADME/Tox.】

1. 吸收

小鼠尾静脉注射 ^3H – 环维黄杨星 D 后，各组织摄取较快，给药后 2 ~ 3h 达高峰[1]。

2. 分布

高峰时以肺、肝组织分布最多，其次为脾、肾、肠组织，肌和脑组织较低。同时组织切片放射自显影实验表明，环维黄杨星 D 在肝、肾、肺、肠内浓度较高，而心肌、骨骼肌、脑内浓度较低，说明环维黄杨星 D 穿透血脑屏障能力弱，在脑和脊髓分布少[1]。

3．代谢

用大鼠肝微粒体体外温孵代谢转化环维黄杨星 D，发现代谢产物量较少，通过 HPLC－MS 鉴定为 3*N*－去甲基环维黄杨星 D 和 20－氧化脱甲胺环维黄杨星 D[2]。

4．排泄

药物潴留于组织时间久，排泄缓慢[1]。

5．药代动力学

小鼠尾静脉注射^{3}H－环维黄杨星 D 后，血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要动力学参数为：$t_{1/2}$ =（3.94 ± 1.93）h，分布相 $t_{1/2\alpha}$ = 0.06h，消除相 $t_{1/2\beta}$ = 32h[1]。

【生物活性】

1．对心肌的作用

本品能缩小心肌梗死范围[3]。有正性肌力作用。采用豚鼠左心室乳头肌标本测定心肌收缩力证实，10^{-7} ~ 10^{-5}mol·L^{-1}浓度的环维黄杨星 D 能增加豚鼠左心室乳头肌的收缩张力。环维黄杨星 D 的正性肌力作用可能与抑制心肌细胞膜 Na^+ － K^+ － ATPase 活力有关[4]，还可能与促进心肌细胞外 Ca^{2+} 内流、抑制心肌细胞内 K^+ 外流[5]、促进心肌细胞内 Ca^{2+} 释放有关[6]。

有负性频率作用。按 1.5mg·kg^{-1}剂量给麻醉猪静脉注射，可使猪左心室收缩压最大变化率增高及心率减慢，可能是直接作用于心脏引起心率减慢，左室收缩功能增强则与一氧化氮释放有关[7]。

环维黄杨星 D 能影响细胞膜上的钙离子通道，促进细胞外钙离子内流，从而延长的动作电位幅度。当膜钙离子通道被阻断后，环维黄杨星 D 却缩短动作电位幅度。提示环维黄杨星 D 除影响膜钙离子通道外，还可能影响其他的离子通道，如钾通道等。因此，临床上环维黄杨星 D 与维拉帕米联合用药时，有引起心律失常的可能[8]。

2．抗心律失常作用

按 4.7mg·kg^{-1}剂量静脉注射，可抑制乌头碱所致大鼠心律失常及哇巴因所致豚鼠心律失常；1.0mg·kg^{-1}剂量可抑制氯仿－肾上腺素所致家兔心律失常，2.0mg·kg^{-1}剂量可抑制氯化钡所致家兔心律失常。按 22.25mg·kg^{-1}剂量腹腔注射，可抑制氯仿所致小鼠心室纤颤。由于乌头碱、哇巴因、氯仿、氯化钡、氯仿－肾上腺素等诱发的心律失常主要为室性早搏、心动过速和室颤等，表明环维黄杨星 D 对室性心律失常有防治作用[9,10]。此外，1 μmol·L^{-1}和 10 μmol·L^{-1}浓度的环维黄杨星 D 对乌头碱、哇巴因、肾上腺素等诱发的豚鼠离体心房纤颤也具有对抗作用[11]。

在较低浓度（1.2×10^{-5} ~ 3.6×10^{-5} mol·L^{-1}）时有抗心律失常作用，浓度较高（3.6×10^{-5} mol·L^{-1}以上）时有诱发心律失常的可能[12]。可引起豚鼠离体房室传导阻滞，与利多卡因不尽相同，且不被阿托品或异丙肾上腺素所对抗。切断交感神经和副交感神经并不影响对麻醉犬心脏的作用。这些现象均提示黄杨宁对房室传导的抑制可能是一种直接作用[13]。

3．抗心肌缺血作用

按 0.5mg·kg^{-1}剂量给麻醉猫静脉注射环维黄杨星 D，可增加猫冠状窦流量，降低冠状血管动、静脉氧差，心肌耗氧量增加。本品有抗心肌缺血的作用[14]。

4. 抗缺氧、抗脑缺血作用

有延长小鼠耐缺氧时间的作用[15]。对急性脑缺血、缺氧时的损害性病变有改善和保护作用[16]。

5. 舒张血管作用

对处于收缩状态的兔耳（主要为皮肤血管）和大白鼠后肢血管（肌肉血管为主）有不同程度的扩张作用[16]。

按 1.5mg·kg^{-1}剂量给麻醉猪静脉注射，有剂量依赖性引起冠状血管舒张的作用。在体外冠状动脉实验中，能明显缓解 KCl 所致血管收缩。其机制可能与内皮释放一氧化氮有关[17]。

7. 对血压的影响

对血压的影响结果报道不一。

分别按 0.5mg·kg^{-1}和 1.0mg·kg^{-1}剂量给麻醉猫静脉注射，可使动脉收缩压和舒张压明显降低；按 0.5mg·kg^{-1}剂量给麻醉犬静脉注射，动脉压短暂上升后恢复正常[14]。按 1.0mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射，动脉压略升；而 2.0 和 4.0mg·kg^{-1}剂量则血压显著下降[18]。按 1.5mg·kg^{-1}剂量给麻醉猪静脉注射，动脉压轻度升高，且不受阿托品和普奈洛尔的影响，此可能是心室肌收缩力增强所致[7]。

还有报道，按 0.2～0.8mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射，可使动脉压下降 15～30 mmHg，作用持续 1～2h，且降压作用不受阿托品及普奈洛尔的影响；给麻醉猫按 0.2mg·kg^{-1}和 0.4mg·kg^{-1}剂量静脉注射，却使动脉压上升 20～26mmHg，持续 35～60min，升压作用不受氯丙嗪和妥拉苏林的影响；按 0.2mg·kg^{-1}剂量给麻醉犬静脉注射，多数动物动脉压先短暂上升约 20mmHg 后再缓慢下降，少数动物血压则降低 15～20mmHg，阿托品、普奈洛尔、乙酰胆碱、肾上腺素及去甲肾上腺素等均不干扰其对犬血压的影响[9]。

【化学结构谱学数据】

环维黄杨星 D：mp 221～224℃（dec.），$[\alpha]_D$ +63°（$CHCl_3$）[19]。无色针状结晶，mp 219～222℃，无臭，味苦[20]。白色针状结晶（$CHCl_3$ – MeOH）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3340，3310，3040，2940，1640，1460，1390，1147，1095，1066，1018；EI – MS *m/z*：402 $[M]^+$，387，372，356，346，330，70，58。^{1}H – NMR（$CDCl_3$）δ：0.23，0.51（2H，d，*J* = 4.0 Hz，H – 19），0.70，0.91，0.93，1.02（12H，s，18 – Me，22 – Me，23 – Me，24 – Me），1.07（3H，d，*J* = 3.0 Hz，21 – Me），2.40（3H，s，*N* – Me），2.47（3H，s，*N* – Me），4.00（1H，m，C_{16} – OH）。

【附记】

临床上应用广泛，主要治疗冠心病、心绞痛、心律失常、心肌缺血等[21]。

1. 治疗冠心病、心绞痛

经 2382 例临床观察表明，治疗心绞痛总有效率达 89.2%，在静息心电图呈心肌缺血型的 1151 例中，总有效率为 78.8%。作用与硝酸甘油相近，嚼服后对冠心病、心绞痛收效快，疗效更显著。

2. 治疗心律失常

广谱抗心律失常。治疗冠心病心律失常型，对房性早搏、结性早搏、室性早搏均有效，2 周内早搏消失者占 41.7%，1.5 个月内早搏消失者占 83.3%。

3．治疗心功能不全

用于强心，纠正心衰有类似强心苷作用，在配合强心苷时有较好的协同效果，且不增加毒性。总有效率达80%以上。

4．对血压的作用

对血压有双向调节作用。治疗低血压45例，有效率为93.33%。治疗高血压67例，舒张压下降20 mmHg以上20例（29.9%），下降10～20 mmHg者36例（53.7%）。

5．治疗脑供血不足

治疗30例中风，减轻头昏，肢体活动改善，肌力增强，总有效率为85%。治疗24例多发性腔隙性脑梗死，80%以上病情改善。治疗89例脑动脉硬化症、脑血管供血不足3～6个月后，半数患者面部热象图上额部冷区全部消失，颈动脉血流量明显增加。

6．血液流变学作用

可降低血浓度，改善流速和淤血，从而改善微循环。50例患者服用6～12个月后，全血粘滞度、纤维蛋白元明显降低。

参　考　文　献

1．雷幼年，王敬贤，崔联和，等．^{3}H－环常绿黄杨碱D在小鼠体内的药代动力学的研究．四川医学院学报，1982，13（1）：26

2．文红梅，李伟，池玉梅，等．维黄杨星D在大鼠肝微粒体中的代谢转化研究．南京中医药大学学报，2003，19（5）：288～289

3．饶曼人，梁满达，刘广东，等．环常绿黄杨碱D对心肌梗死范围心肌代谢的影响．中草药，1984，15（4）：17～19

4．温业绍，周念辉，胡式冷，等．环维黄杨星D对心肌的正性肌力效应和细胞膜$Na^{+}-K^{+}-$ ATPase活力的抑制作用．生理学报，1982，34（3）：295～303

5．汪永孝，潭月华，盛宝恒．环维黄杨星D与哇巴因等药合用对离体心肌收缩力的影响．中国药学杂志，1994，29（1）：20～23

6．汪永孝，刘锦文，谭月华，等．环维黄杨星D对豚鼠离体心肌的正性变力作用．中国药理学与毒理学杂志，1989，3（2）：111～114

7．Vacca G，Battaglia A，Brunelleschi S，*et al*．Hemodynamic effects of the intravenous administration of cyclovirobuxine D in anesthetized pigs *Life Sci*．，1997，61（17）：PL255～261

8．赖顺果，杜一鸣，章蕴毅．环维黄杨星D对心肌钙离子通道的作用．复旦学报（医学版），2005，32（2）：225～228

9．梁秉文，张朝位．黄杨宁与心脑血管疾病．北京：蓝天出版社，2000：67，82

10．章蕴毅，王锦平，李佩芬，等．黄杨宁改进片增加动物冠脉流量和抗心律失常作用．中国临床药学杂志，2001，10（5）：310～313

11．汪永孝，郑云敏，潭月华，等．环维黄杨星D抗心房纤颤的作用及电生理机制．药学学报，1996，31（7）：481～486

12．胡式冷，周念辉，范世藩．环维黄杨星D抗心律失常与诱发心律失常作用的实验分析．中国药理学报，1981，2（2）：101～107

13．吴捷，毛幼桦．黄杨宁心血管药理作用．心脏杂志，2003，15（2）：169～171

14．饶曼人，梁满达，刘天培，等．环常绿黄杨碱D对冠脉流量、心肌氧耗量和强心的初步研究．南京

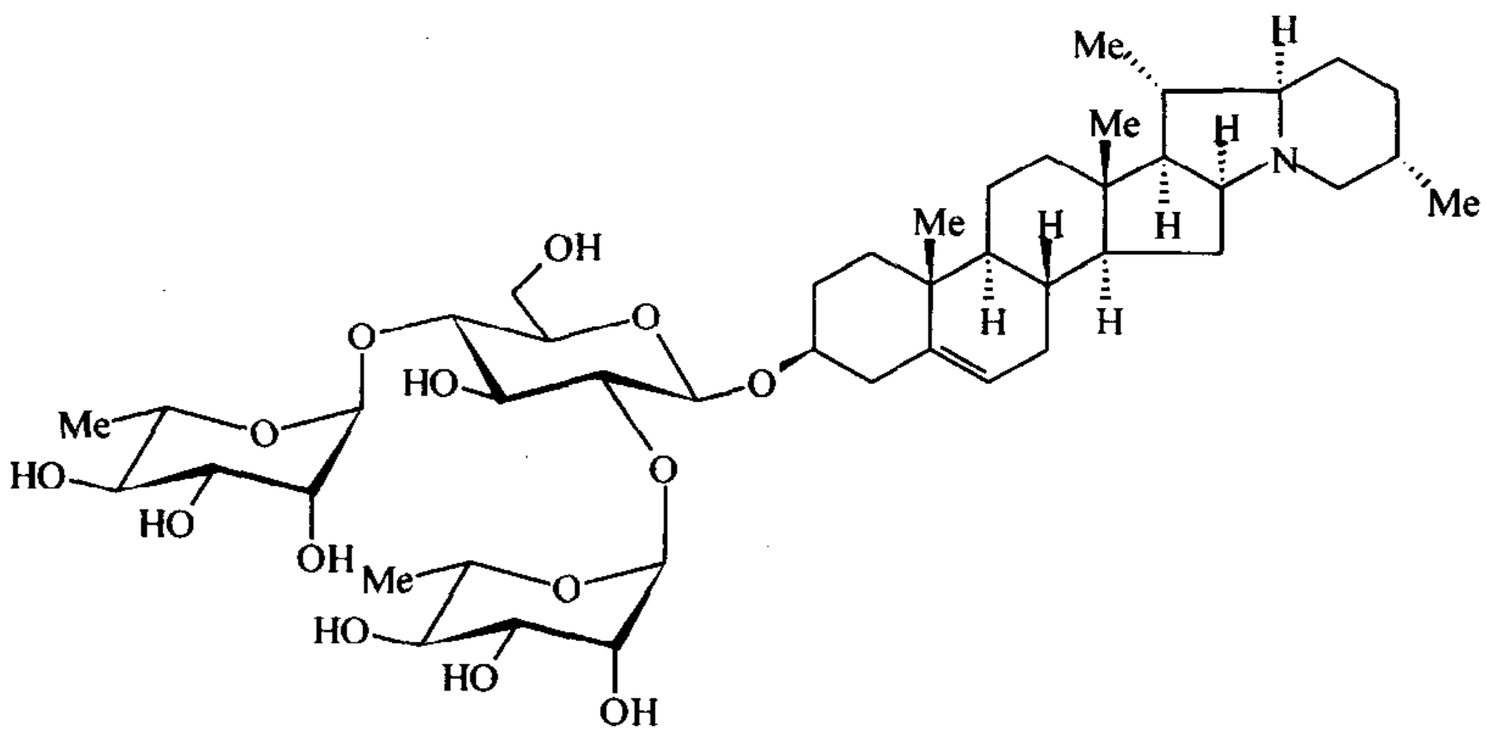
医学院学报，1981，1（3）：16～21
15. 刘锡明，姚明辉，方泰惠，等. 环维黄杨星 D 的一些心血管作用. 中国药理学报，1982，3（2）：101～104
16. 方泰惠，许惠琴，徐立，等. 黄杨宁对急性实验性脑缺血的保护作用. 中草药，1997，28（7）：413～414
17. Grossini E，Battaglia A，Brunelleschi S，*et al*. Coronary effects of cyclovirobuxine D in anesthetized pigs and in isolated porcine coronary arteries. *Life Sci*.，1999，65（5）：PL59～65
18. 肖继皋，李选德，刘天培. 环维黄杨星 D 对房室传导的影响—与利多卡因的比较性研究. 南京医学院学报，1984，4（1）：14～17
19. Brown Jr. KS，Kupachan SM. Buxus alkaloids. Ⅵ. The constitution of cydovivobuxine－D. *Tetrahedron Lett*.，1964，2895～2900
20. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2000 年版一部. 北京：化学工业出版社，2000：153
21. 刘如英. 黄杨宁片的临床应用. 临床内科杂志，1997，14（2）：112

α－查茄碱

【化学名】β－D－Glucopyranoside，（3β）－solanid－5－en－3－yl *O*－6－deoxy－α－L－mannopyranosyl－（1→2）－*O*－［6－deoxy－α－L－mannopyranosyl－（1→4）］－

【英文名】α－Chaconine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{45}H_{73}NO_{14}$，851

【来源】

1. 无梗茄 *Solanum acaulia*[1]

2. 马铃薯 *Solanum tuberosum* L. 的块茎[2]

【ADME/Tox.】[3]

给雄性大鼠灌胃^{3}H－α－查茄碱（α－chaconine），在胃肠道难以吸收，迅速从粪便排泄。按 5～10mg·kg^{-1}剂量腹腔注射，代谢产物从尿液和粪便排泄，亦存在胆汁排泄途径。在有毒高剂量（15～25mg·kg^{-1}）下，粪便和尿液清除降低，在多种组织中蓄积。α－查茄

碱的主要代谢产物是苷元茄次碱（solanidine）。α－查茄碱在大鼠体内的清除和组织分布非常类似于α－茄碱（α－solanine）。

【生物活性】

1．抗锥虫活性

α－查茄碱克氏锥虫（*Trypanosoma cruzi*）生长抑制剂，对克氏锥虫表鞭毛形成来说有溶锥虫活性，对克氏锥虫血流和发育后期锥虫鞭毛形成来说有杀锥虫活性，有效浓度为微摩尔水平[4]。

2．强心作用

α－查茄碱对离体蛙心有强心作用，但弱于毒毛旋花苷 *K*（*K*－strophanthoside）。其强心作用与糖链中糖的数目有关[5]。

3．抗病毒活性

预先用α－查茄碱处理，对培养的单纯性疱疹Ⅰ型病毒有抗感染活性，在筛选的几种类似物中，其活性顺序依次为α－查茄碱＞番茄碱苷＞α－澳洲茄碱。但是，其苷元茄次碱、番茄碱和澳洲茄次碱无活性。其抑制作用不仅仅依赖于母核上结合的糖残基，α－澳洲茄碱在受试条件下无活性[6]。

【化学结构谱学数据】

α－查茄碱：mp：234～235℃（熔化），296～299℃（分解）[7]。

参 考 文 献

1. Kozukue N, Misoo S, Yamada T, *et al*. Inheritance of morphological characters and glycoalkaloids in potatoes of somatic hybrids between dihaploid *Solanum acaule* and Tetraploid *Solanum tuberosum*. *J. Agric. Food Chem.*, 1999, 47: 4478～4483
2. Sotelo A, Serrano B. High－performance liquid chromatographic determination of the glycoalkaloids α－solanine and α－chaconine in 12 commercial varieties of mexican potato. *J. Agric. Food Chem.*, 2000, 48: 2472～2475
3. Norred WP, Nishie K, Osman SF. Excretion, distribution and metabolic fate of ^{3}H－alpha－chaconine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1976, 13 (2): 161～171
4. Chataing B, Concepcion JL, Lobaton R, *et al*. Inhibition of *Trypanosoma cruzi* growth *in vitro* by *Solanum* alkaloids: a comparison with ketoconazole. *Planta Med.*, 1998, 64 (1): 31～36
5. Nishie K, Fitzpatrick TJ, Swain AP, *et al*. Positive inotropic action of Solanaceae glycoalkaloids. *Res. Commun Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1976, 15 (3): 601～607
6. Thorne HV, Clarke GF, Skuce R. The inactivation of herpes simplex virus by some Solanaceae glycoalkaloids. *Antiviral Res.*, 1985, 5 (6): 335～343
7. Friedman M, McDonald G, Haddon WF. Kinetics of acid－catalyzed hydrolysis of carbohydrate groups of potato glycoalkaloids α－chaconine and α－solanine. *J. Agric. Food Chem.*, 1993, 41 (9): 1397～1406

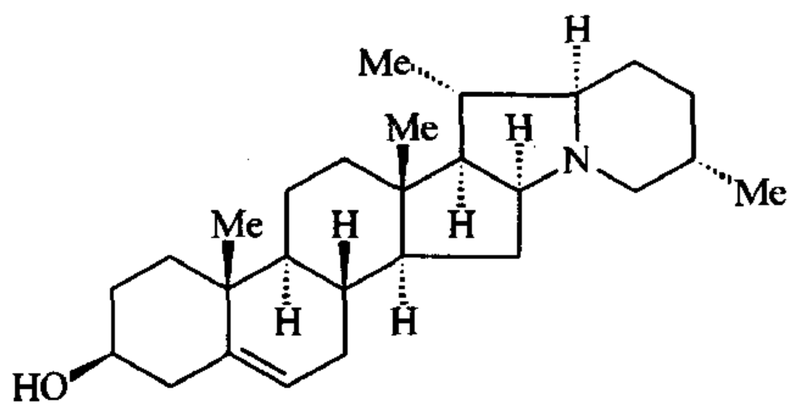
茄 啶

【化学名】Solanid－5－en－3β－ol

【英文名】Solanidine

【异名】茄次碱，龙葵胺，Solatubine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{27}H_{43}NO_2$，398

【来源】

1．辣椒 *Capsicum frutescens* L．的种子[1]

2．黑百合 *Fritillaria camtschatcensis* Ker－Gawler 的鳞茎[2,3]

3．马铃薯 *Solanum tuberosum* L．的芽[4]

4．蒜藜芦 *Veratrum grandiflorum*（Maxim.）Loes f.[5]

【ADME/Tox.】

给志愿受试者静脉注射^{3}H－茄啶，茄啶在红细胞中的浓度是血浆中的 2～5 倍。^{3}H－茄啶从血浆中清除呈现三相模式，半衰期分别为 2～5min、120～300min 和 70～105h。^{3}H－茄啶在尿液和粪便中的排泄率非常低，给药后 24h 在尿液和粪便中的排泄率分别为给予剂量的 1%～4%和 1%～3%；随后一周内每天的排泄率约为给予剂量的 2%。茄啶在体内有蓄积现象[6]。

给叙利亚仓鼠灌胃茄啶，致脑畸形（露脑、脑膨出、无眼）[7]，对怀孕的 CD2 转基因小鼠有肝毒性和致突变作用[8]，对鱼胚胎也有毒性[9]。

【生物活性】

对离体蛙心有强心作用[10]。可抑制克鲁斯锥虫的生长，引起细胞膜形态学上的改变[11]。

【分析方法】

建立了放射免疫法测定人血浆中茄啶浓度的方法，依本法测定了 34 个人血浆样品，茄啶的平均血浆浓度为（1.27±0.97）$ng \cdot mL^{-1}$ [（3.18±2.43）$nmol \cdot L^{-1}$][12]。

【化学结构谱学数据】

茄啶：长针状结晶（$CHCl_3$－MeOH），mp 218～219℃，接近熔点时升华并微有分解；$[\alpha]_D^{21}$ －29°（*c* 0.5，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3380，2920，2840，2800，1450，1370，1340，1230，1190，1130，1050，1010，960，820[13,14]；HR－MS *m/z*：397（19.18），382（11.12），368（1.63），354（0.96），341（1.02），326（0.86），272（0.69），259（0.58），204（25.87），178（4.26），150（100.00），136（7.13），124（4.50），98（7.84），79（3.79），67（3.62），55（6.34）。^{1}H－NMR（125.76 MHz，C_5D_5N）δ：3.87（1H，m，H－3），5.45（1H，bd，J = 5.1Hz，H－6），0.98（3H，s，H－18），1.07

(3H, s, H-19), 1.00 (3H, d, J = 6.3Hz, H-21), 2.93 (1H, dd, J = 10.2, 3.6Hz, H-26β), 0.86 (3H, d, J = 6.5Hz, H-27); ^{13}C-NMR (500.13 MHz, C_5D_5N) δ: 38.0 (C-1), 32.8 (C-2), 71.4 (C-3), 43.6 (C-4), 142.1 (C-5), 121.4 (C-6), 32.5 (C-7), 32.2 (C-8), 50.7 (C-9), 37.0 (C-10), 21.4 (C-11), 40.2 (C-12), 40.8 (C-13), 57.9 (C-14) 31.7 (C-15), 69.5 (C-16), 63.5 (C-17), 17.1 (C-18), 19.7 (C-19), 37.0 (C-20), 18.7 (C-21), 74.9 (C-22), 29.8 (C-23), 33.8 (C-24), 31.5 (C-25), 60.7 (C-26), 19.8 (C-27)[15]。

茄啶盐酸盐：棱柱状结晶（80%EtOH），mp 345℃（dec.）。

参 考 文 献

1. Preda IN. Aspects of the toxicity of nitrosamines. *Farmacia*, 1966, 14 (3): 139~143
2. Kaneko K, Nakaoka V, Tanaka M. Two steroidal alkaloids, hapepunine and anrakinine, from the mature *Fritillaria camrschatcensis*. *Phytochemistry*, 1981, 20 (1): 157~160
3. Hiroshi M, Tohru NUE. Constituents of *Fritillaria camtschatcensis*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, 17 (11): 2370~2373
4. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 1244
5. Masamune T, Mori Y, Takasugi M. 11-Deoxojervine, a new alkaloid from veratrum species. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1965, 38 (8): 1374~1378
6. Claringbold WD, Few JD, Renwick JH. Kinetics and retention of solanidine in man. *Xenobiotica*, 1982, 12 (5): 293~302
7. Gaffield W, Keeler RF. Induction of terata in hamsters by solanidane alkaloids derived from Solanum tuberosum. *Chem. Res. Toxicol.*, 1996, 9 (2): 426~433
8. Crawford L, Myhr B. A preliminary assessment of the toxic and mutagenic potential of steroidal alkaloids in transgenic mice. *Food Chem. Toxicol.*, 1995, 33 (3): 191~194
9. Crawford L, Kocan RM. Steroidal alkaloid toxicity to fish embryos. *Toxicol. Lett.*, 1993, 66 (2): 175~181
10. Nishie K, Fitzpatrick TJ, Swain AP, *et al*. Positive inotropic action of *Solanaceae* glywalkaloids. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1976, 15 (3): 601~607
11. Chataing B, Concepcion JL, Lobaton R, *et al*. Inhibition of Trypanosoma cruzi growth in vitro by Solanum alkaloids: a comparison with ketoconazole. *Planta Med.*, 1998, 64 (1): 31~36
12. Matthew JA, Morgan MR, McNerney R, *et al*. Determination of solanidine in human plasma by radioimmunoassay. *Food Chem. Toxicol.*, 1983, 21 (5): 637~640
13. Pelletier SW, Jacobs WA. The veratrine alkaloids XXXVII, the structure of isorubijervine, conversion to solanidine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75 (18): 4442~4446
14. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: s282
15. Lawson DR, Green TP, Haynes LW, *et al*. Nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry of solanidine, leptinidine, and acetylleptinidine. Steroidal alkaloids from Solanum chacoense Bitter. *J. Agric. Food Chem*, 1997, 45 (10): 4122~4126

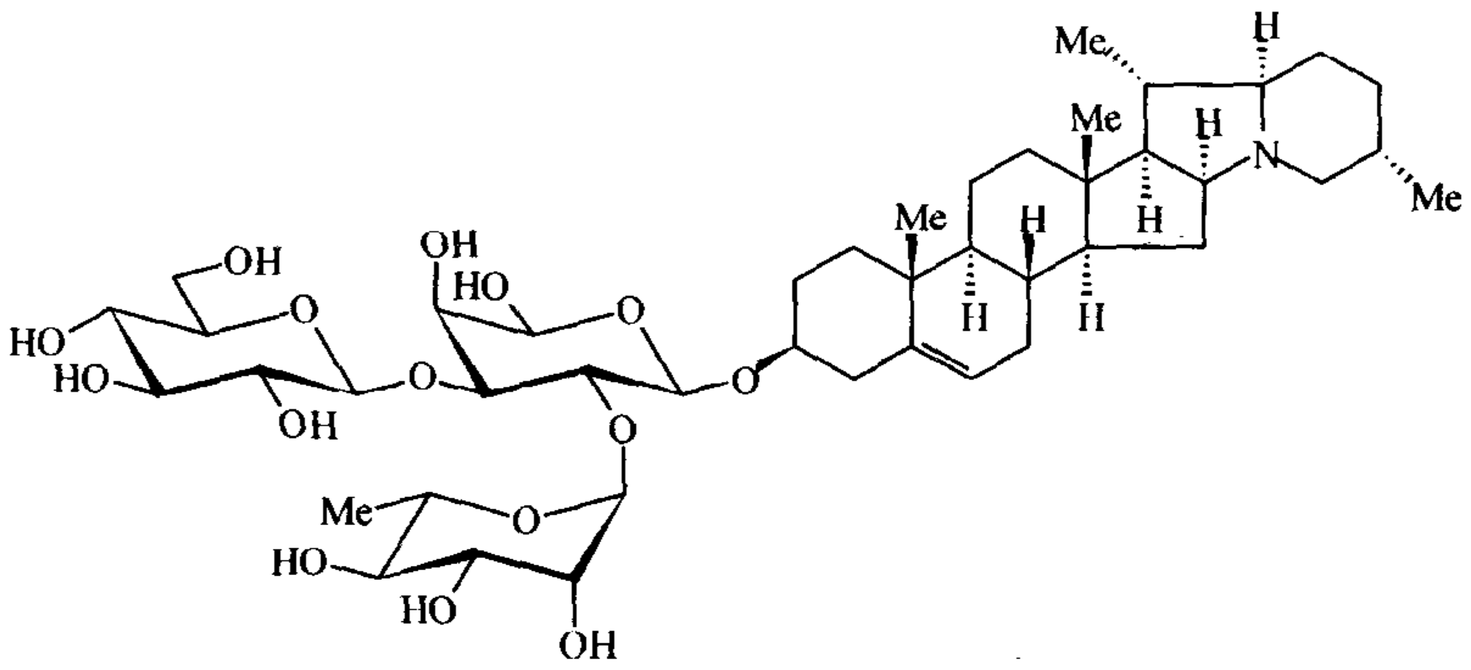
茄 碱

【化学名】（3β）- solanid - 5 - en - 3 - yl 0 - 6 - deoxy - α - L - mannopyrano syl - （1 - 2）- *O* - ［β - D - glucopyranosyl - （1 - 3）］ - β - D - Galactopyranoside

【英文名】Solanine

【异名】龙葵碱，α - Solanine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{45}H_{73}NO_{15}$，868

【来源】

1. 马铃薯 *Solanum tuberosum* L. 的块茎[1]

2. 龙葵 *S. nigrum* L. 的全草[2]

【ADME/Tox.】

按 54μg·kg^{-1}剂量给大鼠和仓鼠静脉注射^{3}H - 茄碱，两种动物血液中总放射活性的毒动学基本一致；但从血浆清除的总放射活性，大鼠比仓鼠更快。原形茄碱的分布半衰期和终末相半衰期，在两种动物基本一致；但大鼠的系统清除和代谢清除分别比仓鼠高 1.6 倍和 2.7 倍。原形茄碱的清除比总放射活性的清除更有效。按 170μg·kg^{-1}剂量给大鼠和仓鼠灌胃^{3}H - 茄碱，平均总放射活性的生物利用度分别为 29% 和 57%；原形茄碱分别为 1.6% 和 3.2%。与静脉给药比较，灌胃茄碱的 $T_{1/2el}$在大鼠短 4 倍，在仓鼠短 2 倍。灌胃茄碱在仓鼠体内有蓄积现象，给药 7 天内仓鼠的排泄率仅是给药剂量的 40%，大鼠是 90%[3]。

茄碱有细胞毒作用，抑制神经生长因子所致 PC12m3 细胞生长[4]，对受孕小鼠有胎毒和致畸作用[5,6]。发芽马铃薯（本品含量增加 4 - 5 倍）及龙葵果实食用中毒死亡，皆由茄碱的皂苷样溶血作用所致，使动物红细胞破裂引起溶血[7]。对人血胆碱酯酶的体外抑制率为 52.08%，使胆碱能神经兴奋增强，引起一系列中毒症状[8]。给叙利亚仓鼠灌胃茄碱可致脑畸形（露脑、脑膨出、无眼）[9]。

给小鼠和大鼠腹腔注射茄碱盐酸盐的 LD_{50}分别为 42mg·kg^{-1}[1]和 67mg·kg^{-1}[10]。

【生物活性】

1．对心血管系统的作用

按 0.15～3.25mg·kg^{-1}剂量给予小鼠，能增加心肌收缩的振幅，但不影响心率[11]。按 5～30mg·kg^{-1}剂量给大鼠腹腔注射，能抑制外用葡萄糖的利用而使血糖升高[12]。

2．抗菌作用

对黑曲霉、白假丝酵母及其他真菌的生长有抑制作用[13]，对克鲁斯锥虫的生长亦有抑制作用[14]。

3．抗癌作用

含有本品的制剂对 S_{180}肿瘤细胞的生长有明显的抑制作用活性[15]。

4．其他作用

本品可抑制人血浆及血清中丁基胆碱酯酶的活性[16]，改变神经肌肉阻滞药和胆碱酯酶抑制剂的作用[17]。

【化学结构谱学数据】

茄碱：细针状结晶（85% EtOH），mp 218～219℃，变棕结块，285℃（dec.）；$[\alpha]_D^{20}$ -60°（pyridine）。

茄碱盐酸盐：mp 212℃（dec.）。

参　考　文　献

1．Martha Windholz．Ed．*The Merck Index*．10ed.，New Jersey：Merck & CO．Inc.，1983：1244

2．Pollacci G，Gallotti M．Solanum nigrum as an agricultural insecticide．*Boll．Soc．Ital．Biol．Sper.*，1940，15：328～330

3．Groen K，Pereboom－de Fauw DP，Besamusca P，*et al*．Bioavailability and disposition of 3H－solanine in rat and hamster．*Xenobiotica*，1993，23（9）：995～1005

4．Kano Y，Nohno T，Takahashi R，*et al*．cAMP and calcium ionophore induce outgrowth of neuronal processes in PC12 mutant cells in which nerve growth factor－induced outgrowth of neuronal processes is impaired．*Neurosci．Lett.*，2001，303（1）：21～24

5．Kirk D，Mittwoch U．Changes in the mitotic cycle induced by α－solanine．*Humangenetik*，1975，26（2）：105～111

6．Bell DP，Gibson JG，McCarroll AM，*et al*．Embryotoxicity of solanine and aspirin in mice．*J．Repord．Fertil.*，1976，46（1）：257～259

7．Roddick JG，Weissenberg M，Leonard AL，*et al*．Membrane disruption and enzyme inhibition by naturally－occurring and modified chacotriose－containing Solanum steroidal glycoalkaloids．*Phytochemistry*，2001，56（6）：603～610

8．段光明，周小梅．马铃薯糖苷生物碱对人血胆碱酯酶的抑制．生物化学杂志，1994，10（5）：575～578

9．Gaffield W，Keeler RF．Induction of terata in hamsters by solanidane alkaloids derived from Solanum tuberosum．*Chem．Res．Toxicol.*，1996，9（2）：426～433

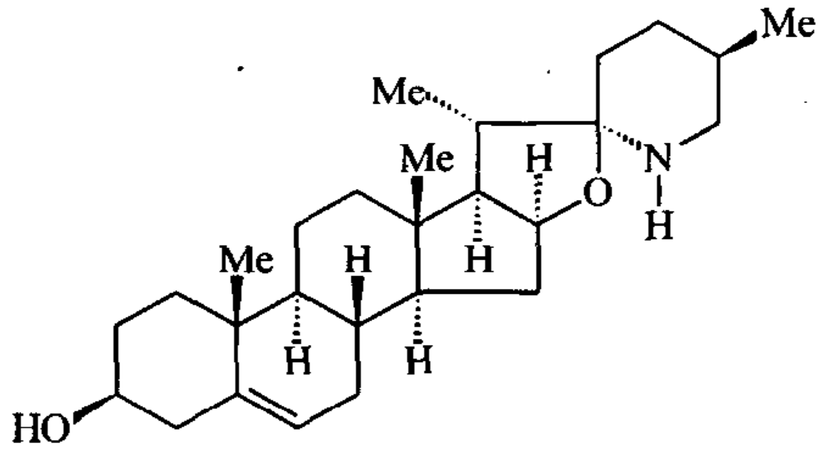
10．Chaube S，Swinyard CA．Teratological and toxicological studies of alkaloidal and phenolic compounds from *Solanum tuberosum* L．*Toxicol．Appl．Pharmacol.*，1976，36（2）：227～237

11．Turova AD，Skachkova NI．Comparative study of the cardiotonic activity of plant steroids．*Vestn．Akad．Nauk Kaz．SSR*，1974，（11）：68～70

12. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海科学技术出版社，1977：630，1718
13. Tukalo EA，Leplya ES，Ivanchenko BT. Antibiotic action of glycoside alkaloid preparation. *Biol. Nauki*，1972，15（12）：99～100
14. Chataing B，Concepcion JL，Lobaton R，*et al*. Inhibition of Trypanosoma cruzi growth in vitro by Solanum alkaloids：a comparison with ketoconazole. *Planta Med.*，1998，64（1）：31～36
15. Charm BE，Gerns EHJ，Gerns HH. Steriod alkaloids，process for their extraction and their pharmmaceutical composistions. *Eur. Pat. Appl.*，20，029（CI. C07J71/00），1980，Dec. 10，Austrilian Appl. 79/8，621，02M 1979
16. Nigg HN，Ramos LE，Graham EM，*et al*. Inhibition of human plasma and serum butyrylcholinesterase（EC 3. 1. 1. 8）by alpha－chaconine and alpha－solanine. *Fundam Appl. Toxicol.*，1996，33（2）：272～281
17. McGehee DS，Krasowski MD，Fung DL，*et al*. Cholinesterase inhibition by potato glycoalkaloids slows mivacurium metabolism. *Anesthesiology*，2000，93（2）：510～519

澳洲茄胺

【化学名】Spirosol－5－en－3－ol，（3β，22α，25R）－
【英文名】Solasodine
【异名】澳洲茄次碱，茄解定，Solanidine－S，Solancarpidine，Purapuridine
【结构式】



【分子式】$C_{27}H_{43}NO_2$
【分子量】414
【来源】
1. 澳洲茄 *Solanum aviculare* Forst. 的果实[1]
2. 茉莉状茄 *S. jasminoides* Paxt.[2]
3. 伞茄 *Solanum umbelliferum* Mill.[3]
4. 黑百合 *Fritillaria camtschatcensis* Ker－Gawler 的地上部分[4]
【ADME/Tox.】
1. 代谢和排泄

研究用^3H标记的澳洲茄胺在人和叙利亚地鼠中的处置和代谢。人注射^3H标记的澳洲茄胺后，血液中的^3H多数和红细胞结合在一起，在给药8天后红细胞还检测出注射剂量的3.3%；血浆含1.6%。人尿和粪便的排泄物中分别检测出剂量的7%和20%，并在5天内终止排泄。到第8天，22%～30%的剂量被排泄后，仓鼠排泄^3H的速度下降到一个很

低水平。给药^{3}H的第 14，22、60 天后处死动物取组织和器官，检测出其中含有大量的^{3}H，这些主要为代谢产物和结合型澳洲茄胺。给药后 22 天，还能在肝中检测出游离的澳洲茄胺，表明其能在体内存留较长时间并能在体内蓄积[4]。

2．毒性和/或不良反应

澳洲茄胺对受孕小鼠和欧洲大鼠有胚毒和致畸作用。按 180mg/只剂量灌胃给药，欧洲大鼠畸胎发生率为 25.8%。畸胎现象包括脊椎分裂、露脑、颈盖疱疹、唇裂、无眼，等[6~8]。

给小鼠、大鼠、豚鼠腹腔注射澳洲茄胺的 LD_{50}分别为 898、395mg·kg^{-1}和 103mg·kg^{-1}；灌胃 1~1.5 个月的 LD_{50}为 0.125~20.1mg·kg^{-1}[9]。

【生物活性】

1．抗真菌作用

澳洲茄胺对威克海姆原藻（*Prototheca wickerhamii*）的抑菌浓度为：MIC_{80} = 2.5μg·mL^{-1}，MIC_{100} = 5μg·mL^{-1}，IC_{50} = 1.25μg·mL^{-1}；对啤酒酵母突变型 GL7（*Saccharomy cescerevisiae* GL7）的抑菌浓度为：MIC_{80} = 100μg·mL^{-1}，MIC_{100} = 200μg·mL^{-1}。其抗真菌作用的主要靶点在甾醇生物合成途径中的关键酶 24－甾醇甲基转移酶（Sterol C－24 methyltransferase）[10]，其机制为影响了真菌细胞遗传物质的正常合成以至不能完成正常细胞周期，从而抑制真菌生长甚至导致死亡[11]。

2．抗炎作用

澳洲茄胺能降低血管通透性和透明质酸酶的活性，对动物过敏、烧伤、组织胺休克等有保护作用，增加小鼠胰岛素休克的存活率，促进抗体的形成[12]。

3．解热作用

按 3mg·kg^{-1}剂量给大鼠皮下注射澳洲茄胺，可使正常体温下降 1.5℃，并维持 24h；在小鼠的情况下，可降低 2℃，维持 48h。澳洲茄胺还有对抗死菌所致小鼠发烧的作用[13]。

4．糖皮质激素样作用

澳洲茄胺有糖皮质激素样作用，可引起血糖升高[14]。

5．抗癌活性

澳洲茄胺可能具有抗癌作用，对四种酵母菌株 RS 322 YK（rad 52Y）、RS 321、RS 167 N（rad 6）和 RS 188 N（RAD^{+}）生长抑制作用的 IC_{12}分别为 5.0、1.9、>10.0 和 6.1μg·mL^{-1}。同来源的类似化合物 *O*－乙酰基澳洲茄胺（*O*－acetylsolasodine）分别为 21.0、3.0、30.0 和 15.7；澳洲茄胺 3－*O*－β－D－吡喃葡萄糖苷（solasodine 3－*O*－β－D－glucopyranoside）、*N*－乙酰基澳洲茄胺（*N*－acetylsolasodine）和 *N*，*O*－二乙酰基澳洲茄胺（*N*，*O*－diacetylsolasodine）没有活性；阳性对照药喜树碱（camptothecin）对酵母菌株 RS 322 YK（rad 52Y）和 RS 188 N（RAD^{+}）生长抑制作用的 IC_{12}分别为 0.9 和 100μg·mL^{-1}[3]。

【化学结构谱学数据】

澳洲茄胺：六角形片状结晶（MeOH），mp 200~202℃；$[\alpha]_D^{25}$ －98°（*c* 0.14，MeOH），$[\alpha]_D$ －113°（$CHCl_3$）；IR$\nu_{max}^{KBr}$$cm^{-1}$：3400，2920，2880，1540，1370，1130，1040，970，950，

890, 870[15]; IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3600, 1045, 975, 965, 895, 870[4]; UVλ_{max}^{MetOH} nm: 223, 208[16]; MS: *m/z* 413 $[M]^+$, 138, 125, 114 (100)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.80 (3H, d, J=6.0 Hz, 27-Me), 0.83 (3H, s, 18-Me), 0.96 (3H, d, J=8.0 Hz, 21-Me), 1.04 (3H, s, 19-Me), 2.66 (2H, d, J=5.0 Hz, H-26), 3.52 (1H, m, H-3α), 4.30 (1H, m, H-16α), 5.36 (1H, m, H-6)[4]; ^{13}C-NMR (25.15 MHz, py-d_5) δ: 37.8 (C-1), 32.5 (C-2), 71.3 (C-3), 43.3 (C-4), 140.0 (C-5), 121.0 (C-6), 32.5 (C-7), 32.4 (C-8), 50.6 (C-9), 37.0 (C-10), 21.3 (C-11), 40.2 (C-12), 40.7 (C-13), 56.8 (C-14), 31.8 (C-15), 78.9 (C-16), 63.6 (C-17), 16.5 (C-18), 19.6 (C-19), 41.7 (C-20), 15.6 (C-21), 98.3 (C-22), 34.6 (C-23), 31.0 (C-24), 31.6 (C-25), 48.1 (C-26), 19.6 (C-27)[17]。

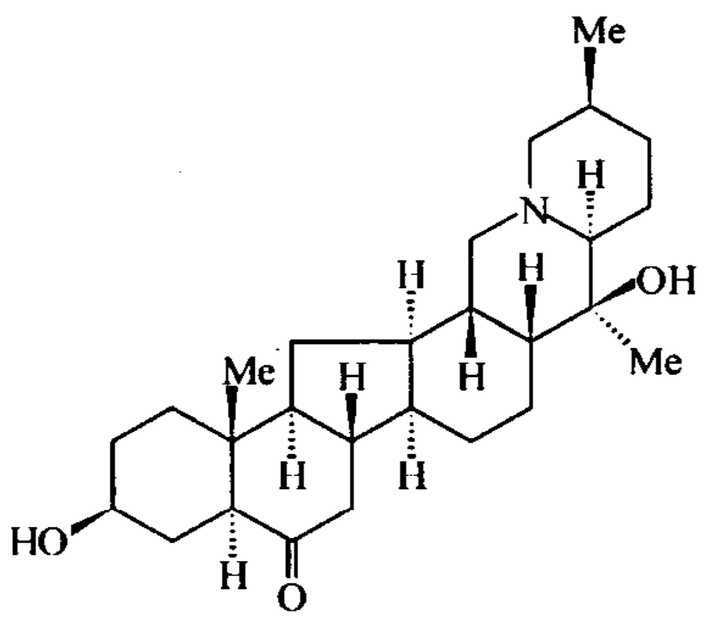
参 考 文 献

1. Aslanov SM, Mamedova SA. Change in the level of glycoalkaloids and free amino acids in *Solanum laciniatum* in the course of a day. *Izv. Akad. Nauk Azerb. SSR. Ser. Biol. Nauk*, 1971, (3): 17~19
2. Jain M, Rateore AK, Jain SC. Steroids from *Solanum jasminoides*. *J. Nat. Prod.*, 1979, 42 (4): 421~422
3. Kim YC, Che QM, Gunatilaka AA, *et al*. Bioactive steroidal alkaloids from *Solanum umbelliferum*. *J. Nat. Prod.*, 1996, 59 (3): 283~285
4. Kaneko K, Nakaoka V, Tanaka M. Two steroidal alkaloids, hapepunine and anrakinine, from the mature *Fritillaria camrschatcensis*. *Phytochemistry*, 1981, 20 (1): 157~160
5. Claringbold WD, Few JD, Brace CJ, *et al*. The disposition and metabolism of [^{3}H] -solasodine in man and Syrian hamster. *J. Steroid. Biochem.*, 1980, 13 (8): 889~895
6. Seifulla KI, Ryzhova KE. Effect of hydrocortisone, solasodine, and solanine on the growth and development of fetuses of pregnant rats. *Mater. Vses. Konf. Issled. Lek. Rast. Perspikt. Ikh Ispol'z Proizvod. Lek. Prep.*, 1970: 160~162
7. Keeler RF, Young S, Brow D. Spina brifida, exencephaly, and cranial belb produced in hamsters by the solanum alkaloid solasodine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1976, 13 (4): 723~730
8. Keeler RF, Brown D, Douglas DR. Teratogenicity of the solanum alkaloid solasodine and of "Kennebec" potato sprouts in hamsters. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1976, 15 (5): 522~524
9. Shashkina LF, Ryndina SE, Starkov MV, *et al*. Assessing the cumulative properties of solasodine. *Farmakol. Toksikol.* (*Moscow*), 1974, 37 (6): 719~722
10. 王理达，胡迎庆，屠鹏飞，等. 13种生药提取物及化学成分的抗真菌活性筛选. 中草药，2001，32 (3)：241~243
11. 王理达，果德安，袁兰，等. 3种抗真菌生药活性成分对两种真菌细胞遗传物质的影响. 药学学报，2000，35 (11)：860~863
12. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：630
13. Kulcsar-Gergely J. The effect of solasodine on the body temperature. *Arznei-mittel-forschung.*, 1976: 26 (1): 55~57
14. Daroczy A, Hernadi F. "Glucocorticoid like" effects of solanum alkaloids. *Acta Biochim. Biophys.*, 1971, 6 (4): 327~331

15. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed., Cleveland: CRC Press, 1975: s283
16. Gunawan I, Emma S, Sutariadi. Isolation of solasodine from *Solanum grandiflorum*. *Bull. ISFI. Jatim*, 1979, 11 (1): 17 ~ 22
17. Mahato SB, Sahu NP, Ganguly AN, *et al*. Steroidal alkaloids from *Solanum khasianum*: application of ^{13}C NMR spectroscopy to their structural elucidation. *Phytochemistry*, 1980, 19 (9): 2017 ~ 2020

西 贝 母 碱

【化学名】3，20 – Dihydroxycevan – 6 – one，（3β，5α，17β） –
【英文名】Sipeimine
【异名】西贝碱，西贝素，Imperialine，Kashmirine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{27}H_{43}NO_3$，429
【来源】
1. 梭砂贝母 *Fritillaria delavayi* Franch 的鳞茎[1]
2. 王贝母 *F. imperialis* L. 的鳞茎[2,3]
3. 伊犁贝母 *F. pallidiflora* Schrenk 的鳞茎[4]
4. 绪氏贝母 *F. roylei* Hook 的鳞茎[5]
5. 宁夏太白贝母 *F. taipaiensis* L. var. *ningxiaensis* Y. et W. 的鳞茎[6]
6. 平贝母 *F. ussuriensis* Maxim 的鳞茎[7]
7 瓦布贝母 *F. wabuensis* S. Y. Tang et S. C. Yueh 的鳞茎[8]
8 新疆贝母 *F. walujewii* Rgl. 的鳞茎[9]
9. 布加贝母 *Rhinopetalum bucharicum*（Regel）Losina – Losink 的地上部分[10]
【ADME/Tox.】[11]

1. 药代动力学

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠一次性静脉注射西贝母碱，$t_{1/2\alpha}$ =（10.7 ± 0.2）min、$t_{1/2\beta}$ =（38.7 ± 7.3）min、$AUC_{0\to\infty}$ =（308 ± 78）μg·mL^{-1}·min^{-1}、V_d =（3.70 ± 0.64）L·kg^{-1}、CL =（67.7 ± 14.8）mL·min^{-1}·kg^{-1}。

按 100mg·kg^{-1}剂量给大鼠一次性灌胃西贝母碱，$t_{1/2\beta}$ = （32.6 ± 3.2） min、$AUC_{0\to\infty}$ = （189 ± 68） μg·mL^{-1}·min^{-1}、V_d = （3.37 ± 1.44） L·kg^{-1}、CL = （70.2 ± 20.2） mL·min^{-1}·kg^{-1}、C_{max} = （5.00 ± 1.58） μg·mL^{-1}、t_{max} = （14.8 ± 1.79） min。

2. 毒性和/或不良反应

给予大鼠游离西贝母碱的 LD_{50}为 90mg·kg^{-1}[3]，其盐酸盐的 LD_{50}为 50mg·kg^{-1}；长期给予大鼠本品有肝损伤现象[12]。

【生物活性】

本品对丁酰胆碱酯酶有抑制活性，IC_{50}为（121.5 ± 6.612） μM[2]。此外，本品能扩张麻醉犬外周血管而有明显的降压作用；对离体豚鼠回肠、兔十二指肠、大鼠子宫及整体犬小肠均有明显地松弛作用。其解痉作用类似于罂粟碱，能对抗氯化乙酰胆碱、二磷酸组织胺和氯化钡所致痉挛[3]。

本品对毒蕈碱受体较强的亲和性[13]，其中有 M_2 受体[14]；可使卡巴胆碱引起气管条收缩的量效曲线右移，经 Schild 方法计算 pA2 值为 7.18[15]；对心脏和脑毒蕈碱受体有抑制作用，有抗胆碱能活性，C_6 酮基是必要的[16]。

本品有较强的镇咳作用[11]。

【化学结构谱学数据】

西贝母碱：无色针状结晶，mp 266 ~ 268.5℃；$[\alpha]_D$ − 30°（*c* 1.00，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3447（OH），2925，2775（反式喹嗪啶环），1710（> C = O），1458，1380（− Me，− CH_2 −）；UVλ_{max}^{EtOH}nm（ε）：290（36）；HR − EI − MS *m/z*：429.3273 $[M]^+$，414，411，400，396，386，372，358，194，180，164，162，156，155，154，140，125，124，112（100），111，98。^{1}H − NMR（$CDCl_3$）δ：0.72（3H，s，Me − 19），1.04（3H，s，Me − 21），1.07（3H，d，*J* = 7.0 Hz，Me − 27），3.56（1H，d，$W_{1/2}$ = 24 Hz，H − 3）[7]；^{13}C − NMR（100 MHz，$CDCl_3$）δ：37.6（C − 1），30.2（C − 2），71.9（C − 3），30.2（C − 4），56.6（C − 5），211.0（C − 6），46.9（C − 7），40.3（C − 8），56.7（C − 9），36.1（C − 10），30.2（C − 11），39.9（C − 12），40.6（C − 13），42.1（C − 14），27.0（C − 15），18.8（C − 16），46.6（C − 17），59.9（C − 18），12.5（C − 19），72.0（C − 20），21.4（C − 21），63.5（C − 22），19.7（C − 23），29.1（C − 24），28.0（C − 25），61.5（C − 26），17.6（C − 27）[2,9]。

参 考 文 献

1. Kaneko K, Katsuhara T, Mitsuhashi H, *et al*. Isolation and structure elucidation of new alkaloids from *Fritillaria Delavayi Franch*. *Chem*. *Phar*. *Bull*., 1985, 33 (6): 2614 ~ 2617
2. Atta − Ur − Rahman, Akhtar MN, Choudhary MI, *et al*. New steroidal alkaloids from *Fritillaria imperialis* and their cholinesterase inhibiting activities. *Chem*. *Pharm*. *Bull*., 2002, 50 (8): 1013 ~ 1016
3. Mir GN, Ghatak BJR. Pharmacological investigation of imperialine, an alkaloid from *Fritillaria imperialis*. *Indian J*. *Exptl*. *Biol*., 1965, 3 (4): 249 ~ 252
4. 徐东铭，黄恩喜，闻晓光，等. 伊贝母生物碱的研究. 植物学报，1990，32（10）：789 ~ 793
5. Chatterjes A, Dhara KP. Kashmirine, a new streoidal alkaloid from *Fritillarta roylei* Hook (liliaceae). *Tetrahedron Lett*., 1976, (33): 2903 ~ 2904

6. Hu CH, Shang EN, Lin WH, *et al*. Studies on the chemical constituents of *Fritillaria taipaiensis* L. Acta Pharm. Sinica, 1993, 28 (7): 516 ~ 521
7. 徐东铭，张本，李焕荣，等. 平贝母生物碱的分离和鉴定. 药学学报，1982，17 (5)：356 ~ 359
8. 王化远，张安将，唐心曜，等. 瓦布贝母生物碱的分离与鉴定. 华西医科大学学报，1996，27 (1)：100 ~ 105
9. 刘庆华，贾晓光，任永风，等. 新疆贝母化学成分的研究. 药学学报，1984，19 (12)：894 ~ 898
10. Samikov K, Shakurov R, Yunusov SY. Alkaloids from *Rhinopetalum bucharicum*. Structure of rhinolinine. *Khim. Prir. Soedin.*, 1979, (3): 350 ~ 353
11. Chan SW, Li SL, Lin G, *et al*. Pharmacokinetic study and determination of imperialine, the major bioactive component in antitussive *Fritillaria cirrhosa*, in rat by high – performance liquid chromatography coupled with evaporative light – scattering detector. *Anal. Biochem.*, 2000, 285 (1): 172 ~ 175
12. Ashrafova RA. Effect of the alkaloids songorine and imperialine hydrochloride on the histomorphology of the internal organs of animals following their long – term administration. *Farmakol. Rastit. Veshchestv*, 1976, 156 ~ 163
13. Akbulut H, Goren Z, Iskender E, *et al*. Subtypes of muscarinic receptors in rat duodenum: a comparison with rabbit vas deferens, rat atria, guinea – pig ileum and gallbladder by using imperialine. *Gen. Pharmacol.*, 1999, 32 (4): 505 ~ 511
14. Akici A, Karaalp A, Skender E, *et al*. Muscarinic M (2) receptors are not primarily involved in the contraction of guinea – pig gallbladder smooth muscle. *Pharmacol. Res.*, 1999, 40 (5): 443 ~ 449
15. 周颖，季晖，李萍，等. 五种贝母甾体生物碱对豚鼠离体气管条 M 受体的拮抗作用. 中国药科大学学报，2003，34 (1)：58 ~ 60
16. Atta – ur – Rahman, Choudhary MI, Farooq A, *et al*. Structure – activity relationships of imperialine derivatives and their anticholinergic activity. *Planta Med.*. 1998, 64 (2): 172 ~ 174

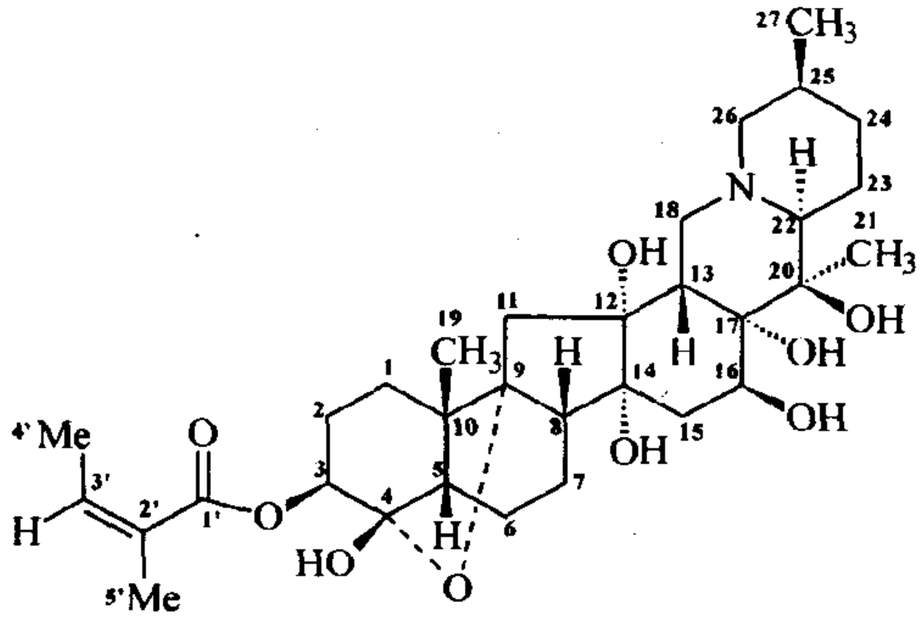
藜 芦 碱

【化学名】4，9 – Epoxy – cevane – 3β (Z)，4α，12，14，16β，17，20 – heptol 3 – (2 – methyl – 2 – butenoate)

【英文名】Cevadine

【异名】西伐丁，Veratrine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{32}H_{49}NO_9$，591

【来源】

1．白藜芦 *Veratrum album* L．的根茎[1]

2．长梗藜芦 *V．oblongum* Loes．f．的根[2]

3．藜芦 *Schoenocaulon officinale* A．Gray（= *Sabadilla officinarum* Brandt）种子[3]

【ADME/Tox.】

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 5.8mg·kg^{-1}[4]，也有报道为 3.5mg·kg^{-1}[5]。本品对黏膜的刺激和毒性很大[5]。藜芦碱的神经毒性主要是使细胞膜去极化作用，影响钠通道[6]。

【生物活性】

1．对平滑肌的作用

有兴奋子宫作用；可通过增加细胞外 Ca^{2+} 离子浓度诱导离体大鼠主动脉收缩，此作用可被芍药苷所抑制[7,8]。

2．杀虫作用

对家蝇（*Musca domestica*）和马利筋长椿毒杀作用的 LD_{50}分别为 10 和 0.51μg·g^{-1}[4]，对辣根猿叶虫（*Phaedon cochleariae*）和美洲大蠊（*Periplaneta americana*）毒杀作用的 LD_{50}分别为 910 和 67μg·g^{-1}[9]。

【化学结构谱学数据】

藜芦碱：扁平针状结晶（乙醚），mp 213 ~ 214.5℃（dec.）；$[\alpha]_D^{20}$ + 23.9°（*c* 3.2, EtOH）[1]；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3410，2920，2890，2840，2780，1710，1640[2,4]；UVλ_{min}^{EtOH} nm（log ε）：220（3.91），262（3.48），292（3.18）[2,11]；EI－MS *m/z*：591 $[M]^+$，573，572，556，548，509，492，154，140，128，112，98；HR－EI－MS *m/z*：591.3372 $[M]^+$（计算值 $C_{32}H_{49}NO_9$，591.3337）[2]；APCI－MS *m/z*：592 $[M+1]^+$，574 $[M-OH]^+$，492 [M－当归酰基]$^+$[12]；^{1}H－NMR（300 MHz，$CDCl_3$）δ：5.00（1H，H－3）；^{13}C－NMR（300 MHz，$CDCl_3$）δ：74.5（C－3），167.8（C－28）[4]。^{1}H－NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：1.60（2H，m，H－1×2），1.66（1H，m，H_a－2），2.10（1H，m，H_b－2），5.01（1H，br d，*J* = 4.5 Hz，H－3），2.03（1H，t，*J* = 3.0 Hz，H－5），1.73（1H，m，H_a－6），1.96（1H，m，H_b－6），1.76（2H，m，H－7×2），2.68（1H，t，*J* = 5.0 Hz，H－8），1.82（1H，d，*J* = 16.0 Hz，H_a－11），2.20（1H，d，*J* = 16.0 Hz，H_b－11），2.14（1H，dd，*J* = 7.5，3.0 Hz，H－14），1.94（1H，m，H_a－15），1.89（1H，m，H_b－15），4.15（1H，t，*J* = 3.0 Hz，H－16），2.62（2H，m，H－18），1.01（3H，s，Me－19），1.15（3H，s，Me－21），2.05（1H，br d，*J* = 9.0 Hz，H－22），1.90（2H，m，H－23），1.57（2H，m，H－24），1.91（1H，m，H－25），2.43（1H，br d，*J* = 9.0 Hz，H_a－26），2.65（1H，m，H_b－26），1.10（3H，d，*J* = 7.0 Hz，Me－27），6.14（1H，qq，*J* = 7.0，1.5 Hz，H－3′），1.89（3H，q，*J* = 1.5 Hz，Me－2′），2.00（3H，dq，*J* = 7.0，1.5 Hz，Me－3′），3.99（1H，br s，C_4－OH），4.65（1H，s，C_{14}－OH），4.72（1H，s，C_{20}－OH）[2]；^{13}C－NMR（100 MHz，$CDCl_3$）δ：32.4 t（C－1），26.7 t（C－2），75.1 d（C－3），105.1 s（C－4），46.1 d（C－5），18.3 t（C－6），16.9 t（C－7），44.7 d（C－8），94.5 s（C－9），45.5 s（C－

10), 42.1 t (C-11), 81.7 s (C-12), 36.9 d (C-13), 80.3 s (C-14), 31.6 t (C-15), 71.0 d (C-16), 72.0 s (C-17), 51.4 t (C-18), 19.0 q (C-19), 75.8 s (C-20), 15.5 q (C-21), 63.6 d (C-22), 18.9 t (C-23), 29.0 t (C-24), 27.5 d (C-25), 61.2 t (C-26), 17.1 q (C-27); 当归酰基部分: 168.7 s (C-1′), 127.4 s (C-2′), 139.5 d (C-3′), 16.0 q (C-4′), 20.6 q (C-5′)[2,13]。

【附记】

本品制剂曾作抗炎药物，还能提高有机磷中毒的治疗效果。

参 考 文 献

1. Farnsworth NR, Singel AS, Cordell GA. Potential value of plants as sources of new antiferti - lity agents I. *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64 (4): 535 ~ 598
2. Kadota S, Chen SZ, Li JX, *et al*. A steroidal alkaloid from *Veratrum oblongum*. *Phytochemistry*, 1995, 38 (3): 777 ~ 781
3. Svoboda GR. Use of countercurrent distribution in the quantitative determination of the alkaloids of commercial veratrine. *Anal. Chem.*, 1962, 34 (12): 1559 ~ 1562
4. Ujvary I, Eya BK, Grendell RL, *et al*. Insecticidal activity of various 3 - acyl and other derivatives of veracevine relative to the Veratrum alkaloids veratridineand cevadine. *J. Agric. Food Chem.*, 1991, 39: 1875 ~ 1881
5. Swiss ED, Bauer RO. Acute toxicity of Veratrum derivatives. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 76: 847 ~ 849
6. Leibowitz MD, Schwarz JR, Holan G, *et al*. Electrophysiological comparison of insecticide and alkaloid agonists of Na channels. *J. Gen. Physiol.*, 1987, 90 (1): 75 ~ 93
7. Tsai HY, Lin YT, Chen CF, *et al*. Effects of veratrine and paeoniflorin on the isolated rat aorta. *J. Ethnopharmacol.*, 1999, 66 (3): 249 ~ 255
8. Tsai HY, Lin YT, Chen CF, *et al*. The interactions of paeoniflorin and veratrine on isolated rat atria. *J. Ethnopharmacol.*, 1997, 57 (3): 169 ~ 176
9. Ujvary I, Casida JE. Partial synthesis of 3 - O - vanilloylveracevine, an insecticidal alkaloid from Schoenocaulon officinale. *Phytochemistry*, 1997, 44 (7): 1257 ~ 1260
10. Sangster AW, Stuart KL. Ultraviolet spectra of alkaloids. *Chem. Rev.*, 1965, 65 (1): 69 ~ 130
11. Von Stoll A, Seebeck E. Die spaltprodukte von cevadin and veratridin bei alkalischer hydrolyse. *Helv. Chim. Acta*, 1952, 35: 1270 ~ 1280
12. Zang X, Fukuda EK, Rosen JD. Method for the determination of veratridine and cevadine, major components of the natural insecticide sabadilla, in lettuce and cucumbers. *J. Agric. Food Chem.*, 1997, 45 (5): 1758 ~ 1761
13. de Marcano D, Mendez B, Parada H, *et al*. Carbon - 13 nuclear magnetic resonance spectra of veratrine components. *Org. Magn. Reson.*, 1981, 16 (4): 314 ~ 315

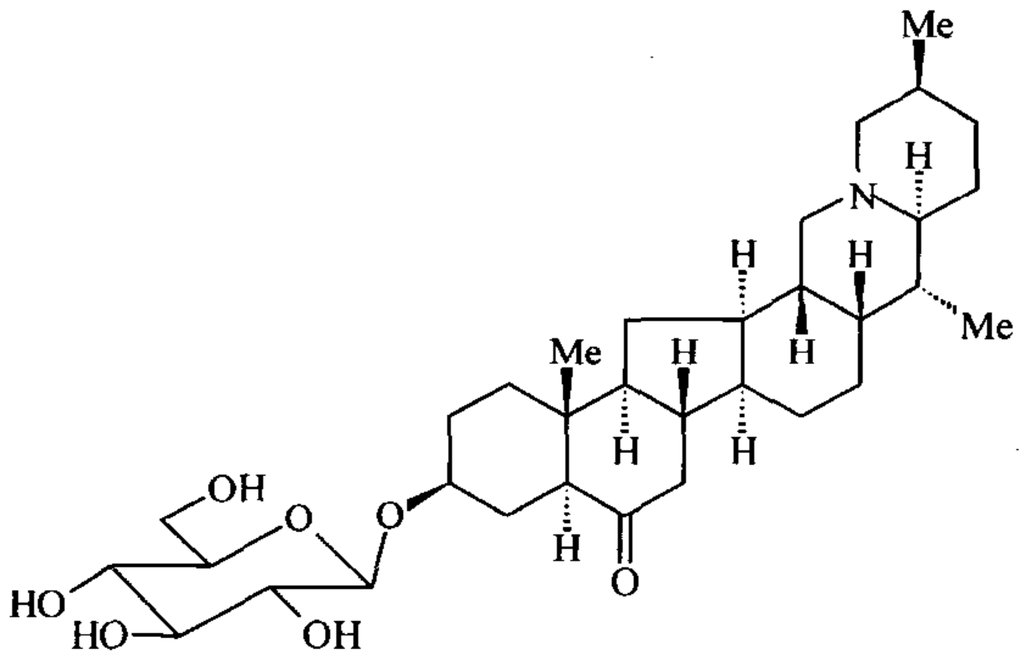
伊贝碱苷 A

【化学名】Sinpeimine - 3 - *O* - β - D - glucopyranoside

【英文名】Yibeissine A

【异名】伊贝碱甙 A

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{33}H_{53}NO_7$，575

【来源】

伊贝母 *Fritillaria pallidiflora* Schrenk[1]

【ADME/Tox.】[2]

总生物碱按 100mg·kg^{-1}剂量（相当于 10mg·kg^{-1}剂量的伊贝碱苷 A）颈静脉给予大鼠，$t_{1/2\alpha}$ = （1.4 ± 0.80）min、$t_{1/2\beta}$ = （4.6 ± 0.70）min、$AUC_{0\to\infty}$ = （897.5 ± 87.8）μg·mL^{-1}·min^{-1}、V_d = （0.42 ± 0.06）L·kg^{-1}、CL = （78.9 ± 7.30）mL·min^{-1}·kg^{-1}。

【分析方法】

生物体液中伊贝碱苷 A 的高效液相色谱 - 蒸发光散射检测法

仪器：HP1100 系列高效液相色谱仪，Alltech 500 蒸发光散射检测器。

色谱条件：Nova - Pak C_{18}色谱柱（150mm × 3.9 mm I.D.），漂移管温度为 40℃，氮气流速为 2.38 L·min^{-1}。洗脱程序：0 ~ 8min，乙腈（A）- 水（B）- 二乙胺（C）（50∶50∶0.3），流速为 0.8mL·min^{-1}；8 ~ 20min，C 不变，A 的比例由 50%线性递增到 90%，流速为 1.0mL·min^{-1}。

在上述色谱条件下，检测生物体液中伊贝碱苷 A 结果良好。

【化学结构谱学数据】

伊贝碱苷 A：白色针状结晶，mp 248 ~ 250℃；$[\alpha]_D^{15}$ - 48°（*c* 0.10，$CHCl_3$）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3425，2940，2890，2770，1700，1625，1450，1380，1100 - 1000；EI - MS *m/z*：575 $[M]^+$ (14)，413 (18)，412 (10)，398 (26)，384 (20)，356 (8)，218 (9)，178 (9)，164 (13)，163 (6)，150 (8)，145 (10)，140 (6)，139 (12)，127 (6)，125 (12)，124 (8)，112 (20)，111 (100)，98 (13)，73 (2)，69 (2)，57 (3)，55 (5)；^{1}H - NMR (400 MHz，C_5D_5N) δ：0.6 (3H，s，Me - 19)，1.18 (3H，d，J = 6.8 Hz，Me - 27)，0.8 (3H，d，J = 6.8Hz，Me - 21)，4.58 (1H，m，J = 7.2 Hz，H - 1′)；^{13}C - NMR (C_5D_5N) δ：37.5 (C - 1)，30.6 (C - 2)，78.5 (C - 3)，27.1 (C - 4)，56.3 (C - 5)，209.9 (C - 6)，47.5 (C - 7)，39.7 (C - 8)，56.6 (C - 9)，38.1 (C - 10)，29.3 (C - 11)，40.1 (C - 12)，40.1 (C - 13)，41.2 (C - 14)，26.9 (C - 15)，17.4 (C - 16)，47.1 (C - 17)，59.3

(C－18)，12.5 (C－19)，35.9 (C－20)，15.6 (C－21)，62.5 (C－22)，25.3 (C－23)，30.6 (C－24)，28.7 (C－25)，61.8 (C－26)，18.3 (C－27)，102.1 (C－1′)，75.3 (C－2′)，78.5 (C－3′)，71.8 (C－4′)，77.0 (C－5′)，62.9 (C－6′)[1]。

【附记】

可试用于镇咳、平喘。

参　考　文　献

1．徐东铭，在原重倍，庄子升，等．伊贝碱甙A的分离和鉴定．药学学报，1990，25 (10)：795～797

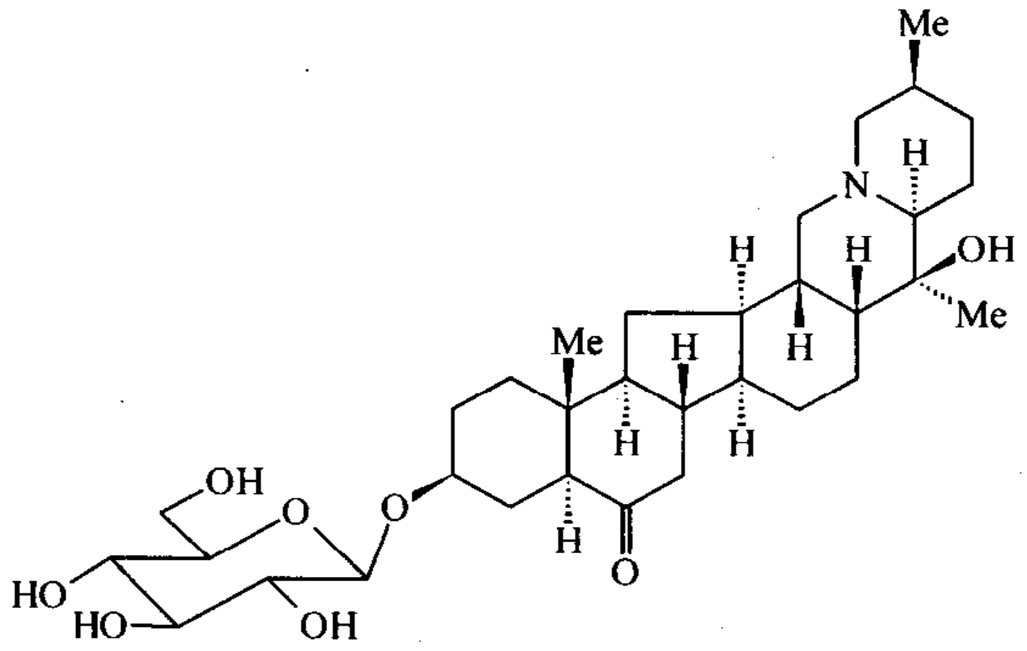
2．曾令杰，林鸽，李萍．伊贝母生物碱的分析及药代动力学研究．中药新药与临床药理，2003，14 (1)：37～38，61

西　贝　素　苷

【英文名】Sipeimine－3－*O*－β－D－glucopyranoside

【异名】西贝母碱苷，西贝素甙，Imperialine－3－*O*－β－D－glucopyranoside

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{33}H_{58}O_8N$，591

【来源】

1．平贝母 *Fritillaria ussuriensis* Maxim．的鳞茎[1]

2．伊贝母 *F．pallidiflora* Schrenk．的鳞茎[2]

【ADME/Tox．】[3]

总生物碱按100mg·kg^{-1}剂量（相当于30mg·kg^{-1}剂量的西贝素苷）颈静脉给予大鼠，$t_{1/2\alpha}$＝（1.6±0.30）min、$t_{1/2\beta}$＝（6.8±0.60）min、$AUC_{0\to\infty}$＝（786.9±36.5）μg·mL^{-1}·min^{-1}、V_d＝（0.55±0.01）L·kg^{-1}、CL＝（68.3±6.20）mL·min^{-1}·kg^{-1}。

【生物活性】

本品可使卡巴胆碱引起气管条收缩的量效曲线右移，经Schild方法计算pA2值为7.03[4]。

【分析方法】

生物体液中西贝素苷的高效液相色谱－蒸发光散射检测法[3]

仪器：HP1100系列高效液相色谱仪，Alltech 500蒸发光散射检测器。

色谱条件：Nova－Pak C_{18}色谱柱（150mm×3.9 mm I. D.），漂移管温度为40℃，氮气流速为2.38L·min^{-1}。洗脱程序：0～8min，乙腈（A）－水（B）－二乙胺（C）（50∶50∶0.3），流速为0.8mL·min^{-1}；8～20min，C不变，A的比例由50%线性递增到90%，流速为1.0mL·min^{-1}。

在上述色谱条件下，检测生物体液中西贝素苷结果良好。

【化学结构谱学数据】

西贝素苷：颗粒状结晶，mp 275～278℃；$[\alpha]_D$－59°（*c* 1.00，MeOH）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3350（OH），2925，2860，1450，1380（－Me，－CH_2－），2780（反式喹嗪啶环），1701（>C=O）；HR－MS *m/z*：591 $[M]^+$，573，552，503，491，429，414，411，396，384，380，372，358，196，164，163，156，155，154，145，140，127，126，125，124，112（100），111，98，93，57[1]。

【附记】

可试用于镇咳、平喘。

参 考 文 献

1. 徐东铭，张本，黄万忠. 西贝素甙的分离和鉴定. 中草药，1982，13（8）：337～338
2. 徐东铭，黄恩喜，闻晓光. 伊贝母生物碱的研究. 植物学报，1990，32（10）：789～793
3. 曾令杰，林鸽，李萍. 伊贝母生物碱的分析及药代动力学研究. 中药新药与临床药理，2003，14（1）：37～38，61
4. 周颖，季晖，李萍，等. 五种贝母甾体生物碱对豚鼠离体气管条M受体的拮抗作用. 中国药科大学学报，2003，34（1）：58～60

第十三节 有机胺类

甜 菜 碱

【化学名】Methanaminium，1－carboxy－*N*，*N*，*N*－trimethyl－，hydroxide，inner salt

【英文名】Betaine

【异名】Glycine betaine，Glycocoll betaine，Lycine，Oxyneuyine

【结构式】

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2COO^-$$

【分子式及分子量】$C_5H_{11}NO_2$，117

【来源】

1. 鸭咀花 *Adhatoda vasica* Nees 的花[1]
2. 尾穗苋 *Amaranthus caudatus* L. 的叶[2]

3. 黄耆 *Astragalus membranaceus*（Fisch.）Bge. 的干燥根[3]
4. 甜菜 *Beta vulgaris* L. 的根[4]
5. 墨汁鬼伞 *Coprinus atramentarius*（Bull.）Fr. 的子实体[5]
6. 海人草 *Digenea simplex*（Wulf.）C. Ag. 的藻体[6]
7. 土丁桂 *Evolvulus alsinoides* L. 的全草[7]
8. 梧桐 *Firmiana simplex*（L.）W. F. Wight 的叶[8]
9. 草棉 *Gossypium herbaceum* L. 的根[3]
10. 枸杞 *Lycium chinensis* Mill. 的根皮[9]
11. 刺沙蓬 *Salsola ruthenica* Iljin 的全草[10]

【ADME/Tox.】[11,12]

1. 吸收

按 400mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃盐酸甜菜碱，给药后 5min 在血中即可检测到甜菜碱，约 45min 时血药浓度达到高峰，然后迅速下降。盐酸甜菜碱在大鼠体内的绝对生物利用度为 69.58%。

2. 分布

盐酸甜菜碱在大鼠体内的组织分布以肺、肾最高，脾、肝、肌肉次之，睾丸、脑、心皆有分布。

3. 排泄

按 400mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射盐酸甜菜碱后，其迅速经肾脏从尿液排泄，给药后前 3h 的排泄量为给药量的 69.6%，24h 为给药量的 72.6%。按 400mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃后第 1h 经肾脏从尿液排泄量较少，第 2、3h 排泄量剧增；前 6h 经肾脏的排泄量为给药量的 62.3%，24h 的排泄量为给药量的 63.1%。给药后 24h 经粪便的排泄量仅为给药量的 2.7%；经胆汁排泄量少。这些结果提示盐酸甜菜碱在大鼠体内的消除完全，不易积蓄。

4. 药代动力学

按 400mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射盐酸甜菜碱后，血药浓度 - 时间曲线拟合符合开放三室模型，血药浓度开始时下降迅速，给药 1h 后变慢，至 5h 变得更为平缓，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$ = 0.68h，$t_{1/2\beta}$ = 17.99h，K_{12} = 3.45h^{-1}，K_{21} = 4.90 h^{-1}，K_{13} = 1.18h^{-1}，K_{31} = 0.30 h^{-1}，K_{10} = 0.24h^{-1}，AUC = 14.6 g·L^{-1}·h^{-1}，V_c = 116mL·kg^{-1}。

按 400mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃盐酸甜菜碱，给药后 5min 在血中即可检测到甜菜碱，约 45min 时血药浓度达到高峰，然后迅速下降，其后变化与静脉给药情况下相似。血药浓度 - 时间曲线拟合符合一级吸收一室模型，主要药代动力学参数为：t_{max} = 0.71h，C_{max} = 451mg·L^{-1}，K_a = 7.23h^{-1}，$t_{1/2}K_a$ = 0.10 h，$t_{1/2\beta}$ = 15.1h，K_{el} = 0.05h^{-1}，AUC = 10.2 g·L^{-1}·h^{-1}，CL_s = 458mL·min^{-1}，CL_r = 337mL·min^{-1}。

【分析方法】

用薄层色谱扫描定量法分析盐酸甜菜碱在大鼠体内的代谢过程，并测定甜菜碱的血药浓度[11]。

【生物活性】

1. 抗氧化和抗脂肪肝作用

对 CCl_4 所致大鼠肾脏损伤有保护作用[13]，对 $CHCl_3$ 所致小鼠[14]和 EtOH 所致大鼠[15]肝损伤也有保护作用。给大鼠长期（75 天）灌胃甜菜碱，可升高血和肝中的磷脂水平；预先或同时服用甜菜碱可对抗 CCl_4 所致大鼠肝中磷脂、总胆固醇含量的降低，并有所提高；对 BSP、SGPT、TPK[16,17]、碱性磷酸酯酶、胆碱酯酶等均有改善作用。甜菜碱在体内起甲基供应体的作用[7]，抗脂肪肝。

2. 降压作用

对麻醉动物有轻度降压作用，而对高血压无效[7]。

3. 抗肿瘤作用

对肝硬化和纤维性细胞瘤有抑制作用[18]，在体外与 D－异抗坏血酸配伍用药，能抑制艾氏癌瘤、肉瘤 37 和淋巴样白血病 L_{1210}（LE）的有丝分裂，但作用较单独用药为强[7]。

【化学结构谱学数据】

甜菜碱：鳞状或柱状结晶，mp 310℃（dec.）；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2980，2820，2500，1740，1640，1470，1430，1400，1330，1240，1190，1130，1090，1050，1030，890，840，670。^1H－NMR（D_2O）：δ 3.3，4.2[19]。

甜菜碱单水合物：^{13}C－NMR（75 MHz，D_2O）δ：170.11（－COO－），13.45δ（CH_2）－δ（CH_3）[20]。

【附记】

甜菜碱氯化物铝盐可抗溃疡、治疗胃炎，促进伤口愈合。还有止汗及去味等作用[21]。

参 考 文 献

1. Ikram M，Huq ME，Warsi SA，*et al*. Chemical composition of *Adhatoda vasica*. *Pakistan J. Sci. Ind. Res.*，1965，8（3）：76～79
2. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究（第一分册）. 北京：人民卫生出版社，1972：399
3. 徐国君钧，何宏贤，徐珞珊，等. 中国药材学. 北京：中国医药科技出版社，1996：232，285
4. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：1992
5. List PH，Reith H. The mushroom coprinus atramentarius and its tetraethylthiuram disulfide－like action. *Arzneimittel*. －*Forsch.*，1960，10：34～40
6. Kubola S. Chinese materia medica from which medicines have been introduced into Japan. Trans. 9th *Congr*. *Far East*. *Assoc*. *Trop*. *Med.*，1935，2：639－643；*Ber*. *Ges*. *Physiol*. *Exptl*. *Pharmakol*，87：461～462
7. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：127～128
8. Yu G，Trakman SN，Tr. Tsentr NI. Nitrogenous bases of sterculia platanifolia. *Aptechn*. *Inst.*，1964，5：174～181
9. Funayama S，Yoshida K，Konno C，*et al*. Structure of kukoamine A，a hypotensive principle of lycium chinense root barks. *Tetrahedron Lett.*，1980，21（14）：1355～1356
10. 梁晓天，赵知中，傅丰永，等. 大翅猪毛菜（*Salsola ruthenica* Zljin）的化学成分. 药学学报，1963，10（2）：101

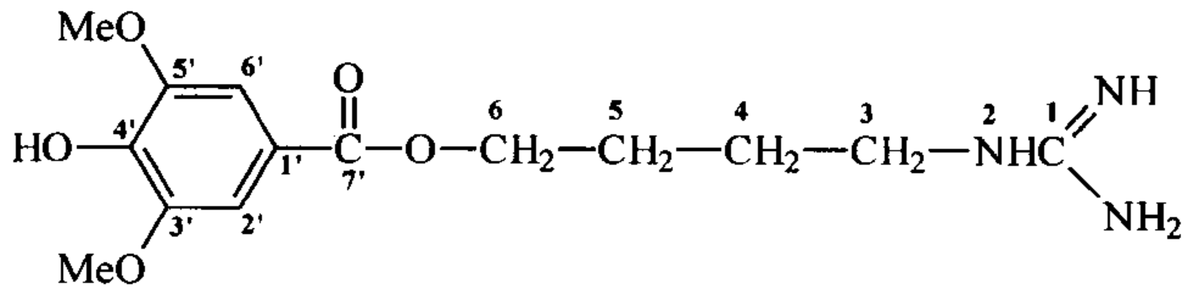
11. 王桂芳，李伟，陈颖莉，等. 盐酸甜菜碱在大鼠体内药物代谢动力学及分布. 中国药理学与毒理学杂志，1998，12（1）：57
12. 王桂芳，方文龙，曲淑岩. 盐酸甜菜碱在大鼠体内的生物利用度的研究. 延边医学院学报，1992，15（2）：111～113
13. Ozturk F，Ucar M，Ozturk IC，*et al*. Carbon tetrachloride – induced nephrotoxicity and protective effect of betaine in Sprague – Dawley rat. *Urology*，2003，62：353～356
14. Kim SK，Kim YC，Kim YC. Effects of singly administered betaine on hepatotoxicity of chloroform in mice. *Food Chem. Toxicol.*，1998，36：655～661
15. Barak AJ，Beckenhauer HC，Yuma DJ. Betaine effects on hepatic methionine metabolism elicited by short – term etnanol feeding. *Alcohol.*，1996，13（5）：483～486
16. 邱阳，黄力新，贺师鹏. 甜菜碱对大鼠肝细胞膜表皮生长因子受体及其酪氨酸蛋白激酶的作用. 北京医科大学学报，1999，31（4）：302～305
17. 黑川省吾，枸杞果实的药理学的研究（2）枸杞子成分的脂质代谢及对实验性障碍肝的作用. 四国医学杂志，1962，18（1）：136～143
18. Avila MA，Berasain C，Torres L，*et al*. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*，2000，33：907～914
19. Jeanette MS，Grasselli G. *Atlas of spectral data and physical constants for organic compound*. Ⅱ. 2ed.，1975：524
20. Godzisz D，Ilczyszyn MM，Ilczyszyn M. Classification and nature of hydrogen bonds to betaine. X – ray，^{13}C – CP MAS and IR description of low barrier hydrogen bonds. *Journal of Molecular Structure*，2002，606：123～137
21. 黑川省吾，枸杞果实的药理学的研究（1）枸杞子中各种溶媒洗脱成分的一般药理学的作用的比较. 四国医学杂志，1962，18（1）：127～136

益 母 草 碱

【化学名】4 – Hydroxy – 3，5 – dimethoxybenzoic acid 4 – [（aminoimi – nomethyl） amino] butyl ester

【英文名】Leonurine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{14}H_{21}N_3O_5$，311

【来源】

1. 艾蒿益母草 *Leonurus artemisia* 的全草[1]
2. 异叶益母草 *L. heterophyllus Sweet*[2]
3. 益母草 *L. japonicus* Houtt. 的全草[3]
4. 细叶益母草 *L. sibiricus* L. 的叶[4]

【ADME/Tox.】

按 7.5mg·kg^{-1}剂量给大鼠经股静脉注射益母草碱，血药浓度 - 时间曲线符合二室开放模型，主要药代动力学参数[5]为：$t_{1/2\alpha}$ = （0.074 ± 0.020）h，$t_{1/2\beta}$ = （6.32 ± 1.35）h，V_c = （0.353 ± 0.023）L·kg^{-1}，CL = （0.451 ± 0.074）mg·h^{-1}·kg^{-1}，K_{12} = （7.787 ± 2.210）h^{-1}，K_{21} = （0.887 ± 0.329）h^{-1}，K_e = （1.276 ± 0.182）h^{-1}，AUC = （6.20 ± 0.47）μg·h^{-1}·mL^{-1}。益母草碱在大鼠体内分布迅速，代谢消除比较缓慢。

【生物活性】

1．收缩子宫作用

在 0.2μg·mL^{-1}浓度对离体大鼠子宫就有收缩作用，可持续几小时，冲洗后可恢复[1,6]。

2．降压作用

给麻醉动物静脉注射有降压作用，但持续时间较短[7]。

3．抗血小板聚集作用

本品对 ADP 诱导的大鼠和兔的血小板聚集皆有抑制作用，IC_{50}为 0.97mg·mL^{-1}[8]。

4．其他作用

本品对心脏、小肠有抑制作用，对肌肉有松弛作用[2]。在 0.75 和 1.51mmol 浓度、12 ~ 72h，肌氨酸激酶有抑制活性，呈浓度和时间依赖效应[9]。

【分析方法】

HPLC 法分析益母草碱在大鼠体内过程[5]

仪器：Waters 高效液相色谱仪，M510 输液泵，M486 紫外检测器，M 730 数据处理机。

色谱条件：Alltech C_{18}色谱柱（250 mm × 4.6 mm I.D.，5 μm），流动相为甲醇 - 水 - 二乙胺（75:25:0.75），流速为 1mL·min^{-1}，检测波长为 282 nm。

标准溶液的制备：精密称取益母草碱 1.00mg 置于容量瓶中，加入甲醇溶解并定容至 5mL，配制成 200μg·mL^{-1}浓度的储备液。精密吸取储备液适量，用甲醇依次稀释成 10.00、20.00、40.00、80.00、160.00μg·mL^{-1}的系列标准溶液，备用。

样品处理：取血浆样品 0.2mL，加入甲醇 0.8mL，涡旋混合 30s，在 12000rpm 离心 10min。取上清液 0.8mL，40℃减压干燥，残渣用 50μL 甲醇溶解。取 20μL 进样分析。

工作直线的制作：取系列标准溶液各 40μL 分别加入大鼠空白血浆 160μL，配制成含益母草碱 2.00、4.00、8.00、16.00 和 32.00μg·mL^{-1}的血浆样品，按样品处理项下操作，以峰面积（y）对样品浓度（x，μg·mL^{-1}）进行回归，得方程为 $y = 152.8238x - 127.7490$（$r = 0.9999$）。

系统适用性分析：本法的最低检测限为 0.25μg·mL^{-1}，1.00μg·mL^{-1}处于线性范围内。

益母草碱终浓度为 1.00、4.00、16.00μg·mL^{-1}血浆样品，按样品处理项下操作，进样测定益母草碱的峰面积，与同样浓度标准溶液直接进样得到的色谱峰面积比较，计算三种浓度益母草碱的回收率分别为（104.00 ± 4.15）%、（106.67 ± 5.20）% 和（102.06 ± 6.45）%。益母草碱终浓度为 1.00、4.00、16.00μg·mL^{-1}的日内 RSD 分别为 6.31%、4.87%和 3.99%；日间 *RSD* 分别为 6.63%、5.96%和 3.78%。

【化学结构谱学数据】

益母草碱：白色针晶，mp 195～196 ℃。^{1}H－NMR（300 MHz，DMSO－d_6）δ：7.49（1H，br t，N_2－H），4.26（2H，t，J = 4.3 Hz，H－3×2），1.73（2H，m，H－4×2），1.59（2H，m，H－5×2），3.16（2H，dd，J = 12.6，6.3 Hz，H－6×2），7.21（2H，s，H－2′，H－6′），3.81（6H，s，$C_{3'}$－OMe，$C_{5'}$－OMe），6.80（3H，br s，N_1－H×3），9.39（1H，$C_{4'}$－OH）；^{13}C－NMR（75MHz，DMSO－d_6）δ：156.7（C－1），40.2（C－3），25.3（C－4），25.6（C－5），63.9（C－6），119.4（C－1′），106.9（C－2′，C－6′），147.6（C－3′，C－5′），140.8（C－4′），165.7（C－7′），56.2（$C_{3'}$－OMe，$C_{5'}$－OMe）[3]。

益母草碱盐酸盐：含一结晶水的盐酸盐 mp 193～194℃；盐酸盐 IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3600－2800，1701，1665，1615，1340，1200，1100。^{13}C－NMR（75 MHz，DMSO－d_6）δ：157.3（C－1），40.6（C－3），25.4（C－4），25.6（C－5），64.0（C－6），119.6（C－1′），107.0（C－2′，C－6′），147.7（C－3′，C－5′），140.9（C－4′），165.8（C－7′），56.2（$C_{3'}$－OMe，$C_{5'}$－OMe）[10]。

益母草碱亚硝酸盐：mp 229～230℃；EI－MS m/z：312［M＋1］$^+$（1.8），311［M］$^+$（0.5），294（5），270（25），212（23），199（5），198（48），197（16），195（14），181（42），155（13），154（100），140（32），139（58），125（24），114（6），113（13），111（30），96（26），93（24），85（23），70（45）[1,11,12]。

【附记】

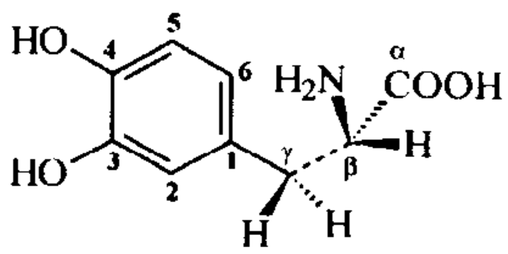
用于治疗妇科疾病。

参 考 文 献

1. Yeung HW，Kong YC，Lay WP，*et al*. The structure and biological effect of leonurine. *Planta Med*.，1977，31（1）：51～56
2. Kong YC，Hu SY，Hwang JC，*et al*. I－mu ts'ao. *J*. *Chin*. *Univ*. *Hong kong*，1974，2（2）：345～364
3. 丛悦，王金辉，郭洪仁，等. 益母草化学成分的分离与鉴定. 中国药物化学杂志，2003，13（6）：304～352
4. Kubota S，Nakashima S. The study of *Leonurus sibercus* L. I. Chemical study of the alkaloid "leonurine" isolated from *Leonurus sibericus* L. *Folia Pharmacol*. *Japan*.，11，No.2，153～158，Breviaria 10（1930）
5. 晁志. 益母草碱在大鼠体内的药动学研究. 中国药学杂志，2002，37（1）：39～41
6. 阮金兰，杜秀蓉，综庆忠，等. 益母草的化学、药理和临床研究进展. 中草药，2003，34（11）：附15～19
7. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：4016
8. 周远鹏，刘文化，邵国贤. 益母草碱、丁香酰胍醇及丁香酸氨基醇酯类化合物抗血小板聚集活性及其与结构的关系. 中国药学杂志，1996，31（5）：271～273
9. Wang Z，Zhang PL，Ju Y. Effect of leonurine on the activity of creatine kinase. *J*. *Asian Nat*. *Prod*. *Res*.，2004，6（4）：281～287
10. Langford GE，Yates P. Carbon－13 nuclear magnetic resonance studies of leonurine hydro－ chloride and its analogues. *Org*. *Magn*. *Reson*.，1980，14（6）：474～478
11. Yoshimitsu H. Studies on the ingredients of *Leonurus sibiricus* L. I. *Yakugaku Zasshi*，1962，82：1020～1024
12. 余诚方. 中药益母草的化学研究，Ⅱ. "生物碱甲"的结构. 化学学报，1981，39（1）：94～96

左旋多巴

【化学名】3 - Hydroxy - *L* - tyrosine
【英文名】Levodopa
【异名】*L* - Dopa，L - 3，4 - Dihydroxyphenylalanine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_9H_{11}NO_4$，197
【来源】
1. 白花油麻藤 *Mucuna birdwoodiana* Tutch. 的种子[1]
2. 猫豆 *M. cochinchinensis*（Lour.）A. Cheval. 的种子[2]
3. 大油麻藤 *M. gigantean* DC. 的种子[3]
4. 刺痒黎豆 *M. prurita* Hook.（= *M. pruriens* DC.）的种子[3]
5. 长春油麻藤 *M. sempervirens* Hemsl. 种子（藜豆）[4]
6. 刺激油麻藤 *M. urens* 的种子[3]
7. 龙爪藜豆 *Stizolobium cochinchinensis*（Lour.）Tang et Wang 的种子[5]
8. 蚕豆 *Vicia faba* L. 的种子[4]和蚕豆小粒变种 *Vicia faba* var. *minor* 的种子[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

分别按 25/100 mg、12.5/125 mg 和 50/200 mg 剂量给帕金森患者口服卡比多巴/左旋多巴，在给药后 0、30、60、90、120、150min 取血检查，左旋多巴从 22% 恢复到 36%。给药后 60min 临床反应最大，平均血药浓度为（7.74 ± 3.3）$\mu mol \cdot L^{-1}$[7]。

2. 代谢

左旋多巴在人体内的代谢产物为高香草酸（homovanillic acid）[7]。

3. 药代动力学

8 名健康受试者单次口服左旋多巴控释片 250 mg 后，药 - 时曲线符合二室模型，*AUC* =（297.36 ± 152.18）$\mu g \cdot mL^{-1} \cdot min^{-1}$，$C_{max}$ =（1.04 ± 0.42）$\mu g \cdot mL^{-1}$，t_{max} =（152.65 ± 46.71）min，$t_{1/2\alpha}$ =（124.76 ± 43.87）min，$t_{1/2\beta}$ =（157.83 ± 30.82）min。与左旋多巴相比，t_{max}和 $t_{1/2\alpha}$具有显著性差异，相对生物利用度为（70.71 ± 7.41）%[8]。

4. 毒性和/或不良反应

多巴含一个手性中心，其 *d* - 对映体有毒性及不良反应。本品对中脑原代细胞培养中的多巴胺能神经元和非多巴胺能神经元皆有毒性作用[9]。

给动物灌胃的 LD_{50}分别为：小鼠 3650mg · kg^{-1}，大鼠 > 4000mg · kg^{-1}，家兔 609mg · kg^{-1}[10]。

【生物活性】

1．对神经系统的影响

本品是体内合成去甲肾上腺素、多巴胺等的前体物之一，能增高脑组织中多巴胺的水平[11]，对多巴胺能神经有调节作用[12]。本品还有止痛作用[12~14]，用于乳腺癌、晚期乳腺癌骨转移引起的骨痛及其它癌症疼痛。

2．抗癌作用

本品对白血病 P_{388}、肉瘤 180、lewis 肺癌、瓦克癌皆有效。对白血病 P_{388}最敏感，其强度为长春碱的 10 倍[15]。

【分析方法】

1．人血浆和尿液中左旋多巴和卡比多巴及其代谢产物的分析[16]

仪器：Waters 501 型高效液相色谱仪，电化学检测器，Philips PM8261x－t 记录仪。

色谱条件：富集血浆和尿液中的待测成分用 Lichrosorb RP－8 色谱柱（125mm×4.0 mm I.D.，5 μm），分析用色谱柱为 Ultrasphere 柱（25.0mm×4.0mm I.D.，5 μm），Rheodyne 预柱（粒径 2μm）。流动相为：水（内溶 16.5g 磷酸二氢钠/980mL）－0.10 M EDTA－甲醇－0.5 mM 庚烷基硫酸钠（980∶1∶20∶1.2，v/v），用前用 1M 的偏磷酸调 pH3.4。流速为 1mL·min^{-1}。

工作曲线的制作：确定左旋多巴和卡比多巴及其代谢产物 3－OMD，3－OMC 的检测范围 0.02~4μg·mL^{-1}。最低检测浓度为 5~8ng·mL^{-1}，重现性为 93.83%~89.76%，RSD < 6%。精密度实验大于 12%。日内稳定性实验 *C.V.* < 6%，日间稳定性实验 *C.V.* < 7%。

2．微透析－HPLC 法分析人血浆中左旋多巴及其代谢产物高香草酸[7]

【化学结构谱学数据】

DL－多巴：棱晶（H_2O 或 $NaHSO_3$ 水溶液），mp 270~272℃（dec.）[10]。

D－多巴：针状结晶（H_2O），mp 276~278℃；$[\alpha]_D^{13}$ + 13.1°（*c* 5.27，1*N* HCl）[10]。

L－多巴：无色至白色，结晶或结晶性粉末，针状结晶（H_2O），mp 276~278℃；$[\alpha]_D^{13}$ －13.1°（*c* 5.12，1*N* HCl）[10]。

EI－MS *m/z*：682 $[M]^+$；$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450，3230，3030，2630，1670，1590，1540，1470，1410，1350，1280，1250，1120，1060，980，940，920，860，820，780，730，670；$UV\lambda_{max}^{0.001NHCl}nm$（log$\epsilon$）：220.5（3.97），280（3.42）[17]。^1H－NMR（500 MHz，D_2O）δ：6.75（1H，d，H－6），6.86（1H，s，H－2），6.92（1H，d，H－5），4.35（1H，dd，H－β），3.28（1H，dd，H_1－γ），3.12（1H，dd，H_2－γ）[18]。

【附记】

震颤麻痹症是由于脑中缺乏多巴胺所致，临床应用左旋多巴可使症状缓解（外源性多巴胺不能通过血脑屏障，故不能直接应用）。不仅是治疗常见老年病、帕金森综合征的主要药物[19]，还可用于肝昏迷、CO 中毒、心力衰竭、精神病等的治疗。本品对锰、钴中毒所引起的震颤麻痹也有效[20]，对急性肝功能衰竭所致的肝昏迷有一定疗效[10]。

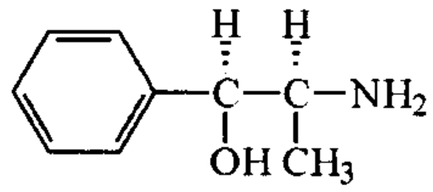
参 考 文 献

1. 中国人民解放军一九九医院. 从野生植物白花油麻藤种子提取左旋多巴. 中草药通讯, 1979, (8): 7
2. 广西壮族自治区东兰制药厂. 猫豆中提取左旋多巴的实验报告. 中草药通讯, 1976, (5): 10~11
3. Daxenbichler ME, VanEtten CH, Earle FR, *et al*. 1 - Dopa recovery from Mucuna seed. *J. Agric. Food Chem.*, 1972, 20 (5): 1046~1048
4. 北京医学院药学系. 藜豆中左旋多巴的提取和含量测定. 中草药通讯, 1974, (4): 20~22
5. 蒋伟哲, 周燕文, 吴闯, 等. 不同产地猫豆中左旋多巴的含量比较. 中草药, 2000, (11): 860~862
6. De Simone F, Morrica P, Ramundo E, *et al*. Free amino acids from different cultivars of *Vicia faba*. *J. Agric. Food Chem.*, 1983, 31 (4): 836~838
7. Dethy S, Laute MA, Van Blercom N, *et al*. Microdialysis - HPLC for plasma levodopa and metabolites monitoring in parkinsonian patients. *Clin. Chem.*, 1997, 43 (5): 740~744
8. 杨惠娣, 费艳秋, 王平全, 等. HPLC法测定左旋多巴控释片血药浓度及其药代动力学研究. 中国药房, 2001, 12 (9): 542~543
9. 肖勤, 陈生弟, 张憬, 等. 左旋多巴和多巴胺对中脑原代细胞的毒性作用. 中国神经科学杂志, 2003, 19 (2): 97~101
10. Windholz M. The Merk Index, 10ed. New Jersey: Merck & Co., Inc., 1983: 497~798, 784~785
11. Loeffler DA, Lewitt PA, Juneau PL, *et al*. Time - dependent effects of levodopa on regional brain dopamine metabolism and lipid peroxidation. *Brain Research Bulletin*, 1998, 47 (6): 663~667
12. Ferrario JE, Delfino MA, Stefano AV, *et al*. Effects of orally administered levodopa on mesencephalic dopaminergic neurons undergoing a degenerative process. *Neuroscience Research*, 2003, 47 (4): 431~436
13. Navani A, Rusy LM, Jacobson RD, *et al*. Treatment of tremors in complex regional pain syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2003, 25 (4): 386~390
14. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*, 1999, 83 (3): 389~400
15. 贾敏如. 防治恶性肿瘤的天然药物. 成都中医药大学学报, 2002, 25 (2): 25~31
16. Sagar KA, Smyth MR. Simultaneous determination of levodopa, carbidopa and their metabolites in human plasma and urine samples using LC - EC. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2000, 22 (3): 613~624
17. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed, Cleveland: CRC Press, 1975: t1467
18. Talebpour Z, Haghgoo S, Shamsipur M. ^{1}H nuclear magnetic resonance spectroscopy analysis for simultaneous determination of levodopa, carbidopa and methyldopa in human serum and pharmaceutical formulations. *Analytica Chimica Acta*, 2004, 506 (1): 97~104
19. Kondo T. Treatment of Parkinson's disease in Japan. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2000, 7 (1): 71~77
20. Ryzhkova MN, Tarasova LA. Pathogenesis and treatment of manganese - induced parkinso - nism. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 1975, (11): 31~34

去甲伪麻黄碱

【化学名】α - (1 - Aminoethyl) - benzenemethanol, [*S* - (*R**, *R**)]

【英文名】Norpseudoephedrine
【异名】*d* - Deethyl pseudoephedrine，Nor - ψ - ephedrine，Pseudonorephedrine
【结构式】



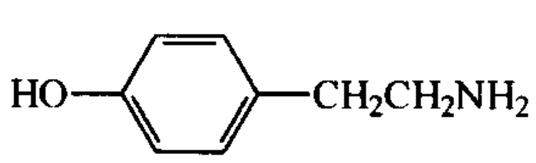
【分子式及分子量】$C_9H_{13}NO$，151
【来源】
麻黄科植物麻黄 *Ephedra sinica* Stapf 的茎[1]
【ADME/Tox.】
小鼠皮下注射的 LD_{50}为 275mg·kg^{-1}[1]。
【生物活性】
为拟交感神经药，有收缩血管的作用[2,3]。也可作为厌食剂[1]。
【化学结构谱学数据】
去甲伪麻黄碱：片状结晶（MeOH），mp 77.5～78℃，$[\alpha]_D^{20}$ + 37.9°（*c* 3，MeOH)[1]。

参 考 文 献

1. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*. 10ed., New Jersey: Merck & CO. Inc., 1983: 6558
2. Truchaud M, Piroffa F. Pharmacology of the components of denoral diphexamide methiodide, chlorcinnazine dihydrochloride, phenylaminopropanol hydrochloride, and pholcodine. *Gazz. Med. Ital.*, 1976, 134 (11): 537～542
3. Truchaud M, Piroffa F. Possible potentiating effects among diphexamide methiodide, chlorcinnazine dihydrochloride, phenylaminopropanol hydrochloride, and pholcodine. *Gazz. Med. Ital.*, 1976, 134 (11): 543～549

酪 胺

【化学名】4 - (2 - Aminoethyl) - phenol
【英文名】Tyramine
【异名】Tyrosamine，Tocosine，Uteramine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_8H_{11}NO$，137
【来源】
1. 骆驼刺 *Alhagi psudoalhagi*（M. B.）Desv. 的地上部分[1]
2. 麦角菌 *Claviceps purpurea*（Fr.）Tulasne 的菌核[2]
3. 荠菜 *Capsella bursapastoris*（L.）Medic. 的全草[3]
4. 结香 *Edgeworthia chrysantha* 的花蕾[4]

5. 野芝麻 *Lamium barbatum* Sieb. et. Zucc. 的花[2]

6. 水飞蓟 *Silybum marianum* Gaertn. 的种子[5]

7. 夜花灰毛豆 *Tephrosia noctiflora* Boj. 的叶和茎[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

在对大鼠肠液囊和灌注段 [^{3}H] - 酪胺的十二指肠转运和代谢实验中，在液囊总 [^{3}H] - 标记物和最初黏膜的酪胺浓度呈线性关系，提示在不同浓度清除是一样的。在十二指肠灌注液，对照组织和翻转组织在清除总 [^{3}H] - 标记物量上没有明显的区别，流速是 0.2mL·min^{-1}或 2.0mL·min^{-1}。从肠腔提取的 [^{3}H] - 酪胺百分率依赖于流速。[^{3}H] - 酪胺在十二指肠的转运是简单的扩散[7]。

当酪胺与食物一起应用时，食物降低酪胺的生物利用度约 2 倍。按 200 mg 单剂量给予禁食过夜和非禁食过夜的健康志愿受试者酪胺，与非禁食过夜者比较，循环系统酪胺降低 53%，最高血药浓度降低 72%。禁食过夜者血清酪胺最高浓度出现在给药后 20min，非禁食过夜者出现在给药后 1h。在禁食过夜者，口服酪胺清除率为（135 ± 55.4）L·min^{-1}，最高血清浓度为（37.7 ± 26.01）ng·mL^{-1}，终末半衰期为 0.533（0.330 ~ 0.668）h[8]。

2. 分布

酪胺对中枢神经系统亲和性非常高[9]。

3. 代谢

在对大鼠肠液囊和灌注段 [^{3}H] - 酪胺的十二指肠转运和代谢实验中，从肠腔提取的 [^{3}H] - 标记物中约有 30% ~ 40%是代谢产物[7]。

大鼠肝脏切片能从培养液中摄取酪胺，从 5min（0.4 μmol·L^{-1}）开始至实验终了呈线性摄取，15min 时为（4.58 ± 0.18）pmol·mg$^{-1}_{蛋白质}$，类似于 1 型非神经系统摄取[10]。

给志愿受试者静脉注射酪胺，在血浆中检出代谢产物 4 - 羟基苯乙醇（4 - hydroxyphenylethanol）和 4 - 羟基苯乙酸（4 - hydroxyphenylacetic acid)[11]。

4. 药代动力学

静脉注射 [^{3}H] - 酪胺（180 ~ 200μCi 12 Ci·mmol^{-1} sp act），在正常肝功能志愿受试者给药后迅速衰减（α 相），然后缓慢衰减（β 相），平均 $t_{1/2}$ = 20.8min。平均正常代谢清除率和产生率分别为 13.2 L·min^{-1}和 15.4μg·min^{-1}。在肝硬化患者，血浆药物 - 时间曲线与正常者没有明显区别，$t_{1/2\beta}$ = 17.2min；代谢清除率维持正常，平均为 12.2 L·min^{-1}；但代谢产率明显升高，为 32.0μg·min^{-1}。血浆中代谢产物 4 - 羟基苯乙醇:4 - 羟基苯乙酸为60:40 对 30:70[11]。

【生物活性】

1. 本品为肾上腺素能药物，能舒张血管，但比肾上腺素弱而慢，对心脏作用显著优于肾上腺素[12]。

2. 有刺激呼吸中枢的作用[12]。

3. 有抗辐射作用。给药后，血流量下降、血压上升，通过血管收缩性缺氧的机制来实现辐射保护[13,14]。

4. 有抗真菌作用[15]。

【分析方法】

已发展了离子对萃取、反相离子对高效液相分离和电化学检测的分析方法，用于人血浆中酪胺的分析[16]。最低检测限量为 1mL 人血浆中酪胺浓度为 0.5 ng·mL^{-1}。

【化学结构谱学数据】

酪胺：结晶（苯或乙醇），mp 164～165℃；盐酸盐结晶（乙醇－乙醚），mp 269℃；UV$\lambda_{max}^{pH=7}$nm（ε）：274（1479）。^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ：2.6，4.0，6.6，6.9[17]。

酪胺：黄色片状结晶，mp 163～165℃。IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3388，3123，1613，1517，1357，1256，833；UVλ_{max}^{MeOH} nm：276，224；EI－MS *m/z*：137［M］$^+$，108，107，30（100，CH_2NH_2）。^{1}H－NMR（500 MHz，CD_3OD）δ：2.85（2H，t，J＝7.0 Hz），3.09（2H，t，J＝7.0 Hz），6.74（2H，dd，J＝8.5 Hz），7.08（2H，dd，J＝8.5 Hz）；^{13}C－NMR（62.5 MHz，CD_3OD）δ：33.7，42.2，116.6（C－3，C－5），128.5（C－4），130.8（C－2，C－6），157.5（C－1）[18]。

酪胺：淡银白色片状结晶（EtOH），mp 164～165℃。EI－MS *m/z*：137［M］$^+$。^{1}H－NMR（300 MHz，CD_3OD）δ：2.86（2H，dd，J＝7.0，8.5 Hz，CH_2NH_2），3.11（2H，dd，J＝7.0，8.5 Hz，Ar－CH_2），6.77（2H，d，J＝8.5 Hz，3，5－H），7.10（2H，d，J＝8.5 Hz，2，6－H）；^{13}C－NMR（75 MHz，CD_3OD）δ：33.8（t，Ar－CH_2），42.3（t，CH_2NH_2），116.8（d，C－3，C－5），128.5（s，C－4），130.8（d，C－2，C－6），157.5（s，C－1）[1]。

【附记】

用酪胺盐酸盐治疗各种循环虚脱症[19]、用作分娩时的子宫刺激剂[12]。

参 考 文 献

1. 杨秀伟，蒋玉梅，李君山，等. 骆驼刺中一个新的黄酮醇葡萄糖甙化合物 中草药，1996，27（12）：707～711
2. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：2080，4374
3. Nagai K. *Capsella bursapatoris*. Ⅱ. The blood pressure depressing components and their pharmacological action and the steam distilled components in *C. bursapatoris*. *Yakugaku Kenkyu*，1961，33：48～54
4. 张海军，赵玉英，洪少良，等. 结香化学成分的研究（II）. 中草药，1998，29（3）：156～158
5. Varma PN，Talwar SK，Garg GP. Chemical investigation of *Silybum marianum*. *Planta Med.*，1980，38（4）：377～383
6. Forgacs P，Sevenet T，Jehanno A. γ－Glutamyltyramine de Tephrosia noctiflora. *Phytoche－mistry*，1980，19（6）：1225～1226
7. Tchercansky DM，Acevedo C，Rubio MC. Studies of tyramine transfer and metabolism using an in vitro intestinal preparation. *J. Pharm. Sci.*，1994，83（4）：549～552
8. VanDenBerg CM，Blob LF，Kemper EM，*et al*. Tyramine pharmacokinetics and reduced bioavailability with food. *J. Clin. Pharmacol.*，2003，43（6）：604～609
9. Vaccari A. High affinity binding of［^{3}H］－tyramine in the central nervous system. *Br. J. Pharmacol.*，1986，89（1）：15～25
10. Tchercansky DM，Rubio MC，Acevedo C.［^{3}H］－Tyramine uptake by rat liver slices. *Pharmacol. Res.*，

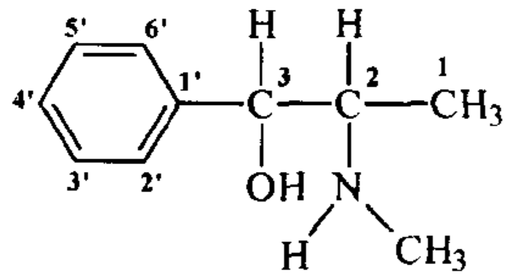
1999, 39 (6): 479 ~ 486
11. Faraj BA, Fulenwider JT, Rypins EB, *et al*. Tyramine kinetics and metabolism in cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 1979, 64 (2): 413 ~ 420
12. *U. S. Dispensatory*. 25Ed, 1955: 1893
13. Shinida M, Onoda M, Sato K, *et al*. Studies on chemical protectors against radiation. XX. Radioprotective mechanism of phenethylamine compounds. *Yakugaku Zasshi*, 1978, 98 (11): 1512
14. Kulinskii VI, Yashunkskii VG. Protentiation of the radioprotective effect of noradrenaline and other protective agents by various β - adrenolytic substances. *Radiobiologiya*, 1978, 18 (5): 667 ~ 673
15. Gindrat D. Selective fungitoxicity of cyclohexylamine and related aromatic amines. *Experientia*, 1981, 37 (11): 1163 ~ 1165
16. Causon RC, Brown MJ. Measurement of tyramine in human plasma, utilising ion - pair extraction and high - performance liquid chromatography with amperometric detection. *J. Chromatogr.*, 1984, 310 (1): 11 ~ 17
17. Graselli JG, Ritchey WM. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds*. 2ed Vol. Ⅲ. Cleveland: CRC Press, 1975: t1448
18. 崔征，袁丹，江泽荣，等. 头结海绵化学成分的研究. 中国药学杂志，1995，30 (9)：524 ~ 526
19. Ma WW, Jing XY, Cooks RG, *et al*. Cactus alkaloids. LXI. identification of mescaline and related compounds in eight additional species using TLC and MS/MS. *J. Nat. Prod.*, 1986, 49 (4): 735 ~ 737

l - 麻黄碱

【化学名】L - Erythro - 2 - （methylamino） - 1 - phenylpropan - 1 - ol

【英文名】*l* - Ephedrine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{10}H_{15}NO$，165

【来源】

1. 双穗麻黄 *Ephedra distachya* L. 的茎[1]
2. 木贼麻黄 *E. equisetina* Bunge 的茎[1-3]
3. 山岭麻黄 *E. gerardiana* Wall.[1,3]
4. 中麻黄 *E. intermedia* Schrenk ex Mey. 的茎[1-3]
5. 西藏中麻黄 *E. intermedia* var. *tibetica* Srapf. 的茎[3]
6. 斑子麻黄 *E. lepidosperma* C. Y. Cheng 的茎[3]
7. 丽江麻黄 *E. likiangensis* Florin 的茎[3]
8. 窄膜麻黄 *E. lomatolepis* Schrenk 的茎[3]
9. 异株矮麻黄 *E. minuta* var. *dioeca* C. Y. Cheng 的茎[3]

10. 单子麻黄 *E. monosperma* Gmel. Ex Mey. 的茎[3]
11. 高大麻黄 *E. procera* C. A. Mey. 的茎[1]
12. 膜果麻黄 *E. przewalskii* Stapf. 的茎[3]
13. 藏麻黄 *E. saxatilis* Royle ex Florin 的茎[3]
14. 草麻黄 *E. sinica* Stapf. 的茎[1~4]
15. 矮麻黄 *E. vulgaris* Rich. 的茎[2]
16. 半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的块茎[5,6]
17. 心叶黄花稔 *Sida cordifolia* L. 的地上部分和根[7]

【ADME/Tox.】

1. 代谢

在离体试验，家兔肝微粒体和肝匀浆上清液皆可代谢 *l* - (+) - 麻黄碱和 *d* - (-) - 麻黄碱产生去甲基麻黄碱 (norephedrine)、苯甲酸 (benzoic acid) 和 1 - 苯基 - 1，2 - 丙二醇 (1 - phenyl - 1，2 - propanediol)。*d* - (-) - 麻黄碱的生物转化速率比 *l* - (+) - 麻黄碱快。*d* - (-) - 麻黄碱产生苯甲酸 (benzoic acid) 的速率比 *l* - (+) - 麻黄碱的快 3 倍；产生去甲基麻黄碱和 1 - 苯基 - 1，2 - 丙二醇的相对量基本相同。

2. 排泄

在整体试验，*l* - (+) - 麻黄碱和 *d* - (-) - 麻黄碱的代谢很快，给药后 24h 内的排泄量是给予总剂量的 71% ~ 91%，*l* - (+) - 麻黄碱的排泄率比 *d* - (-) - 麻黄碱的高。在 0 ~ 24h 排出的尿液中，代谢产物 ^{14}C - 马尿酸和 ^{14}C - 苯甲酸占 ^{14}C - 标记物的 47% ~ 50%；[^{14}C] - 1 - 苯基 - 1，2 - 丙二醇占 *l* - (+) - 麻黄碱和 *d* - (-) - 麻黄碱 ^{14}C 标记量的 4% ~ 16%，为游离形或葡萄糖醛酸结合物，但没有检出麻黄碱和去甲基麻黄碱的对羟基代谢产物的硫酸结合物和葡萄糖醛酸结合物。原形麻黄碱、去甲基麻黄碱和 1 - 羟基 - 1 - 苯基 - 2 - 丙酮低于 4%。因此，*l* - (+) - 麻黄碱和 *d* - (-) - 麻黄碱生物转化的主要途径是侧链上脱氮甲基和氧化脱胺[8]。

3. 药代动力学[9]

健康志愿受试者口服麻黄汤后，将所得血药浓度 - 时间用 WinNonlin 软件拟合，用非房室模型计算动力学参数。麻黄碱的主要药代动力学参数为：t_{max} = (2.0 ± 1.1) h，C_{max} = (294.4 ± 36.0) ng·mL^{-1}，$AUC_{0-\infty}$ = (2281.9 ± 394.9) ng·h^{-1}·mL^{-1}，$t_{1/2}$ = (4.5 ± 0.9) h，V_d = (282.2 ± 46.6) ng，CL = (36.4 ± 7.1) μg·h^{-1}。

4. 毒性和/或不良反应

过量服用 *l* - 麻黄碱有神经毒作用，引起充血。

【生物活性】

l - 麻黄碱可兴奋大鼠 β_2 - 肾上腺受体[10]。大鼠过量摄入 *l* - 麻黄碱，可引起严重的充血和脑多巴胺枯竭，体温升高，区域特异性造成脑皮质损伤[11]，多巴能末梢损伤[12]。*l* - 麻黄碱可作用于胆碱能前接合点[13]；通过肥大细胞直接抑制过敏性化学介导物释放[14]。

l - 麻黄碱促使神经末梢释放儿茶酚胺、直接刺激肾上腺素能受体，因此有较强的升

压作用，比 *d* – 伪麻黄碱强 5 倍。人体试验证明 *l* – 麻黄碱在增强心率和收缩血管方面比 *d* – 伪麻黄碱强 4 倍；在扩张支气管平滑肌方面，*l* – 麻黄碱比 *d* – 伪麻黄碱强 1 倍；对上呼吸道消除充血方面，*l* – 麻黄碱和 *d* – 伪麻黄碱的作用相近；在治疗气喘方面，*l* – 麻黄碱的作用比 *d* – 伪麻黄碱强。与 *d* – 伪麻黄碱相比，*l* – 麻黄碱快速耐受性小，反复用药不易产生耐受性。

【分析方法】

1．血浆中 *l* – 麻黄碱和 *d* – 伪麻黄碱的定量分析[15]。

仪器：岛津 LC – 10AD 高效液相色谱仪，RF – 535 荧光检测器。

色谱条件：色谱柱为 Shimpack CLC – ODS 柱（150mm × 6.0mm I.D.，5μm），Shimpack G – ODS 预处理柱（10mm × 4.0mm I.D.，5 μm）；流动相为 0.6%磷酸缓冲液（pH 6.5）– 甲醇 = 3∶8（v/v），流速为 1.3mL·min^{-1}；室温检测，检测波长为 λ_{ex} = 316nm，λ_{em} = 486nm。*l* – 去甲基麻黄碱为内标。

测定程序：在 100 ~ 500μL 血浆样品中加入内标物质 *l* – 去甲基麻黄碱盐酸盐水溶液 100ng（1.0μg·mL^{-1}），用 0.5M/L 磷酸钾缓冲液（pH 7.0，2mL）稀释，然后过 Sep – Pak C_{18}柱，依次用水（5mL）和 20%乙醇（3mL）洗脱，再用乙醇（8mL）洗下 *l* – 麻黄碱和 *d* – 伪麻黄碱。回收洗脱液、蒸干，将残渣溶解在乙腈（100μL）中，并与丹磺酰氯（dansyl chloride，DNSCl）（600μg，0.03%三乙胺乙腈溶液，100μL）混合，在 50℃加热 20min，氮气流下吹干。将残渣溶解在 90%乙醇（1000μL）中，过 CM – LH – 20（80mg）柱（18mm × 6.0 mm I.D.），流速为 0.2mL·min^{-1}。用 90%乙醇洗脱，去除中性和酸性物质，再用 0.05 M·L^{-1}的甲胺 90%乙醇溶液（6mL）洗下 *l* – 麻黄碱和 *d* – 伪麻黄碱。蒸干洗脱液，将残渣溶解在流动相（50 ~ 100μL）中，供 HPLC 分析。

将 l – 麻黄碱盐酸盐（835μg·kg^{-1}）和 *d* – 伪麻黄碱（855μg·kg^{-1}）溶解在生理盐水中，分别按 835μg·kg^{-1}和 855μg·kg^{-1}剂量静脉注射给予豚鼠（体重为 0.92 kg），分别在给药后 0.5、1、2、4、6、8h 取血液样品，在 1500 rpm 离心 20min，得到血浆。

将 20mL 小青龙合剂按 0.16mL·kg^{-1}剂量灌胃给予豚鼠，给药后 2h 取血液样品，在 1500rpm 离心 20min，得到血浆。

在上述条件下，*l* – 麻黄碱和 *d* – 伪麻黄碱的最低检测线为 5 ng；线性范围为 1 ~ 800ng·mL^{-1}；*l* – 麻黄碱和 *d* – 伪麻黄碱的回归方程分别为：$y = 0.107x + 0.019$（r = 0.998；日内 *RSD* < 1.26%，日间 *RSD* < 1.43%）和 $y = 0.201x + 0.013$（r = 0.999；日内 *RSD* < 1.21%，日间 *RSD* < 2.39%）。

2．区域毛细管电泳法分析尿液中麻黄碱、伪麻黄碱、去甲基麻黄碱和去甲基伪麻黄碱[16]

仪器：Hewlett – Packard 毛细管电泳仪，二极管阵列检测器。

色谱柱：未涂布融硅毛细管柱（485mm × 75μm I. D.，有效长度 400 mm）。注射样品前用 0.1 *M*NaOH 洗 10min，然后再用蒸馏水洗 5min，用分析用缓冲液平衡 3.5min。第一次使用前，用 0.1*M*NaOH 洗 30min，然后再用蒸馏水洗 15min。

进样条件：压力（25 mbar）进样 20s；分析电压：30kV；温度：25℃。*D* – 东莨菪碱为内标。进样体积为 16nL。

电泳缓冲液：26m*M* Tris－磷酸盐（pH＝3.5）－13.3 m*M* 二甲基－β－环糊精。

工作曲线的制作：取麻黄碱、伪麻黄碱、去甲基麻黄碱、去甲基伪麻黄碱和东莨菪碱适量，用甲醇配制成 1.0mg·mL^{-1}的样品储备液。取一定体积的对照品储备液用水稀释，得到不同浓度的标准溶液，浓度范围在 5～45μg·mL^{-1}，内含内标物质为 10μg·mL^{-1}，进样分析，得回归方程：

麻黄碱：$y = 0.089x + 0.038$（$r^2 = 0.9994$）；伪麻黄碱：$y = 0.096x - 0.006$（$r^2 = 0.9993$）；

去甲基麻黄碱：$y = 0.086x + 0.025$（$r^2 = 0.9996$）；去甲基伪麻黄碱：$y = 0.083x + 0.022$（$r^2 = 0.9992$）。

尿样的制备：取尿样 5mL，加 5*M* KOH 水溶液 0.5mL 和 3 g 的 NaCl，振摇。离心，取上清进行分析。

3．气相色谱－选择离子质谱法（GC－MS/SIM）测定人体血液中麻黄碱和伪麻黄碱的浓度[9]

仪器：美国安捷伦 HP6980－MS5973 型气相色谱－质谱仪。

色谱条件：HP－5 弹性石英毛细管（30 m×0.25 mm I.D.）。载气 He，柱流量 1.0mL·min^{-1}，无分流进样，柱初温 80℃，1min 后以 15℃·min^{-1}升至 200℃，再以 20℃·min^{-1}升至 240℃，保持 5min，选择离子（SIM，m/z＝154，265），进样量 1μL。

系统适用性试验：麻黄碱和伪麻黄碱分别在 5～1000ng·mL^{-1}（$r = 0.9988$），2.5～500ng·mL^{-1}范围内与峰面积比值呈良好的线性关系（$r = 0.9994$）。最低检测浓度分别为 2ng·L^{-1}、1ng·mL^{-1}（S/N＝3）。加样回收率分别为 107.5%～96.2%和 102.5%～93.9%。麻黄碱和伪麻黄碱的日内、日间精密度的 *RSD* < 10%。血浆样品 60 天内稳定性 *RSD* < 10%。

【化学结构谱学数据】

***l*－麻黄碱**：有吸湿性，mp 34℃；^{1}H－NMRδ：0.84（3H，d，J＝6.6 Hz，CH_3－1），1.90～2.30（1H，br s，*N*－H），2.51（3H，s，*N*－CH_3），2.83（1H，m，H－2），4.80（1H，d，J＝3.8 Hz，H－3），7.2～8.0（5H，m，arom－H－2′，－H－3′，－H－4′，－H－5′，－H－6′）[17]。^{13}C－NMR（25.15 MHz，D_2O）δ：10.6（C－1），60.8（C－2），72.1（C－3），31.7（N－CH_3），139.4（C－1′），126.9（C－2′），129.6（C－3′），129.2（C－4′），129.6（C－5′），126.9（C－6′）[18]；^{13}C－NMR（50.00 MHz）δ：13.7（C－1），60.4（C－2），73.7（C－3），33.7（N－CH_3），142.4（C－1′），126.2（C－2′），128.0（C－3′），126.9（C－4′），128.0（C－5′），126.2（C－6′）[19]。

***l*－麻黄碱盐酸盐（Biophedrin，Ephedral，Ephedrosst，Sanedrine）**：斜方针晶，mp 216～220℃，$[\alpha]_D$－33～－35.5°（*c* 5）；$[\alpha]_D$－40°（*c* 2，EtOH）；$[\alpha]_D$－30°（*c* 2，$CHCl_3$）。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3340（OH），1590（arom.），1460，1395，1240，1050，995，755，700。UVλ_{max}^{MeOH}nm：263，257，252，214。EI－MS m/z：166 $[M+1]^+$，165 $[M]^+$，107，58（基峰）。^{1}H－NMR（D_2O）：δ1.12（3H，d，J＝6.8 Hz，CH_3－1），2.76（3H，s，*N*－CH_3），3.54（1H，q，H－2），5.12（1H，d，H－3），7.38－7.48（5H，m，arom－H－2′，

-H-3′, -H-4′, -H-5′, -H-6′)。^{13}C-NMR (D_2O) δ: 12.5 (C-1), 62.7 (C-2), 74.2 (C-3), 33.5 ($N-CH_3$), 141.2 (C-1′), 131.6 (C-2′), 128.9 (C-3′), 131.2 (C-4′), 128.9 (C-5′), 131.6 (C-6′)[20]。

***l*-麻黄碱硫酸盐**: 斜菱针晶, mp 245℃ (dec); $[\alpha]_D$ -29.5~32.0° (*c* 5)。

【附记】

治疗哮喘和升高体温。

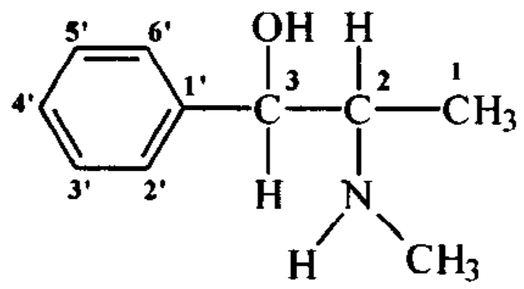
参 考 文 献

1. Moriyasu M, Endo M, Kanazawa R, *et al*. High-performance liquid chromatographic determination of organic substances by metal chelate derivatization Ⅲ. Analysis of ephedra bases. *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, 32 (2): 744~747
2. Hsu HY, Chen YP, Hong M. The Chemical constituents of oriental herbs (Ⅰ). Taiwan: Oriental Healing Arts Institute, 1985, p 1434~1435
3. 张建生, 田珍, 楼之岑. 十二种国产麻黄的品质评价. 药学学报, 1989, 24 (11): 865~870
4. Li HX, Ding MY, Lv K, *et al*. Separation and determination of ephedrine alkaloids and tetramethylpyrazine in *Ephedra sinica* Stapf by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. Sci.*, 2001, 39 (9): 370~374
5. Oshio H, Tsukui M, Matsuoka T. Isolation of l-ephedrine from "pinelliae tuber". *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26 (7): 2096~2097
6. 吴皓, 谈献和, 蔡宝昌, 等. 半夏姜制对麻黄碱含量的影响. 中国中药杂志, 1996, 21 (3): 157~158, 190
7. Gunatilaka AA, Sotheeswaran S, Balasubramaniam S, *et al*. Studies on medicinal plants of Sri Lanka. Ⅲ. Pharmacologically important alkaloids of some *Sida* species. *Planta Med.*, 1980, 39 (1): 66~72
8. Feller DR, Malspeis L. Biotransformation of D- (-) -ephedrine and L- (+) -ephedrine in the rabbit, *in vivo and in vitro*. *Drug Metab. Dispos.*, 1977, 5 (1): 37~46
9. 贺丰, 罗佳波, 陈飞龙, 等. 麻黄汤中麻黄碱、伪麻黄碱在人体药代动力学研究. 中药药理与临床, 2005, 21 (1): 1~3
10. Yamahara J, Kimata M, Sawada T, *et al*. Possible involvement of beta 2-adrenoceptors in hyperthermic effect of l-ephedrine in rats. *J. Pharmacobiodyn.*, 1985, 8 (8): 591~596
11. Bowyer JF, Hopkins KJ, Jakab R, *et al*. L-ephedrine-induced neurodegeneration in the parietal cortex and thalamus of the rat is dependent on hyperthermia and can be altered by the process of in vivo brain microdialysis. *Toxicol. Lett.*, 2001, 125 (1~3): 151~166
12. Bowyer JF, Newport GD, Slikker W Jr, *et al*. An evaluation of l-ephedrine neurotoxicity with respect to hyperthermia and caudate/putamen microdialysate levels of ephedrine, dopamine, serotonin, and glutamate. *Toxicol. Sci.*, 2000, 55 (1): 133~142
13. Yamamoto R, Nuki C, Komidori H, *et al*. Effect of l-ephedrine on cholinergic neurotransmi-ssion in the isolated guinea pig ileum. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1989, 50 (4): 511~514
14. Shibata H, Minami E, Hirata R, *et al*. Immediate inhibition by oral l-ephedrine of passive cutaneous anaphylaxis of rats: indirect inhibition of anaphylactic chemical mediator release from the mast cell. *Inflamm. Res.*, 2000, 49 (10): 553~559
15. 邵刚, 吴芳, 王德胜, 等. 柱前荧光标记高效液相色谱法对血浆中 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的定

量分析. 药学学报，1995，30（5）：384～389
16. Mateus－Avois L，Mangin P，Saugy M. Development and validation of a capillary zone electrophoresis method for the determination of ephedrine and related compounds in urine without extraction. *J. Chromatogr. B*，2003，791（1～2）：203～216
17. 石鸿昌，孙同庆. 麻黄碱和伪麻黄碱及其对映体的核磁共振分析. 中国医药工业杂志，1999，30（12）：551～552
18. Yamasaki K，Fujita K，Qualitative and quantitative analysis of *Ephedra* alkaloids in Ephedrae herba by carbon－13 nuclear magnetic resonance. *Chem. Pharm. Bull.*，1979，27（1）：43～47
19. Barkan S，Weber JD，Smith E. Determination of cross－contamination of the diastereomers ephedrine and pseudoephedrine by high－performance liquid chromatography，thin－layer chromatography and carbon－13 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chromatogr.*，1981，219：81～88
20. 陈德昌. 中药化学对照品工作手册. 北京：中国医药科技出版社，2000：134～135

d－伪麻黄碱

【化学名】*D*－Threo－2－methylamino－1－phenylpropan－1－ol
【英文名】*d*－Pseudoephedrine
【异名】*d*－*ψ*－ephedrine，*d*－isoephedrine
【结构式】



【分子式及分子量】$C_{10}H_{15}NO$，165
【来源】
1. 双穗麻黄 *Ephedra distachya* L. 的茎[1]
2. 木贼麻黄 *E. equisetina* Bunge 的茎[1,2]
3. 山岭麻黄 *E. gerardiana* Wall.[1,2]
4. 中麻黄 *E. intermedia* Schrenk ex Mey. 的茎[1-3]
5. 西藏中麻黄 *E. intermedia* var. *tibetica* Srapf. 的茎[2]
6. 斑子麻黄 *E. lepidosperma* C. Y. Cheng 的茎[2]
7. 丽江麻黄 *E. likiangensis* Florin 的茎[2]
8. 窄膜麻黄 *E. lomatolepis* Schrenk 的茎[2]
9. 异株矮麻黄 *E. minuta* var. *dioeca* C. Y. Cheng 的茎[2]
10. 单子麻黄 *E. monosperma* Gmel. Ex Mey. 的茎[2]
11. 高大麻黄 *E. procera* C. A. Mey. 的茎[1]
12. 膜果麻黄 *E. przewalskii* Stapf. 的茎[2]

13. 藏麻黄 *E. saxatilis* Royle ex Florin 的茎[2]

14. 草麻黄 *E. sinica* Stapf. 的茎[1,2,4]

15. 矮麻黄 *E. vulgaris* Rich. 的茎[5]

16. 心叶黄花稔 *Sida cordifolia* L. 的地上部分和根[6]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

急性或慢性非化脓性鼻炎患者一次性口服伪麻黄碱 60mg，吸收很快，1h 内血药浓度达峰值，0.5～1h 的平均血药浓度为（274 ± 33）$ng \cdot mL^{-1}$，平均半衰期为 4.35h[7]；连续服用 8 天可达稳态分布，平均血药浓度为（514.6 ± 98）$ng \cdot mL^{-1}$。男性受试者按 120mg 或 150mg 剂量每 12h 间隔服药一次，连续 7 天，相对生物利用度在 30% 以上[8]。也有报道[9]口服伪麻黄碱可平稳、完全地被吸收，“未发现代谢现象”。

2. 分布[9]

口服伪麻黄碱后 0.5～1h 达血药峰值，向血管外位点广泛分布，表观分布体积达 2.6 和 $5.0L \cdot kg^{-1}$。分布组织和体液包括脂肪、乳液和中枢神经。伪麻黄碱可通过血脑屏障而进入大脑，但维持时间较短。伪麻黄碱主要经肾脏清除，半衰期较短，约 6h。

3. 排泄

口服伪麻黄碱，约有 55%～75% 以原形从尿液排泄[9]。儿童对伪麻黄碱的清除率比成人高。由于伪麻黄碱是有机共价键结合的胺类，其尿液排泄依赖于尿液的 pH。pH 高，不易离子化，在远侧肾小管处发生被动再吸收，排泄慢。尿液 pH 5.2 时，其平均半衰期为 4.73h；pH6 时，平均半衰期为 7.1h；pH = 8 时，平均半衰期为 13.4h[10]。亦有报道[11]，如果尿液 pH 增加，能增加伪麻黄碱血清清除半衰期从 1.9 到 21h；如果尿液保持碱性，伪麻黄碱及其代谢产物降伪麻黄碱的肾排泄直接与尿流速相关。

4. 药代动力学

健康志愿受试者口服麻黄汤后，将所得血药浓度 - 时间用 WinNonlin 软件拟合，用非房室模型计算动力学参数。伪麻黄碱的主要药代动力学参数[12]为：t_{max} =（1.7 ± 0.45）h，C_{max} =（84.78 ± 8.64）$ng \cdot mL^{-1}$，$AUC_{0-\infty}$ =（734.0 ± 216.9）$ng \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$，$t_{1/2}$ =（4.6 ± 0.6）h，V_d =（350.9 ± 34.7）ng，CL =（43.3 ± 8.77）$\mu g \cdot h^{-1}$。

口服给予 L -（+）- 伪麻黄碱在 Beagle 犬体内有如下药代动力学[13]参数：t_{max} =（2.3 ± 0.5）h，C_{max} =（12.32 ± 3.57）$\mu mol \cdot L^{-1}$，$t_{1/2}$ =（3.78 ± 1.91）h，MRT =（4.21 ± 0.88）h，$AUC_{0-\tau}$ =（54.63 ± 10.61）$\mu mol \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$，$AUC_{0-\infty}$ =（54.96 ± 10.61）$\mu mol \cdot h \cdot L^{-1}$，$F$ = 113.2%。

5. 毒性或不良反应

伪麻黄碱的毒性包括过量服用引起神经毒、高血压；偶见心悸、震颤、失眠。中枢神经兴奋过度，出现难以耐受现象。与抗组胺药物并用，出现嗜睡、疲倦、头昏、口干等症状。

小鼠腹腔注射的 LD_{50}为 1.0 $mM \cdot kg^{-1}$。

【生物活性】

对支气管平滑肌有显著的扩张作用，通过刺激交感神经末梢释放去甲肾上腺素以间接作用方式起拟交感神经作用[8]。对血管收缩有选择性，主要收缩呼吸道血管，对全身血管影响小，升压作用比 *d* – 伪麻黄碱弱 5 倍。因此，对血压影响小。人体试验证明，*d* – 伪麻黄碱在增强心率和收缩血管方面比 *l* – 麻黄碱弱 4 倍；在扩张支气管平滑肌方面，*d* – 伪麻黄碱比 *l* – 麻黄碱弱 1 倍；对上呼吸道消除充血方面，*d* – 伪麻黄碱和 *l* – 麻黄碱的作用相近；与 *l* – 麻黄碱相比，*d* – 伪麻黄碱快速耐受性大，反复用药易产生耐受性。在治疗气喘方面，*d* – 伪麻黄碱的作用比 *l* – 麻黄碱弱[14]。人连续服用伪麻黄碱，收缩压和舒张压均有下降的趋势[15]，但较早的报道观察到舒张压没有明显的变化[16]。同时也见脉搏稍有上升。

伪麻黄碱收缩上呼吸道血管、消除组织水肿和充血、使呼吸道通畅、扩大支气管等作用非常明显[7,14]，与抗组织胺药物配伍应用对于儿童气喘、支气管炎、鼻炎、鼻堵塞、喷嚏、鼻瘙痒等治疗作用更明显。

【分析方法】

参见“*l* – 麻黄碱”项。

【化学结构谱学数据】

***d* – 伪麻黄碱：** 斜方形片状结晶（乙醚），mp 119℃；$[\alpha]_D$ + 51°（*c* 0.6）；^{1}H – NMR：δ 0.92（3H，d，*J* = 6.4 Hz，CH_3 – 1），2.42（3H，s，*N* – CH_3），2.50 ~ 2.70（2H，br s，*N* – H，OH），2.82（1H，m，H – 2），4.19（1H，d，*J* = 8.0 Hz，H – 3），7.10 – 7.50（5H，m，arom – H – 2′，– H – 3′，– H – 4′，– H – 5′，– H – 6′）[17]。^{13}C – NMR（25.15MHz，D_2O）δ：12.8（C – 1），60.5（C – 2），75.5（C – 3），30.9（N – CH_3），140.5（C – 1′），127.8（C – 2′），129.8（C – 3′），129.8（C – 4′），129.8（C – 5′），127.8（C – 6′）[18]。^{13}C – NMR δ：15.2（C – 1），61.1（C – 2），77.4（C – 3），33.5（N – CH_3），142.8（C – 1′），127.0（C – 2′），128.1（C – 3′），127.4（C – 4′），128.1（C – 5′），127.0（C – 6′）[19]。

***d* – 伪麻黄碱盐酸盐（novafed，sinufed，sudafed，symptom 2）：** 无色针晶，mp 181 ~ 182℃；$[\alpha]_D$ + 62°（*c* 0.8）；UVλ_{max}^{EtOH} nm（ε）：208（8300），251（161），257（201），264（161）；pKa 9.22。

***d* – 伪麻黄碱硫酸盐：** 斜方针晶，mp 245℃（dec）；$[\alpha]_D$ – 29.5 ~ – 32.0°（*c* 5）。

【附记】

治疗呼吸道黏膜充血，气喘、支气管炎、鼻炎、感冒。

参　考　文　献

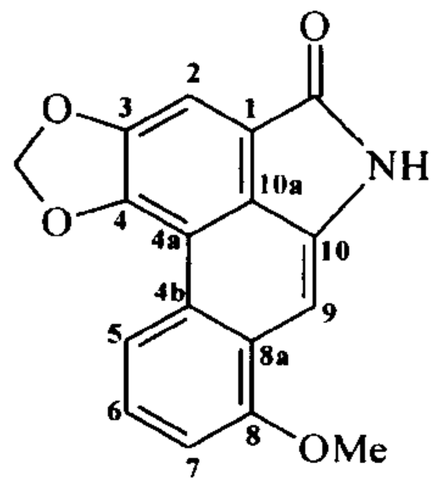
1. Moriyasu M，Endo M，Kanazawa R，*et al*. High – performance liquid chromatographic determination of organic substances by metal chelate derivatization Ⅲ. Analysis of ephedra bases. *Chem. Pharm. Bull.*，1984，32（2）：744 ~ 747
2. 张建生，田珍，楼之岑. 十二种国产麻黄的品质评价. 药学学报，1989，24（11）：865 ~ 870
3. Hikino H，Konno C，Takata H，*et al*. Antiinflammatory principle of *Ephedra* Herbs. *Chem. Pharm. Bull.*，1980，28（10）：2900 ~ 2904

4. Li HX, Ding MY, Lv K, *et al*. Separation and determination of ephedrine alkaloids and tetramethylpyrazine in *Ephedra sinica* Stapf by gas chromatography – mass spectrometry. *J. Chromatogr. Sci.*, 2001, 39 (9): 370 ~ 374
5. Hsu HY, Chen YP, Hong M. The Chemical constituents of oriental herbs (Ⅰ) Taiwan: Oriental Healing Arts Institute, 1985, p 1436 ~ 1437
6. Ghosal S, Chauhan RBPS, Mehta R. Alkaloids of *Sida cordifolia*. *Phytochemistry*, 1975, 14: 830 ~ 832
7. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, *et al*. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1977, 86 (2 pt. 1): 235 ~ 242
8. Patil PN, Tye A, Lapidus JB. A pharmacological study on the ephedrine isomers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1965, 148: 158 ~ 168
9. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy*. 1993, 13 (6 Pt 2): 116S – 128S; discussion 143S ~ 146
10. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, *et al*. The influence of urinary pH on the plasma half – life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, 12 (1): 62 ~ 67
11. Brater DC, Kaojarern S, Benet LZ, *et al*. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28 (5): 690 ~ 694
12. 贺丰，罗佳波，陈飞龙，等. 麻黄汤中麻黄碱、伪麻黄碱在人体药代动力学研究. 中药药理与临床，2005，21 (1)：1 ~ 3
13. 汪维鹏，古卓良，倪坤仪，等. HPLC 测定犬血浆中盐酸伪麻黄碱浓度及西嗪伪麻缓释片的初步体内药动学研究. 中国药学杂志，2005，40 (7)：535 ~ 537
14. Hendeles L, Weinberger M, Wong L. Medical management of noninfectious rhinitis. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37 (11): 1496 ~ 1454
15. Dickerson J, Perrier D, Mayersohn M, *et al*. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L (+) pseudoephedrine capsules in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 14 (4): 253 ~ 259
16. Bye C, Hill HM, Hughes DT, *et al*. A comparison of plasma levels of L (+) – pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1975, 8 (1): 47 ~ 53
17. 石鸿昌，孙同庆. 麻黄碱和伪麻黄碱及其对映体的核磁共振分析. 中国医药工业杂志，1999，30 (12)：551 ~ 552
18. Yamasaki K, Fujita K, Qualitative and quantitative analysis of *Ephedra* alkaloids in Ephedrae herba by carbon – 13 nuclear magnetic resonance. *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, 27 (1): 43 ~ 47
19. Barkan S, Weber JD, Smith E. Determination of cross – contamination of the diastereomers ephedrine and pseudoephedrine by high – performance liquid chromatography, thin – layer chromatography and carbon – 13 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chromatogr.*, 1981, 219: 81 ~ 88

马兜铃内酰胺Ⅰ

【英文名】Aristolactam Ⅰ

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{11}NO_4$，293

【来源】

1．阿根廷马兜铃 *Aristolochia argentina* Griseb.[1]

2．马兜铃 *A. debilis* Sieb. et Zucc. 的根[2]

3．防己马兜铃 *A. fangchi* Y. C. Wu ex L. D. Chow et S. M. Hwang 的根[2]

4．印度马兜铃 *A. indica* L. 的根[3]

4．管花马兜铃 *A. tubiflora* Dunn 的茎和根[4]

5．长茎金耳环 *Asarum longerhizomatosum* C. F. Liang et C. S. Yang 根和根茎[5]

6．大叶马蹄香 *A. maximum* Hemsl. 的根[6]

【ADME/Tox.】

1．体内过程

马兜铃内酰胺Ⅰ经肝脏细胞色素 P_{450}酶和过氧化物酶激活后与 DNA 共价交联形成附加物。过氧化物酶介导的马兜铃内酰胺Ⅰ单电子氧化可产生几种附加物，其中的两个主要附加物为 7－去氧鸟苷－N^2－马兜铃酰胺Ⅰ［7－（deoxyguanosin－N^2－yl）aristolactam Ⅰ］和 7－去氧腺苷－N^6－马兜铃酰胺Ⅰ［7－（deoxyadenosine－N^6－yl）aristolactam Ⅰ］。细胞色素 P_{450}酶介导的马兜铃内酰胺 I 的氧化可产生一个主要的附加物和四个微量的附加物。从在人肾脏和输尿管中发现附加物的事实，推测此可能为马兜铃酸Ⅰ致肾损伤的重要原因[7]。详见《马兜铃酸Ⅰ》项。

2．毒性和/或不良反应

可导致肾损伤[7]。

【化学结构谱学数据】

马兜铃内酰胺Ⅰ：黄色细针晶，mp 309℃；IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3170（NH），2905，1690（－CON），1460，1380，1272，1182，940，802，739；EI－MS *m/z*：293 $[M]^+$，278 $[M-Me]^+$，265 $[M-CO]^+$，262 $[M-OMe]^+$，250 $[M-Me-CO]^+$，150，147，75。^{1}H－NMR（500 MHz，DMSO－d_6）δ：10.74（1H，s，N－H），7.62（1H，s，H－2），6.40（2H，s，$-O-CH_2-O-$），8.09（1H，d，J＝8.0 Hz，H－5），7.48（1H，t，J＝8.0 Hz，H－6），7.18（1H，t，J＝8.0 Hz，H－7），7.32（1H，s，H－9），4.00（3H，s，OMe）[4]。^{1}H－NMR（100 MHz，DMSO－d_6）δ：10.67（1H，s，N－H），7.53（1H，s，H－2），6.43（2H，s，$-O-CH_2-O-$），7.99（1H，d，J＝8.0 Hz，H－5），7.42（1H，t，J＝8.0 Hz，H－6），7.11（1H，d，J＝8.0 Hz，H－7），7.27（1H，s，H－9），4.00（3H，s，

OMe)[3]。^{13}C - NMR (20.1 MHz, DMSO - d_6) δ: 119.2 (C - 1), 105.4 (C - 2), 148.7 (C - 3), 147.0 (C - 4), 110.9 (C - 4a), 124.8 (C - 4b), 118.7 (C - 5), 125.5 (C - 6), 108.1 (C - 7), 155.2 (C - 8), 123.9 (C - 8a), 97.9 (C - 9), 134.6 (C - 10), 124.9 (C - 10a), 103.2 (- O - $\underline{C}H_2$ - O -), 168.2 (- CONH -), 55.8 (OMe)[8]。

参 考 文 献

1. Horacio A. Priestap. Seven aristololactams from *Aristolochia argentina Phytochemistry*, 1985, 24 (4): 849 ~ 852
2. Hsu HY, Chen YP, Hong M. *The Chemical constituents of oriental herbs*. Taiwan: Oriental Healing Arts Institute, 1982: 278
3. Kupchan SM, Merianos JJ. The isolation and structural elucidation of novel derivatives of aristolochic acid from *Aristolochia indica*. *J. Org. Chem.*, 1968, 33 (10): 3735 ~ 3738
4. 彭国平，楼凤昌，赵守训. 管花马兜铃化学成分的研究. 药学学报，1995，30 (7)：521 ~ 525
5. 张树祥，奚忠人，山路诚一，等. 长茎金耳环脂溶性化学成分的研究. 中草药，2002，33 (4)：297 ~ 299
6. 王璇，隆长峰，蔡少青，等. 大叶马蹄香根的化学成分研究. 中草药，2000，31 (12)：888 ~ 890
7. Stiborova M, Frei E, Breuer A, *et al*. Aristolactam Ⅰ a metabolite of aristolochic acid I upon activation forms an adduct found in DNA of patients with Chinese herbs nephropathy. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 1999, 51 (4 - 5): 421 ~ 427
8. Priestap HA. ^{13}C NMR Spectroscopy of aristolochic acids and aristololactams *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1989, 27: 460 ~ 469

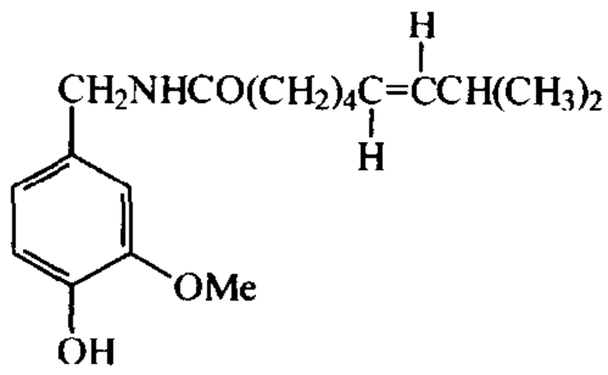
辣 椒 碱

【化学名】*N* - [(4 - Hydroxy - 3 - methoxyphenyl)methyl] - 8 - methyl - (*E*) - 6 - nonenamide

【英文名】Capsaicin

【异名】辣椒辣素，Styptysat

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{18}H_{27}NO_3$，305

【来源】

1. 辣椒 *Capsicum frutescens* L. 的果实[1,2]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

在整体实验中，按 135mg·kg^{-1}剂量灌胃给药，5min 吸收率为 50%，30min 吸收率为

70%，60min 吸收率为 80%，180min 吸收率为 85%，辣椒碱或二氢辣椒碱从胃和小肠迅速被吸收。在位实验中，将辣椒碱或二氢辣椒碱给予胃、空肠和回肠，给药后 60min 分别约有 50%、80%和 70%从内腔中检测到，辣椒碱或二氢辣椒碱在空肠稳定吸收。[^{3}H] - 二氢辣椒碱主要是在门静脉系统吸收，而不是在淋巴管部位。在门静脉血液中，[^{3}H] - 二氢辣椒碱及其代谢产物（8 - methyl nonanoic acid）与白蛋白结合，结合率分别约为 85%和 15%。辣椒碱或二氢辣椒碱存在首过效应。因此，辣椒碱或二氢辣椒碱通过胃肠道容易稳定地传送到入口静脉血，部分地发生代谢吸收[3]。

2. 分布

按 2mg·kg^{-1}剂量静脉给药，30min 后进入脊髓和肝脏，通过血脑屏障进入脑组织；脊髓和肝脏中的药物浓度是血液中的 3 ~ 7 倍。按 50μg·kg^{-1}剂量皮下注射，10min 后分布到各组织，30min 后肾脏达到最高浓度，为 1μg·g^{-1}；5h 后血液、脑、脊髓等的含量达到 0.5μg·g^{-1}；肝脏含量较低，约为 0.05μg·g^{-1}。灌胃给药，通过门静脉进入机体，分布到各组织[3]。

3. 代谢

按 135mg·kg^{-1}剂量灌胃给药，48h 后约有 75%辣椒碱被代谢和排泄。大部分在肝脏和肾脏内水解成 4 - 羟基 - 3 - 甲氧基苯甲胺和 C_{10}脂肪酸的各种异构体[3]。

将苯巴比妥诱导的大鼠肝脏后线粒体悬浮液在有 NADPH 生成系统下与辣椒碱温育，生成 *N* -（4，5 - 二羟基 - 3 - 甲氧基苯基）-（*E*）- 6 - 壬烯酰胺［*N* -（4，5 - dihydroxy - 3 - methoxybenzyl）-（*E*）- 6 - nonenylamide］和 ω - 羟基辣椒碱。

给兔灌胃辣椒碱，在尿液中也检测到 ω - 羟基辣椒碱。辣椒碱的其他衍生物，如二氢辣椒碱和诺香草胺（nonivamide）也通过脂肪链羟基化形成类似的代谢产物。在抗伤害感受性活性和刺激性实验中，ω - 羟基辣椒碱无活性，而原形化合物有很强的活性。提示药物代谢酶对辣椒碱的解毒作用[4]。

4. 排泄

主要代谢产物以葡萄糖醛酸苷的形式从尿液排泄[3]。

5. 毒性和/或不良反应

有诱发神经原性炎症和胃溃疡[5]等不良反应。哺乳动物 V79 细胞试验和 Ames 试验证明在高剂量有致突变和致癌活性[6,7~10]。

辣椒碱的 LD_{50}随给药途径不同而不同：静脉给药为 0.56mg·kg^{-1}，腹腔给药为 7.56mg·kg^{-1}，皮下给药为 9.00mg·kg^{-1}，灌胃给药为 190mg·kg^{-1}，皮肤表面给药为 512mg·kg^{-1}。不同动物对辣椒碱的感受性不同，豚鼠比小鼠、大鼠敏感，仓鼠和兔感受不敏感。

【生物活性】

1. 对脑和神经系统的影响

给大鼠颈动脉注射辣椒素，可兴奋脑干心血管活动相关核团神经元，NO 在脑干核团对辣椒素的反应中发挥间接的调制作用，辣椒素的效应由香草酸受体（辣椒素受体）介导并有谷氨酸参与[11]。同时发现可诱发脑干中最后区（AP）、孤束核（NTS）、巨细胞旁外侧核（PGL）和蓝斑（LC）等多个部位出现大量 Fos 样免疫反应（FLI）。神经元和双标神经元，辣椒素受体阻断剂钌红（RR）或 NMDA 受体阻断剂 MK - 801 可明显减弱此效应。

辣椒素的兴奋效应通过激活儿茶酚胺能神经元而诱发，辣椒素受体和/或谷氨酸介导这一效应[12]。给麻醉大鼠最后区微量注射辣椒素，对血压、心率和肾交感神经放电有兴奋作用，而此作用由辣椒素受体介导并有谷氨酸参与[13]。

辣椒碱能广泛耗竭膀胱组织内辣椒碱敏感的一级传入神经末梢中的 CGRP，并表现出一定的浓度依赖性变化。此可能为其降低膀胱内压，引起尿潴留和充溢性尿失禁的神经原性病理机制[14]。

2. 对消化系统的作用

胃内滴注辣椒碱 10mg·h^{-1}，能增加胃抽吸液中 DNA 的含量[15]。

3. 抗菌和杀虫作用

能显著抑制蜡样芽胞杆菌及枯草杆菌，但对金黄色葡萄球菌及大肠杆菌无效[16,17]。

4. 对循环系统的作用

静脉注射可引起麻醉猫、犬短暂血压下降，心跳变慢及呼吸困难，此可能是刺激肺及冠状区的化学感受器或伸张感受器所致[18]。

5. 止痛作用

是选择性感觉阻断剂，对化学物质所致疼痛有止痛作用，对机械性疼痛无效[19~21]。

6. 降血糖作用

将辣椒碱给予犬 2.5h 后，可使血糖从正常值（6.40 ± 0.13）mmol·dL^{-1}降低到（4.91 ± 0.52）mmol·dL^{-1}，同时发现血浆胰岛素水平升高[22]。

7. 其他作用

辣椒碱还有止痒、抗炎、保护心肌、抗脂质过氧化、调节体温、减肥、增加小鼠游泳耐力等作用；另外有致癌和抗癌双重作用[16,5]。

【分析方法】

HPLC 法分析辣椒碱[5]

仪器：岛津 LC－6A 泵，岛津 SPD－6 AV 检测器，岛津 CR－3A 积分仪。

色谱条件：大连 Hypersil C_6H_5 色谱柱（250mm×4.6mm I. D.）；流动相为乙腈－0.1%磷酸（33:67），流速为 1.0mL·min^{-1}；检测波长为 280nm；理论塔板数以辣椒碱计为 4000。辣椒碱和二氢辣椒碱为对照品。

工作曲线的制作：分别精密称取辣椒碱和二氢辣椒碱对照品约 10 mg 置于 25mL 容量瓶中，加甲醇溶解并稀释至刻度。精密吸取 0.5、0.8、1.0、1.3、1.5mL，置于 10mL 容量瓶中，用流动相稀释至刻度。吸取各对照品溶液 20μL，注入液相色谱仪，测定峰面积。以峰面积积分值 y 为纵坐标，对照品溶液浓度 x（μg·mL^{-1}）为横坐标绘制工作曲线。辣椒碱回归方程为 $y = 10592x - 5322$（$r = 0.9996$），线性范围为 21.10～63.30μg·mL^{-1}；二氢辣椒碱回归方程为 $y = 10196x - 22853$（$r = 0.9995$），线性范围为 20.36～61.08μg·mL^{-1}。辣椒碱 $R_t = 24.3$min，二氢辣椒碱 $R_t = 31.9$min。

稳定性试验表明，样品溶液在 24h 内稳定。在精密度试验中，辣椒碱的进样精密度 *RSD* = 0.56%，二氢辣椒碱 *RSD* = 0.66%。在重复性试验中，辣椒碱的 *RSD* = 1.2%，二氢辣椒碱 *RSD* = 0.6%。在中间精密度实验中，辣椒碱的 *RSD* = 1.7%，二氢辣椒碱 *RSD* = 1.8%。辣椒碱的平均加样回收率为 98.2%，二氢辣椒碱为 97.6%。

【化学结构谱学数据】

辣椒碱：单斜长方形片状结晶（石油醚），mp 65℃，bp 210～220℃/0.01mm（空气浴温度）；IR$\nu_{max}^{Nujol}cm^{-1}$：3320（NH，OH），3090，1650（C=C），1629（酰胺 A，C=O），1598（Ph Ⅰ），1553（酰胺 B），1511（Ph Ⅱ），1454，1429，1372，1349，1282，1241，1201，1172，1155，1121，1032，968.5，937.5，843，809，718；UVλ_{max}^{EtOH} nm（ε）：227，281（7000，2500）[24]。

辣椒碱合成品：mp 64～65℃；IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}：3692，3541（NH），3445（OH），3016（C=CH），2958（CH），1660（C=O），1271，1217（C-O），972（C=C）；UVλ_{max}^{MeOH}nm（log ε）：227（3.91），280（3.43）；EI-MS *m/z*：305（16），152（11），137（100）；HR-EI-MS *m/z*：305.1993 $[M]^+$（计算值 $C_{18}H_{27}NO_3$，305.1990）。^{1}H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ：0.93（6H，d，*J*=7.8 Hz，CH_3），1.37（2H，q，*J*=6.8 Hz，CH_2），1.62（2H，q，*J*=8.1 Hz，CH_2），1.97（2H，q，*J*=6.6 Hz，$CH_2C=C$），2.18（2H，t，*J*=7.5 Hz，$CH_2C=O$），2.20（1H，m，CH），3.85（3H，s，OCH_3），4.33（2H，d，*J*=6.0 Hz，$ArCH_2$），5.33（2H，m，HC=CH），5.82（2H，br s，OH，NH），6.73（1H，d，*J*=9.0 Hz，arom.-H-6），6.78（1H，s，arom.-H-2），6.84（1H，d，*J*=9.0 Hz，Ar-H-5）；^{13}C-NMR（75 MHz，$CDCl_3$）δ：22.7，25.3，29.3，31.0，32.2，36.7，43.5，55.9，110.7，114.4，120.7，126.5，130.3，138.1，145.2，146.8，172.9[6]。

【附记】

临床上用于治疗糖尿病性神经痛、带状疱疹后遗神经痛、面部疼痛、腰痛/血尿综合征、瘙痒和银屑病、风湿性关节炎和骨关节炎以及预防老年人吸入性肺炎等病症[16]。局部给药对治疗三叉神经痛有临床意义[25]。治疗冬季瘙痒症起效快，疗效肯定[26]。内服有健胃、促进食欲、改善消化的作用[16]，对胃溃疡有双向作用[5]。

参 考 文 献

1. Bennett DJ，Kirby GW. Constitution and biosynthesis of capsaicin. *J. Chem. Soc.*，1968，4：442～446
2. Meerov YS，Katyuzhanskayz AN，Dyuban'Kova NF. Carbon dioxide extract from *Capsicum annuum* fruit. *Khim. Prir. Soedin*，1974，(4)：481～485
3. Kawada T，Suzuki T，Takahashi M，*et al*. Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*，1984，72 (3)：449～456
4. Surh YJ，Ahn SH，Kim KC，*et al*. Metabolism of capsaicinoids：evidence for aliphatic hydroxylation and its pharmacological implications. *Life Sci.*，1995，56 (16)：PL305～311
5. 杨炳兴，成国祥，邢福保，等. 辣椒辣素及其应用研究进展. 中草药，2003，34 (11) 附 24
6. Gannett PM，Nagel DL，Reilly PJ，*et al*. The capsaicinoids：Their separation，synthesis and mutagenicity. *J. Org. Chem.*，1988，53：1064～1071
7. Langenbach R，Gingell R，Kuszynski C，*et al*. Mutagenic activities of oxidized derivatives of *N*-nitrosodipropylamine in the liver cell-mediated and *Salmonella typhimurium* assays. *Cancer Res*. 1980，40 (10)：3463～3467
8. Langenbach R，Kuszynski C，Gingell R，*et al*. In *Structure-Activity Correlation as a Predictive Tool in Toxicology*. Golberg L，ed.，Hemisphere Publishing Co.：Washington DC，1983：241

9. Chitra S, Viswanathan P, Nalini N, *et al*. Role of redchilli (Capsaicin) in the formation of colonic carcinoma. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 1997, 40 (1): 21 ~ 25
10. Singh S, Asad SF, Ahmad A, *et al*. Oxidative DNA damage by capsaicin and dihydrocapsaicin in the presence of Cu (Ⅱ). *Cancer Lett.*, 2001, 169 (2): 139 ~ 146
11. Xue BJ, Zhang XX, Ding YF, *et al*. NADPH - diaphorase activity and Fos expression in brainstem nuclei involved in cardiovascular regulation following intracarotid injection of capsaicin. *Acta Physiologica Sinica*, 2001, 53 (1): 66 ~ 71
12. Xue BJ, Zhang XX, Ding YF, *et al*. Activation of catecholaminergic neurons in the brainstem nuclei involved in cardiovascular regulation following intracarotid injection of capsaicin in rats. *Chin. J. Neurosci.*, 2001, 17 (1): 43 ~ 47
13. Xue BJ, He RR. Changes in heart rate, blood pressure and renal sympathetic nerve activity induced by microinjection of capsaicin into area postrema in rats. *Acta Physiologica Sinica*, 2000, 52 (5): 435 ~ 439
14. 林传友, AL - HOBISHI AS, 杨晓进, 等. 辣椒素对大鼠膀胱内压及 CGRP - , NPY - 免疫性神经的影响. 中国神经科学杂志, 2001, 17 (4): 317 ~ 320
15. Desai HG, Venugopalan K, Antia FP. The effect of capsaicin on the DNA content of gastric aspirate. *Indian J. Med. Res.*, 1976, 64 (2): 163 ~ 167
16. 林绮雯, 杨得坡, 黄世亮, 等. 辣椒素的药理与临床研究概况. 广东药学, 2000, 10 (5): 5 ~ 8
17. Gal IE. Antibacterial activity of the spice paprika testing of capsicidin and capsaicin activity I. *Lebensm - Unters Forsch.*, 1968, 138 (2): 86 ~ 92
18. Fokoda N, Fujiwara M. Effect of capsaicin on the guinea - pig isolated atrium. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, 21 (9): 622 ~ 624
19. Szolcsanyi J. A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibers and receptor endings in mediation of pain. *J. Physiol.*, 1977, 73 (3): 251 ~ 259
20. Hayes AG, Scadding JW, Skingle M, *et al*. Effects of neonatal admistration of capsaicin on nociceptive thresholds in the mouse and rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1981, 33 (3): 183 ~ 185
21. 郭峰, 姜晓钟, 赵云富. 辣椒素的作用机制及其镇痛应用. 第二军医大学学报, 2002, 23 (1): 96 ~ 98
22. Tolan I, Ragoobirsingh D, Morrison EY. Isolation and purification of the hypoglycaemic principle present in *Capsicum frutescens*. *Phytother Res.*, 2004, 18 (1): 95 ~ 96
23. 冯锋, 柳文媛, 郭青龙, 等. HPLC 法测定辣椒总碱中辣椒碱及二氢辣椒碱的含量. 西北药学杂志, 2001, 16 (6): 243 ~ 244
24. Crombie L, Dandegaonker SH, Simpson KB. Amides of vegetable origin part VI. synthesis of capsaicin. *J. Chem. Soc.*, 1955, 1025 ~ 1027
25. 姜晓钟, 赵云富, 郭峰. 辣椒素作用于眶下神经对初级传入神经影响的实验研究. 上海医学, 2001, 24 (12): 752 ~ 754
26. 张国毅, 申国庆, 龚向东, 等. 辣椒辣素霜治疗冬季皮肤瘙痒症 33 例的疗效观察. 临床皮肤科杂志, 2001, 30 (6): 371 ~ 372

秋水仙碱

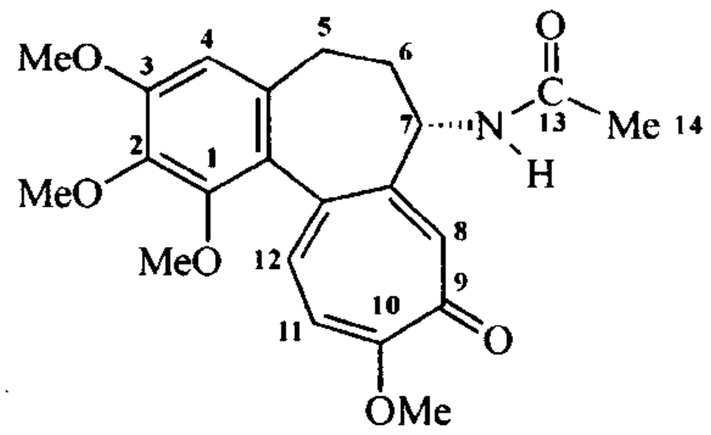
【化学名】*N* - (5, 6, 7, 9 - Tetrahydro - 1, 2, 3, 10 - tetramethoxy - 9 - oxobenzo [a]

heptalen－7－yl) acetamide, (*S*) －

【英文名】Colchicine

【异名】Colchicine methyl ether

【结构式】



(*S*)-form

【分子式及分子量】$C_{22}H_{25}NO_6$，399

【来源】

1. 弯曲天南星 *Arisaema curvatum* Kunth. 的果实[1]
2. 雷氏衣藻 *Chlamydomonas reinhardtii*[1]
3. 秋水仙 *Colchicum autumnale* L. 的鳞茎[1]、叶、花[2]和种子[3]
4. 细圣米水仙 *C. hierosolymitanum* 的球茎[4]
5. 膜被水仙 *C. tunicatum* 的鳞茎[4]
6. 盘基网柄菌 *Dictyostelium discoideum* Raper.[5]
7. 嘉兰 *Gloriosa superba* L. 的鳞茎[6]
8. 罗思地安嘉兰 *G. rothchildiana* O'Brien 的鳞茎[6]
9. 不分枝嘉兰 *G. simplex* 的鳞茎[6]
10. 小萱草 *Hemerocallis minor* Mill. 的根[1]
11. 丽江山慈菇 *Iphigenia indica* Kunth et Benth. 的鳞茎、茎、叶和种子[1]
12. 独行菜 *Lepidium sativum* L.[5]
13. 百合 *Lilium brownii* F. E. Brown var. *colchesteri* Wils 的鳞茎[1]
14. 高家索买润得拉花 *Merendera caucasica* 的鳞茎[5]
15. 桃叶买润得拉花 *M. persica* L. 的鳞茎[7]
16. 水母雪莲 *Saussurea medusa* Maxin. 无菌幼苗的根愈伤组织[8]
17. 老鸦瓣 *Tulipa edulis* Bak. 的鳞茎[1]
18. 黑藜芦 *Veratrum nigrum* L. 的根或根茎[1]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

口服秋水仙碱很快由消化道吸收，吸收部位可能在胃至回肠间；1～2h 达血药浓度峰值，生物利用度高达 25%～50%，与血浆蛋白结合率达 50%，存在肝肠循环[9,10]。

2. 分布

给大鼠、仓鼠、家兔和犬按 2.0mg·kg^{-1}剂量静脉注射秋水仙碱，给药后 2h 内，四种

动物胆汁和血浆中秋水仙碱含量的比值分别为 737 ± 66、167 ± 12、18.7 ± 1.5 和 870 ± 242，胆汁中的含量占绝对优势，其次为肝脏和肾脏。四种动物肝脏和血浆中秋水仙碱含量的比值分别为 13.0 ± 0.6、2.99 ± 0.23、2.15 ± 0.09 和 5.12 ± 0.41，胆汁和肝脏中秋水仙碱含量的比值分别为 50.3 ± 3.6、57.8 ± 6.1、8.77 ± 0.94 和 160 ± 31。再次为脾、肺、心、血浆、肠和胃；脑、肌肉和血液中含量最低。秋水仙碱的组织分布呈现明显的动物种属差异[11]。

人服用 31mg 秋水仙碱，服药后 20min 的血浆中浓度为 720 $ng \cdot mL^{-1}$，125min 为212$ng \cdot mL^{-1}$，305min 为 132$ng \cdot mL^{-1}$，605min 为 120 $ng \cdot mL^{-1}$；尿液中为 5$\mu g \cdot L-1$[12]。

3. 代谢

按 20.0$mg \cdot kg^{-1}$剂量给予大鼠秋水仙碱，在给药后 2h 的胆汁中发现两个代谢产物和原形药物[11]，代谢产物可能为去酰基秋水仙碱和三甲基秋水仙碱酸（TMCA，去酰基和 C 环上的甲基）。肝脏微粒体可代谢秋水仙碱产生 2 - 羟基秋水仙碱、3 - 羟基秋水仙碱、10 - 羟基秋水仙碱、2，3 - 二羟基秋水仙碱和另外一个代谢产物[13]。秋水仙碱的主要代谢部位在肝脏，由微粒体细胞色素中的 CYP3A4 催化脱甲基[9,14]。

另有报道[15]，仓鼠肝脏微粒体可转化秋水仙碱为 *O* - 2 - 去甲基秋水仙碱、*O* - 3 - 去甲基秋水仙碱和 *O* - 10 - 去甲基秋水仙碱，*O* - 3 - 去甲基秋水仙碱为主要生物转化产物，后者为微量生物转化产物。大鼠和小鼠肝脏微粒体都可转化秋水仙碱产生上述三种生物转化产物，*O* - 3 - 去甲基秋水仙碱为主要生物转化产物。

一般来说，在哺乳动物体内秋水仙碱经胆汁和肾脏排泄之前，要经过肝脏脱甲基化作用。人肝微粒体代谢秋水仙碱产生的主要代谢产物有：3 - 去甲基秋水仙碱（3 - demethylcolchicine，3DMC）和 2 - 去甲基秋水仙碱（2 - demethylcolchicine，2DMC），其产率依赖于温育时间的长短、细胞色素 P450 含量和基质浓度[16]。

秋水仙碱是人肝 CYP3A4 的基质，能诱导 CYP2E1；去甲秋水仙碱（colchiceine）和 *N* - 去乙酰基秋水仙碱（*N* - deacetylcolchiceine）能诱导 CYP2C9，2E1 and 3A4；秋水仙碱苷（colchicoside）能诱导 CYP2C9 和 2E1[17]。

4. 排泄

按 2.0$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉注射秋水仙碱，插管收集胆汁，秋水仙碱在给药后 2h 胆汁中的排泄率（包括原形药物和脱甲基化产物）是给予剂量的 50%。在同样剂量和给药途径下，仓鼠、犬和家兔则分别为 32%、20%和 16%，存在着动物种属差异。按 0.2$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉注射秋水仙碱，给药后 48h 内在粪便中的累计排泄量是给予剂量的 68%。因此，胆汁是秋水仙碱的主要排泄途径，并存在着明显的肝肠循环[11]。此外，约有 20% ~ 30%以原形从肾脏排泄[9,14]。胎盘和乳汁分泌也是秋水仙碱的排泄途径。秋水仙碱的生物半衰期为（9 ± 4）h，平均为 9.3h。

5. 毒性和/不良反应

44 岁男性服用 40 朵秋水仙花，用药后 2h 出现恶心、呕吐、腹痛；14h 后腹泻。生化检测证明，服药 13h 的血浆秋水仙碱浓度为 4.34 $ng \cdot mL^{-1}$，16h 为 5.43 $ng \cdot mL^{-1}$[18]。不良反应严重者出现麻痹和便秘、四肢酸痛。偶见报道有致光敏性药疹的不良反应[19]。

秋水仙碱还能引起白细胞和血小板减少，严重骨髓抑制者不多见。

【生物活性】

1．对肝脏和肺脏的作用

秋水仙碱对肝脏纤维化、酒精性肝硬化、肺纤维化等均显示出一定的预防和治疗效果[9,14]。对猪血清免疫性肝纤维化大鼠，具有抑制脂质过氧化，促进胶原降解，抗免疫性肝纤维化的作用[20]。作用机制研究表明：秋水仙碱抑制纤维化肝脏 TIMP1 的表达，从而增强间质胶原酶的活性，促进Ⅰ、Ⅲ型胶原的降解[21]，显著降低血吸虫感染小鼠肝内Ⅲ型和Ⅵ型胶原蛋白含量，从而发挥其抗肝纤维化作用[22]。秋水仙碱对肺纤维化大鼠纤维连接蛋白的形成具有抑制作用[23]。

2．对肾脏的作用

秋水仙碱具有明显的抑制炎症细胞浸润和抗肾脏纤维化作用[24,25]，能预防环孢霉素引起的肾间质纤维化[26]和预防细菌感染引起的肾脏瘢痕形成[27]，并能减缓肾小球硬化和间质纤维化[28]。

3．激素样作用

秋水仙碱有雌性激素样作用，能延长大鼠动情期和动情后期，但缩短间情期和动情前期。

4．抗免疫和抗炎作用

秋水仙碱对免疫细胞的增殖、分化、趋化和炎症介质释放等都有抑制作用。显著抑制 T 细胞和 B 细胞功能，特别对白细胞功能及免疫细胞的运动和趋化作用的抑制尤为显著[9,14]。秋水仙碱也能明显减缓白细胞在内皮细胞间的滚动速率、抑制细胞间的粘附和趋化功能[10,14,29]。秋水仙碱还能抑制免疫细胞和上皮细胞肿瘤坏死因子－α、白细胞介素－2 和 6、转化生长因子－β、粒－巨噬细胞集落刺激因子等的 mRNA 和蛋白质水平的表达和分泌[9,14,10,30]，但对白细胞介素－1β 的产生有促进作用。秋水仙碱通过抑制白细胞等细胞溶酶体酶的释放、抑制活化的白细胞和巨噬细胞等产生 5－脂氧化酶，引起胞内 cAMP 浓度增加、促进前列腺素合成和释放[9,14,10,31]。秋水仙碱对于环氧化酶－2 的基因表达和蛋白质合成也有抑制作用，此作用与 JNK/ERK－MAPKs 信号传导、蛋白激酶、Raf－1 信号传导等有关。秋水仙碱尚能抑制嗜碱性粒细胞和巨噬细胞分泌组胺，剂量依赖性地抑制 LPS 刺激的大鼠巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子－α[32]，从而对动物肝毒性具有预防作用[33]。

秋水仙碱的抗炎作用与其抑制细胞有丝分裂、吞噬细胞活化和其趋化性有关[34,35]。

5．抗肿瘤作用

秋水仙碱是细胞有丝分裂强力抑制剂，对肿瘤细胞的生长具有抑制作用。秋水仙碱发挥微管蛋白聚合抑制因子[36～38]的作用，能引起肿瘤内部新生的毛细血管损伤而导致出血性广泛坏死。秋水仙碱的 A 和 C 环可与微管蛋白亚单位 β－微管蛋白结合，干扰微管蛋白的组装过程，从而使微管蛋白解聚[9,39]。

【分析方法】

人血浆和尿液中秋水仙碱的含量测定[12]

仪器：Varian 5000 高效液相色谱仪；可变波长 UV 检测器。

色谱条件：色谱柱为 MicroPak MCH 柱（300mm × 4.0mm I.D.，10 μm），连接预柱（40mm × 4.0 mm I.D.），室温检测，检测波长为 245nm；流动相为 MeCN∶H_2O = 50∶50，流速为 2.0mL·min^{-1}。

标准溶液的配制：分别精密称取秋水仙碱和内标物质吗啉丙基秋水仙胺(morpholino - propylcolchicamide) 制成浓度为 100μg·mL^{-1}的储备液，4℃保存，备用。内标物质使用前用甲醇按 1:100 稀释，取 100μL (100ng) 加入到待测样品中。

血浆标准样品制成分别含秋水仙碱 5、10、20、25、50、75、100 ng·mL^{-1}的浓度梯度。取秋水仙碱储备液 50μL (100μg·mL^{-1}) 加入到不含秋水仙碱的正常血浆 50mL 中，即得最高浓度的血浆标准样品，然后用不含秋水仙碱的正常血浆逐级稀释。在 -20℃保存，备用。

尿液标准样品制成分别含秋水仙碱 0.25、0.5、1.0、2.5、3.75、5 ng·mL^{-1}的浓度梯度。取秋水仙碱储备液 50μL (100μg·mL^{-1}) 加入到不含秋水仙碱的正常尿液 50mL 中，得到含秋水仙碱 100ng·mL^{-1}的浓溶液，然后用不含秋水仙碱的正常尿液按 1:20 稀释，即得最高浓度 (5 ng·mL^{-1}) 的尿液标准样品，然后再用不含秋水仙碱的正常尿液逐级稀释。在 -20℃保存，备用。

工作曲线的制作和样品溶液的制备：

标准血浆样品的制备：取每份标准血浆 1.0mL (含内标 100ng) 加入到 50.0mL 离心管中，然后加入 8 *M* NH_4OH 1.0mL 和二氯甲烷 15.0mL。振荡 10min 后在 850g 离心 5min。将水溶液层 (上层) 转移到另外的离心试管中，用同样方法再处理 1 次。合并二氯甲烷提取液，加入乙醇 10.0mL。振荡 5min 后在 850 g 离心 5min。取上清在 50℃氮气下吹干，所得残渣用 100μL 流动相定容，取 50μL 进样分析。

测定血浆样品的制备：取适量血浆样品 (约 1.0mL) 加入内标物质 (100μL，100ng)，然后再加入 8 *M* NH_4OH 1.0mL 和二氯甲烷 15.0mL。按标准血浆处理方法处理，取适量体积进样分析。

标准尿液样品的制备：取每份标准尿液 20.0mL (含内标 100ng) 加入到 50.0mL 离心管中，然后加入 8 *M* NH_4OH 5.0mL 和二氯甲烷 15.0mL。同“标准血浆样品的制备”所述方法处理，合并二氯甲烷提取液，放在含有无水硫酸钠的试管中，用 Whatman 1 号滤纸过滤。滤液在 50℃氮气下吹干，所得残渣用 1.0mL 蒸馏水溶解，过 Sep - Pak C_{18}柱，用乙腈 - 水 (1:1) 5.0mL 洗脱。在 50℃氮气下吹干洗脱液有机溶剂，残渣用流动相溶解并用流动相定容至 100μL，取 50μL 进样分析。

测定尿液样品的制备：

取 20mL 尿液样品同上处理，进样分析。

秋水仙碱的线性回归方程：

甲醇溶液中：$y = 0.0190x - 0.0153$ ($r = 0.9937$)；

血浆提取物：$y = 0.0176x - 0.0035$ ($r = 0.9984$)；

尿液提取物：$y = 0.0193x + 0.0041$ ($r = 0.9985$)。

50ng·mL^{-1}秋水仙碱血浆浓度的相对和绝对回收率分别为 98% ±3% 和 90% ±1%；10ng·mL^{-1}的相对和绝对回收率分别为 94% ±4% 和 78% ±2%。

50ng·mL^{-1}秋水仙碱尿液浓度的相对和绝对回收率分别为 98% ±3% 和 90% ±2%；10 ng·mL^{-1}的相对和绝对回收率分别为 94% ±8% 和 86% ±3%。

本法适合分析人血浆和尿液中的秋水仙碱含量。

【化学结构谱学数据】

（*R*）-秋水仙碱（合成品）：结晶（H_2O），mp 139～141℃；$[\alpha]_D$ +131°（*c* 0.87，$CHCl_3$）。（±）-型：mp 277～279℃。

（*S*）-秋水仙碱（天然品）：结晶（EtOH），mp 152～155℃；$[\alpha]_D$ -121°（$CHCl_3$）。$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3430（OH），3050，2950，1725（乙酰基），1660，1620，1590，1540，1480，1250，1145，1050，1020，750；$UV\lambda_{max}^{EtOH}nm$（ε）：250.5，243；EI-MS *m/z*：399 $[M]^+$，371 $[M-CO]^+$，356 $[M-CH_3CO]^+$，340 $[M-CH_3CONH_2]^+$，328 $[M-CO-CH_3CO]^+$，312 $[M-CO-CH_3C(OH)=NH]^+$（基峰），297 $[M-CO-CH_3C(OH)=NH-CH_3]^+$，281 $[M-CO-CH_3C(OH)=NH-OCH_3]^+$。$^1H$-NMR（$CDCl_3$）$\delta$：1.97（3H，s，乙酰基-Me），3.68，3.92，3.96，4.01（3H，s，-OMe×4），2.15，2.45，6.55，6.75，7.00，7.45，7.65[5]。^1H-NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：8.50（1H，d J=6.1 Hz，N-H），7.61（1H，s，H-8），7.31（1H，d J=10.9 Hz，H-12），6.87（1H，d J=10.9 Hz，H-11），6.49（1H，s，H-4），4.60（1H，m，H-7），3.97（3H，s，OMe-10），3.91（3H，s，OMe-2），3.89（3H，s，OMe-3），3.60（3H，s，OMe-1），1.90-2.50（4H，m，H_2-5，H_2-6），1.92（3H，s，Me-14）；^{13}C-NMR（100 MHz，$CDCl_3$）δ：125.6 s（C-1a），151.1 s（C-1），141.6 s（C-2），153.5 s（C-3），107.4 d（C-4），134.2 s（C-4a），29.8 t（C-5），37.0 t（此数据可能有误）（C-6），52.7 d（C-7），152.6 s（C-7a），130.4 d（C-8），179.6 s（C-9），164.0 s（C-10），112.9 d（C-11），135.5 d（C-12），137.0 s（C-12a），61.4 q（C_1-OMe），61.2 q（C_2-OMe），56.1 q（C_3-OMe），56.3 q（C_{10}-OMe），170.0 s（C-13），22.6 q（C-14）[40]。^{13}C-NMR（15.3 MHz，$CDCl_3$）δ：126.0 s（C-1a），153.8 s（C-1），142.2 s（C-2），151.4 s（C-3），107.9 d（C-4），134.4 s（C-4a），30.1 t（C-5），36.6 t（C-6），52.8 d（C-7），152.6 s（C-7a），130.7 d（C-8），179.6 s（C-9），164.3 s（C-10），113.1 d（C-11），134.5 d（C-12），137.2 s（C-12a），61.3 q（C_1-OMe），61.5 q（C_2-OMe），56.3 q（C_3-OMe），56.5 q（C_{10}-OMe），170.0 s（C-13），22.7 q（C-14）[41,42]。

【临床与实用价值】

秋水仙碱对三叉神经痛有治疗作用，0.04%浓度有一定的治疗作用[43]，0.08%浓度的治疗作用比较理想[44]。对31例慢性乙型肝炎患者试用秋水仙碱（每天1mg，每周5天，计3个月）治疗，总有效率为83.9%[45]。秋水仙碱对腰椎间盘突出症也有效[46,47]，对50例患者试用秋水仙碱（每天1.0～1.5 mg，口服30天为一疗程；视病情开第二疗程；第一疗程与第二疗程间隔1周）治疗，总有效率为94%。

秋水仙碱对角层下脓疱性皮病型IgA天疱疮[48]和儿童慢性大疱性皮病效果良好[49]。

参　考　文　献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站编. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1986：235

2. Malichova V，Potesilova H，Preininger V，*et al*. Alkaloids from leaves and flowers of *Colchicum autumnale* L.

Planta Med., 1979, 36 (2): 119 ~ 127

3. Ellington E, Bastida J, Viladomat F, *et al*. Supercritical carbon dioxide extraction of colchicine and related alkaloids from seeds of Colchicum autumnale L. *Phytochem*. *Anal*., 2003, 14 (3): 164 ~ 169
4. Al – Fayyad M, Alali F, Alkofahi A, *et al*. Determination of colchicine content in *Colchicum hierosolymitanum* and *Colchicum tunicatum* under cultivation. *Nat*. *Prod*. *Lett*., 2002, 16 (6): 395 ~ 400
5. Ulubelen A, Tanker M. Alkaloids of *Merendera caucasica*. *Planta Med*, 1978, 34: 216 ~ 217
6. Santavy F, Bartek J. Isolation of substances from the bulbs of *Gloriosa superba* L., *Gloriosa Rothchildiana* O' Brien and *Gloriosa simplex*. Pharmazie, 1952, 7 (9): 595 ~ 598
7. Sarg TM, EI – Domiaty MM, Bishr MM. Thin – layer chromatographic scanner, spectrophotometric and high – performance liquid chromatographic methods for the determination of colchicines. *Analyst*, 1989, 114 (5): 575 ~ 578
8. 王慧春，李毅，王环，等. 光照对水母雪莲愈伤组织合成生物碱的影响. 西北植物学，2002，22 (1): 69 ~ 73
9. Ben – chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 Update. *Semin Arthritis Eheum*, 1998, 28 (1): 48 ~ 59
10. Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J*. *Am*. *Acad*. *Dematol*., 1998, 39 (6): 993 ~ 999
11. Hunter AL, Klaassen CD. Biliary excretion of colchicines. *J*. *Pharmacol*. *Exp*. *Ther*., 1975, 192 (3): 605 ~ 617
12. Lhermitte M, Bernier JL, Mathieu D, *et al*. Colchicine quantitation by high – performance liquid chromatography in human plasma and urine. *J*. *Chromatogr*., 1985, 342 (2): 416 ~ 423
13. Schonharting M, Pfaender P, Recker A, *et al*. The oxidative formation of products from colchicines in the Udenfriend system. *Hoppe – Seyler's Z*. *Physiol*. *Chem*., 1973, 354: 421 ~ 436
14. Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicines therapy: indication and new therapeutic uses. *Eur*. *J*. *Med*. *Res*., 2001, 6 (4): 150 ~ 160
15. Rodrigo RGA, ed. The alkaloids chemistry and physiology, vol. XVIII. A Subsidiary of Harcourt Brace Jovanovich, 1981: 355
16. Tateishi T, · Soucek P, Caraco Y, *et al*. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. Biochem. Pharmacol., 1997, 53 (1): 111 ~ 116
17. Dvorak Z, Ulrichova J, Modriansky M, *et al*. Effect of colchicine and its derivatives on the expression of selected isoforms of cytochrome P450 in primary cultures of human hepatocytes. Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med., 2000, 143: 47 ~ 50
18. Danel VC, Wiart JF, Hardy GA, *et al*. Self – poisoning with *Colchicum autumnale* L. flowers. *J*. *Toxicol*. *Clin*. *Toxicol*., 2001, 39 (4): 409 ~ 411
19. 席海英，王玉英. 秋水仙碱致光敏性药疹. 药物不良反应杂志，2000，(3): 195
20. 李诚秀，黄能慧，张惠娜，等. 秋水仙碱对免疫性肝纤维化的防治作用. 贵州医药，2002，26 (10): 885 ~ 887
21. 周文红，谭德明，张铮，等. 秋水仙碱对肝纤维化大鼠肝脏基质金属蛋白酶 1 及其抑制因子 1 表达的影响. 中华传染病杂志，2000，18 (3): 176 ~ 179
22. 施光峰，翁心华，徐肇，等. 秋水仙碱对血吸虫病肝纤维化小鼠肝脏Ⅰ、Ⅲ、Ⅵ型胶原蛋白表达的影响. 中华传染病杂志，2000，18 (3): 180 ~ 182
23. 姜鳗莉，陈佰义，侯显明. 肺纤维化大鼠纤维连接蛋白的动态变化及秋水仙碱的抑制作用. 中国医

科大学学报，1995，24（4）：364～368
24. 黄文彦，陈荣华，郭梅，等. 微管解聚剂秋水仙碱抗肾间质纤维化的研究. 南京医科大学学报，2002，24（2）：337～338
25. 黄文彦，陈荣华，郭梅，等. 秋水仙碱对肾间质纤维化防治作用的形态学观察. 江苏医药杂志，2002，28（8）：583～586
26. Sobh M，Sabry A，Moustafa F，*et al*. Effect of colchicines on chronic cyclosporin nephrotoxicity in Sprague－Dawley rats. *Nephron*.，1998，79（4）：452～457
27. Matsumoto T，Mizunoe Y. Suitability of colchicines and superoxide dismutase for the suppression of renal scarring following an infection with bacteria showing mannose－sensitive pili. *Nephron*. 1990，56（1）：130～135
28. McClurkin CJ，Phan SH，Hsu CH. Moderate protection of renal function and reduction of fibrosis by colchicines in a model of anti－GBM disease in the rabbit. *J. Am. Soc. Nephrol*.，1990，1（2）：257～265
29. Zhao Y，Chien S，Skalak R，*et al*. Leukocyte rolling in rat mesentery venules：distribution of adhesion bonds and the effects of cytoactive agents. *Ann. Biomed. Eng*.，2001，29（5）：360～372
30. Dong C，Li Z，Alvarez RJ，*et al*. Microtubule binding to Smads may regulate TGF beta activity. *Mol. Cell*，2000，5（1）：27～34
31. Subbaramaiah K，Hart JC，Norton L，*et al*. Microtubule－interfering agents stimulate the transcription of cyclooxygenase－2. *J. Biol. Chem*.，2000，275（20）：14838～14845
32. 李卓娅，冯新为. 秋水仙碱对巨噬细胞分泌 TNF－α 的影响. 中国免疫学杂志，1995，11（2）：70～74
33. 倪武，周明行，王国俊. 秋水仙碱拮抗肿瘤坏死因子 α 的肝毒性作用. 第二军医大学学报，1998，19（4）：353～355
34. Chang YH. Mechanism of action of colchicine. Ⅰ. Effects of colchicines and its analogs on the reversed passive arthus reaction and the carrageenan－induced hindpaw edema in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther*.，1975，194（1）：154～158
35. Chang YH. Mechanism of action of colchicine. Ⅱ. Effects of colchicines and its analogs on phagocy tosis and chemotaxis *in vitro*. *J. Pharmacol. Exp. Ther*.，1975，194（1）：159～164
36. Jordan MA. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Curr. Med. Chem. Anti－Canc Agents*，2002，2（1）：1～17
37. Desbene S，Giorgi－Renault S. Drugs that inhibit tubulin polymerization：the particular case of podophyllotoxin and analogues. *Curr. Med. Chem. Anti－Canc Agents*，2002，2（1）：71～90
38. De Vincenzo R，Ferlini C，Distefano M，*et al*. Biological evaluation on different human cancer cell lines of novel colchicine analogs. *Oncol Res*.，1999，11（3）：145～152
39. Wolff J，Knipling L. Colchicine binding by the "isolated" β－monomer of tubulin. *J. Biol. Chem*.，1995，270（28）：16809～16812
40. 何红平，刘复初，胡琳，等. 秋水仙花生物碱. 云南植物研究，1999，21：364～368
41. Hufford CD，Collins CC，Clark AM. Microbial transformations and ^{13}C－NMR analysis of colchicine. *J. Pharm. Sci*.，1979，68（10）：1239～1242
42. Battersby AR，Sheldrake PW，Milner JA. Biosynthesis of colchicines：incorporation of a ^{13}C－labeled precursor in a higher plant. *Tetrahedron Lett*.，1974，37：3315～3318
43. 张冰，李晓刚，郭福林，等. 秋水仙碱对三叉神经痛治疗作用的实验研究. 哈尔滨医科大学学报，2003，37（1）：150～152
44. 张冰，李晓刚，范红梅，等. 秋水仙碱治疗三叉神经痛的浓度筛选实验研究. 哈尔滨医科大学学

报，2003，37（1）：44～46
45. 赵如法，刘新钰，张汉荣，等. 秋水仙碱治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 江苏医药，1995，21（10）：667～669
46. 陈保平. 秋水仙碱片治疗腰椎间盘突出症50例疗效分析. 河南实用神经疾病杂志，2003，6（4）：80
47. 慕小喻，张学义. 腰椎间盘突出症的秋水仙碱治疗. 中华外科杂志，1989，27（12）：768～769
48. Hodak E，Lapidoth M，David M. Effect of colchicine in the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.*，1990，40：91～94
49. Banodkar DD，Al－Suwaid AR. Colchicine as a novel therapeutic agent in chronic bullous dermatosis of childhood. *Int. J. Dermatol.*，1977，36（3）：213～216

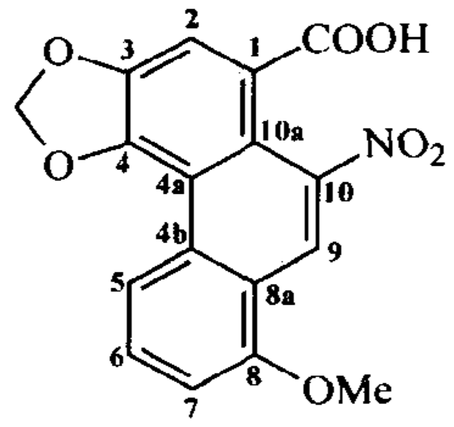
马兜铃酸Ⅰ

【化学名】3，4－Methylenedioxy－8－methoxy－10－nitro－1－phenanthrenecarboxylic acid

【英文名】Aristolochic acid Ⅰ

【异名】8－Methoxy－6－nitrophenanthro［3，4－d］－1，3－dioxole－5－carboxylic acid，Aristolochic acid，Aristolochine，木通甲素

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{11}NO_7$，341

【来源】

1. 尖叶马兜铃 *Aristolochia acutifolia* Duchtr. 的地上部分[1]
2. 北马兜铃 *A. contorta* Bunge 的种子[2,3,4]
3. 马兜铃 *A. debilis* Sieb. et Zucc. 的种子和根[2,3]
4. 防己马兜铃 *A. fangchi* Y. C. Wu ex L. D. Chow et S. M. Hwang 的根[2～6]
5. 印度马兜铃 *A. indica* L. 的根[7,8]
6. 关奥马兜铃 *A. kankauensis* Sasaki 的茎和根[9]
7. 昆明马兜铃 *A. kunmingensis* C. Y. Cheng et G. S. Ma 的茎叶[10]
8. 长茎金耳环 *A. longerhizomatosum* C. F. Liang et C. S. Yang 的全草[11]
9. 木通马兜铃 *A. manshuriensis* Kom. 的藤茎[3,12,13]
10. 绵毛马兜铃 *A. mollissima* Hance 的根茎[14]
11. 木香马兜铃（穆坪马兜铃）*A. moupinensis* Franch. 的藤、根和茎[15,16]
12. 大叶马兜铃（台湾马兜铃）*A. shimadai* Hayata（= *A. kaempferi* Willd.）的根[2]

13. 通城虎（福德马兜铃）*A. tagala* Champ. et Schlecht. 的根[17]

14. 淮通马兜铃（朱砂莲）*A. tuberose* C. F. Liang et S. M. Huang 的藤和根[15]

15. 管花马兜铃 *A. tubiflora* Dunn.（去叶）的茎和根[18]

16. 牛至 *Origanum vulgare* L. 的叶[19]

17. 马蹄香 *Saruma henryi* Oliv. 的全草[15]

18. 青藤 *Sinomenium acutum*（Thunb.）Rehd. et Wils.[20]

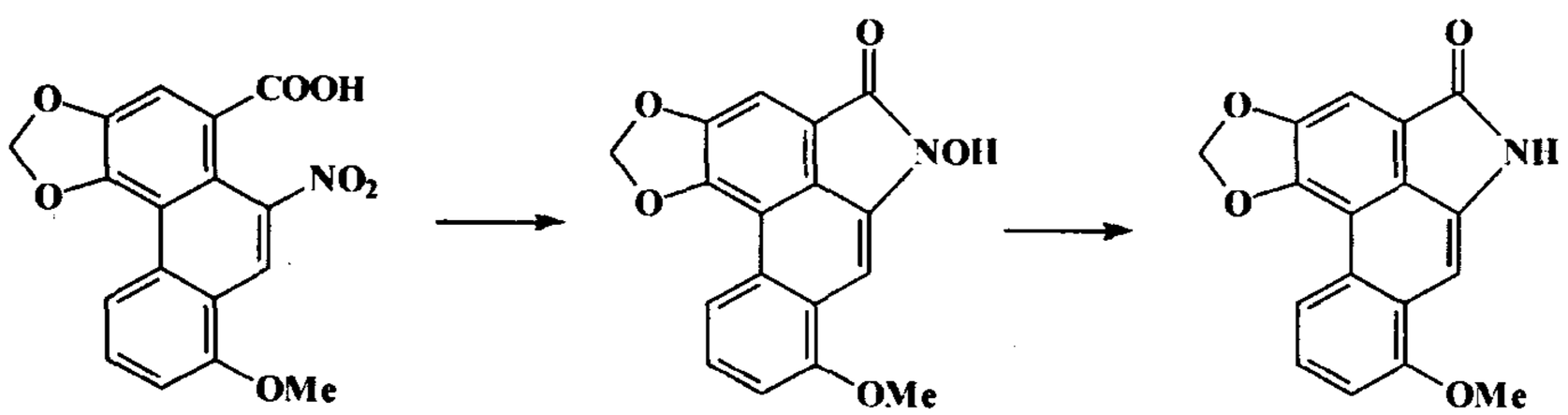
19. 粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore[20]

20. 海南线果兜铃 *Thottea hainanenssi* D. Hou（除去叶）的全草[15]

【ADME/Tox.】

1. 肠内菌转化

人肠内菌可转化马兜铃酸Ⅰ为马兜铃内酰胺Ⅰ（aristololactam Ⅰ）[21]。后者有很强的毒性，可引起肝癌和肾病。其转化机制如图 5－32 所示。



Aristolochic acid Ⅰ　　Aristololactam Ⅰ

图 5－32 · 人肠内菌转化马兜铃酸Ⅰ为马兜铃内酰胺Ⅰ的可能机制

2. 吸收[22]

以^{125}I－马兜铃酸Ⅰ作为示踪剂，给大鼠按 10 g/kg 剂量一次性灌胃关木通水煎剂和^{125}I－马兜铃酸Ⅰ（含马兜铃酸Ⅰ 37.2 mg·L^{-1}）的混合药液，马兜铃酸Ⅰ迅速吸收入血，30min 后达峰值，且持续至 1.5h，嗣后其浓度逐渐降低，给药 24h 后仅存微量。

3. 分布[22]

按上述方法给大鼠一次性灌胃关木通水煎剂和^{125}I－马兜铃酸Ⅰ的混合药液，给药后马兜铃酸Ⅰ迅速分布至全身（测定了肝、肾、心、肺、肌肉、脂肪、胃、膀胱和脾等 9 种脏器），5min 时即已达到分布比值的高峰，24～48h 处于最低水平；尔后马兜铃酸Ⅰ在肝、肾的分布比值又不断增高，肝脏在第 4 天达峰，尔后再次下降；在肾脏则继续升高，至观察第 40 天（结束）最突出，明显高于其他脏器。给药后 10 天时 68.9%的马兜铃酸Ⅰ以蛋白结合形式存在。马兜铃酸Ⅰ在大鼠体内清除缓慢。

4. 代谢

马兜铃酸Ⅰ和马兜铃酸Ⅱ在人体内可分别代谢转化为马兜铃内酰胺－Ⅰ和马兜铃内酰胺－Ⅱ[23,24]。马兜铃内酰胺Ⅰ经肝脏细胞色素 P_{450}酶和过氧化物酶激活后与 DNA 共价交联形成附加物。过氧化物酶介导的马兜铃内酰胺Ⅰ单电子氧化可产生几种附加物，其中的两个主要附加物被分别鉴定为：7－去氧鸟苷－N^2－马兜铃酰胺Ⅰ［7－（deoxyguanosin－N^2

-yl）aristolactam Ⅰ］和7-去氧腺苷-N^6-马兜铃酰胺Ⅰ［7-（deoxyadenosine-N^6-yl）aristolactam Ⅰ］。细胞色素P_{450}酶介导的马兜铃内酰胺Ⅰ的氧化可产生一个主要的附加物和四个微量的附加物。从在人肾脏和输尿管中发现附加物的事实，推测此可能为马兜铃酸Ⅰ致肾损伤的重要原因[25]。马兜铃内酰胺Ⅰ曾被认为是马兜铃酸Ⅰ的脱毒代谢产物，这种观点值得进一步深入探讨。在尿液和粪便中鉴定出的代谢产物还有3，4-二氧亚甲基-8-羟基-1-菲羧酸（3，4-methylenedioxy-8-hydroxy-1- phenanthrenecarboxylic acid）和马兜铃次酸（aristolic acid-Ⅰ）等。

5. 排泄[23,24]

给人服用含马兜铃酸Ⅰ制剂，在粪便和尿液中均能检测到马兜铃内酰胺Ⅰ（Aristolactam Ⅰ）。动物服用马兜铃酸Ⅰ，在粪便和尿液中也能检测到马兜铃内酰胺Ⅰ的存在。给大鼠一次性灌胃马兜铃酸Ⅰ，在给药后0~24h累积排泄物中，代谢物马兜铃内酰胺-Ⅰa排泄量占给予剂量的83%，其中经肾脏从尿液排泄的占46%，从粪便排泄的占37%。其他代谢产物马兜铃内酰胺-Ⅰ从尿液排泄0.1%~0.2%，从粪便排泄3%；3，4-二氧亚甲基-8-羟基-1-菲羧酸从尿液排泄2%，从粪便排泄4%；马兜铃次酸从尿液排泄痕迹量，从粪便排泄1.2%。志愿受试者按日剂量0.9mg·kg^{-1}口服马兜铃酸Ⅰ和马兜铃酸Ⅱ混合物，连服三日，在第三天的尿液中检出马兜铃内酰胺-Ⅰ和马兜铃内酰胺-Ⅱ。

6. 药代动力学

按6mg·kg^{-1}马兜铃酸-Ⅰ的剂量给大鼠灌胃含相同量马兜铃酸-Ⅰ的关木通提取液和龙胆泻肝丸（水丸）提取液，

关木通和龙胆泻肝丸中的马兜铃酸-Ⅰ的药代动力学行为皆符合一室模型，主要药代动力学参数[26]如下。

关木通组马兜铃酸-Ⅰ：K_a=（0.199±0.081）min^{-1}，K=（0.0127±0.002）min^{-1}，t_{max}=（36.69±0.200）min，$t_{1/2}K_a$=（4.20±2.50）min，$t_{1/2}K$=（56.2±10.40）min，C_{max}=（387.21±25.681）ng·mL^{-1}，AUC=（27750.6±4 513.2）ng·min^{-1}·mL^{-1}。

龙胆泻肝丸马兜铃酸-Ⅰ：K_a=（0.264±0.067）min^{-1}，K=（0.0126±0.003）min^{-1}，t_{max}=（36.26±0.229）min，$t_{1/2}K_a$=（2.75±0.68）min，$t_{1/2}K$=（57.9±14.7）min，C_{max}=（75.63±5.495）ng·mL^{-1}，AUC=（5821.5±2198.6）ng·min^{-1}·mL^{-1}。

从这些药代动力学参数可以看出：龙胆泻肝丸中马兜铃酸-Ⅰ的AUC和C_{max}与关木通中马兜铃酸-Ⅰ比较明显降低，提示龙胆泻肝丸中共存组分对马兜铃酸-Ⅰ的吸收可能有抑制作用。

以^{125}I-马兜铃酸Ⅰ作为示踪剂，给大鼠按10g·kg^{-1}剂量一次性灌胃关木通水煎剂和^{125}I-马兜铃酸Ⅰ（含马兜铃酸Ⅰ 37.2 mg·L^{-1}）的混合药液，经拟合其药代动力学特征符合血管外给药二室模型，主要药代动力学参数[22]为：A=0.95μg·mL^{-1}，α=1.03h^{-1}，B=0.63μg·mL^{-1}，β=0.03h^{-1}，t_{max}=0.74h，C_{max}=0.92mg·L^{-1}，$t_{1/2\alpha}$=0.68h，$t_{1/2\beta}$=20.46h，K_a=3.27h^{-1}，Lag time=0.01h，$t_{1/2}K_a$=0.21h，K_{21}=0.52h^{-1}，K_{10}=0.07h^{-1}，K_{12}=0.47h^{-1}，V/F=87.39mL，CL_s=5.85mL·h^{-1}（0.10mL·min^{-1}），AUC=19.10μg·mL^{-1}。

按马兜铃酸 A 4mg·kg^{-1}剂量给昆明种小鼠灌胃关木通提取液，马兜铃酸 A 的血药浓度－时间曲线符合一室模型，主要药代动力学参数[27]为：$t_{1/2}K_a$ = 3.94min，$t_{1/2}K_e$ = 16.29min，t_{max} = 10.65min，AUC = 104.88 mg·L^{-1}·min^{-1}，C_{max} = 2.84 mg·L^{-1}，CL/F_s = 0.038 mg·kg^{-1}·min^{-1}（mg·L^{-1}），V/F_c = 0.89 mg·kg^{-1}（mg·L^{-1}）。

马兜铃酸 A 在小鼠体内的吸收迅速，t_{max}仅 10min 左右，然后迅速分布。但是，给药 240min 后仍能在血浆中检测到马兜铃酸 A，这可能是马兜铃酸 A 在体内蓄积中毒的主要原因。

7．毒性和/或不良反应

小鼠静脉注射马兜铃酸Ⅰ的 LD_{50}为 60mg·kg^{-1}。按 100mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃马兜铃酸Ⅰ和Ⅱ混合物，可造成广泛坏死，但 10mg·kg^{-1}剂量组没有发生坏死[28]。按 25.0mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃马兜铃酸Ⅰ和Ⅱ混合物 4 周，造成肾脏、膀胱和睾丸变性坏死，但 0.2mg·kg^{-1}剂量组没有毒性[29]。

木通马兜铃在我国药典剂量下虽然不会对大鼠肾脏功能和结构产生损伤[30]，但在较大剂量则出现毒性甚至死亡[31]；慢性肾衰竭大鼠对小剂量木通马兜铃煎剂（1 g/kg）的肾脏毒性作用的易感性增加，长期小剂量应用木通马兜铃煎剂也可显著加速慢性肾衰大鼠肾脏损伤进程[32]。木通马兜铃的这种毒性是由其所含马兜铃酸类化合物引起的，已被定义为马兜铃酸性肾病（aristolochic acid nephropathy，AAN），在 AAN 患者有膀胱上皮癌易感性的特征[33]。关于马兜铃酸类化合物致突变和致癌的分子机制已基本清楚。马兜铃酸Ⅰ和马兜铃酸Ⅱ是基因毒突变剂，通过简单的硝基还原代谢活化之后形成 DNA 附加物而起作用[25,33]。细胞水平的体外实验研究发现，哺乳类生命体的一些酶类有活化马兜铃酸Ⅰ和马兜铃酸Ⅱ的能力。随着离域化电荷作用形成环氮烯离子，导致与脱氧腺苷和脱氧鸟苷的环外氨基结合嘌呤附加物优先生成。在活体中，主要是 DNA 附加物 7－脱氧腺苷－N^6－基马兜铃酸内酰胺（dA－AAI）。体外研究发现该附加物存在于靶组织中非常牢固、持久，突变损伤导致 AT→TA 转换。这种转换在马兜铃酸Ⅰ诱导的啮齿动物肿瘤 H－ras 癌基因密码子 61 中高频发生，提示 dA－AAI 在啮齿动物癌化过程中的危象（临界）损伤作用。DNA 结合试验证明，马兜铃酸类化合物与 H－ras 小鼠基因密码子 61 的腺嘌呤结合[34]、与人 *p*53 基因的嘌呤结合[35]。人长期服用马兜铃酸致肾间隙纤维化的分子机制研究初步证明马兜铃酸不但对肾脏肿瘤发展有关，而且与破坏性纤维化过程也有关。马兜铃酸是一种强力肾毒性和致癌性物质，对动物和人的潜伏期都非常短。

马兜铃酸致突变和致癌毒性需要 CYP 酶介导[35,36]。人肝和肾组织微粒体、小猪和大鼠肝脏微粒体都能使马兜铃酸内酰胺与 DNA 形成附加物。这些微粒体酶主要是 CYP 1A1 和 1A2[37]。在人肝和肾组织胞液酶作用下，马兜铃酸可形成至少三种附加物：7－（脱氧腺苷－N^6－基）马兜铃酸内酰胺Ⅰ［7－（deoxyadenosin－N^6－yl）aristolactam Ⅰ］、7－（脱氧鸟苷－N^2－基）马兜铃酸内酰胺Ⅰ［7－（deoxyguanosin－N^2－yl）aristolactam Ⅰ］和 7－（脱氧腺苷－N^6－基）马兜铃酸内酰胺Ⅱ［7－（Deoxyadenosin－N^6－yl）aristolactam Ⅱ］（图 5－1 和 5－2）。

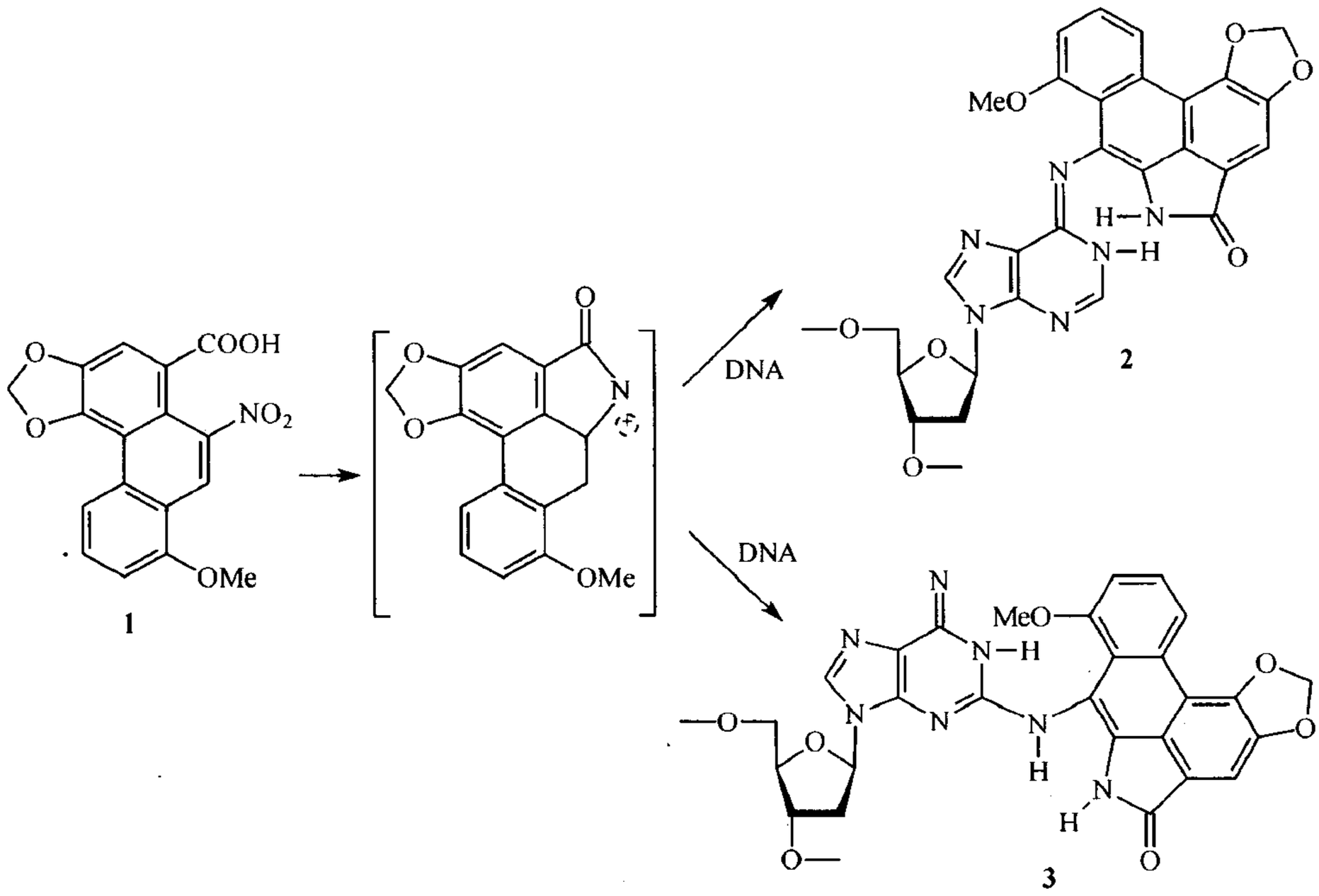


图 5－33 CYP 活化的马兜铃酸 I 与 DNA 形成的附加物

1：马兜铃酸I；2：7－（脱氧腺苷－N^6－基）马兜铃酸内酰胺 I；3：7－（脱氧鸟苷－N^2－基）马兜铃酸内酰胺 I

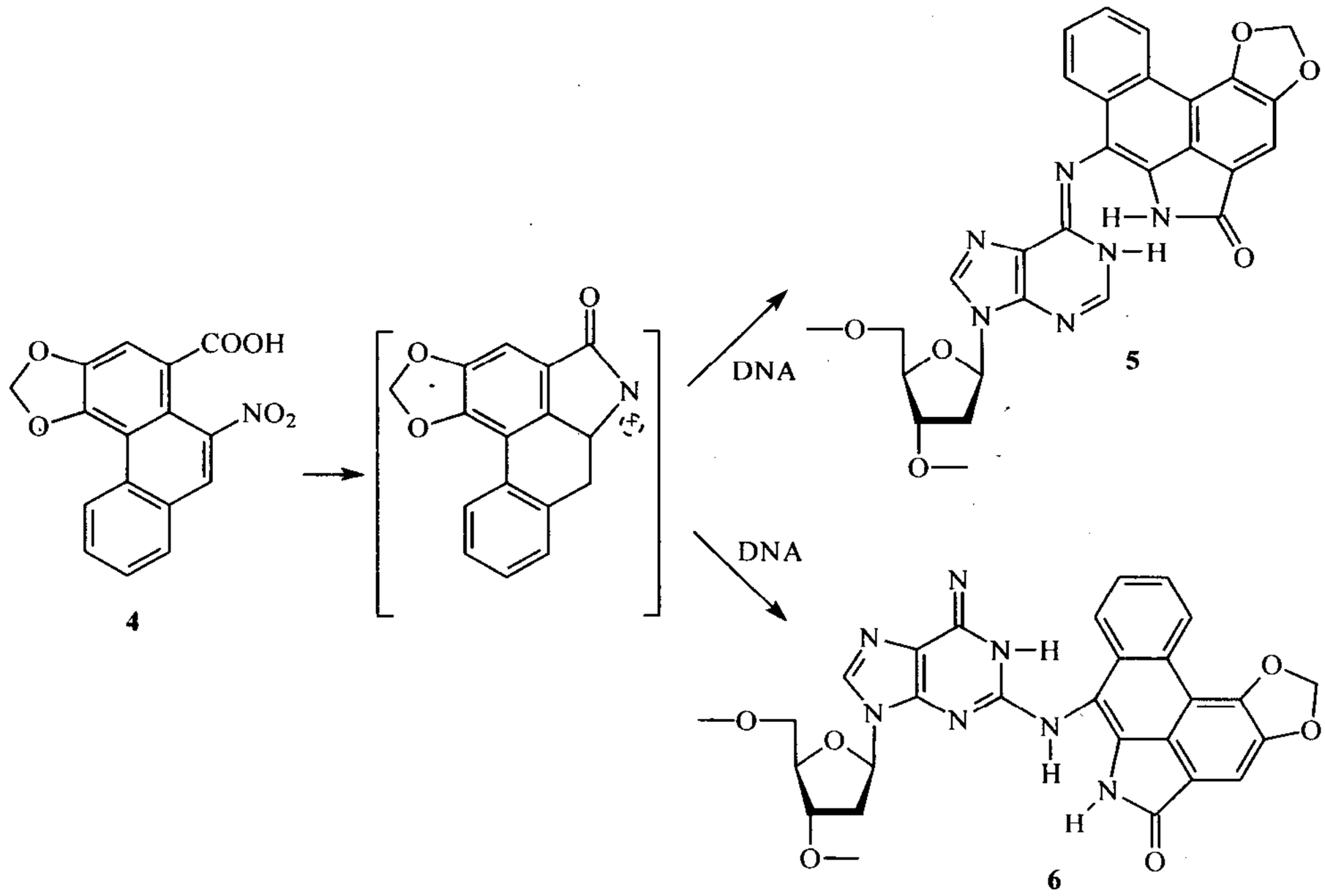


图 5－34 CYP 活化的马兜铃酸Ⅱ与 DNA 形成的附加物

4：马兜铃酸Ⅱ；5：7－（脱氧腺苷－N^6－基）马兜铃酸内酰胺Ⅱ；

6：7－(脱氧鸟苷－N^2－基）马兜铃酸内酰胺Ⅱ

尽管马兜铃酸Ⅰ和马兜铃酸Ⅱ结构类似，仅在 C_8 位甲氧基的区别，但 CYP 活化的马兜铃酸Ⅰ（马兜铃酸内酰胺Ⅰ）与鸟嘌呤碱基的结合活性强于与腺嘌呤碱基的结合活性。而 CYP 活化的马兜铃酸Ⅱ（马兜铃酸内酰胺Ⅱ）与腺嘌呤碱基的结合活性强于与鸟嘌呤碱基的结合活性[34]。从实验现象推测，可能还有与 DNA 胞苷结合的附加物。

另有报道[38]，马兜铃酸可与磷脂酶 A_2（phospholipase A_2）结合，抑制其活性，调节花生四烯酸的生物合成，从而影响前列腺素的产生。

马兜铃酸这种毒性机制上的阐明，为我们评价含马兜铃酸类中药材的药用价值提供了重要的科学依据。

【生物活性】

1．免疫作用

马兜铃酸Ⅰ能提高细胞免疫和增强吞噬细胞吞噬功能[39,40]。

2．抗肿瘤作用

腹腔给予马兜铃酸Ⅰ，对大鼠腹水型癌、小鼠肉瘤－37 和－AK 的生长有抑制作用，对小鼠肉瘤 S－180、－45、－M－1 和大鼠癌 RS－1 无效。对 L1210 白血病细胞的抑制活性为 97%[19,39]；对人上皮癌 KB、小鼠淋巴细胞白血病 P_{388}、肺腺癌 A－549、结肠腺癌 HT－29 和人白血病 HL－60 分别为 4.0×10^{-4}、0.7×10^{-4}、5.0×10^{-4}、8.3×10^{-4} 和 3.4[9]。但也有报道马兜铃酸有促癌作用[41]。

3．对心血管系统的影响

按 10mg·kg^{-1}剂量给家猫静脉注射马兜铃酸Ⅰ，可使麻醉家猫血压升高，但心率无变化；在 40mg·kg^{-1}剂量则心脏停止跳动，最后死亡。对离体家兔耳和肾的血管有收缩作用，对家兔离体肠管和在位肠管均有兴奋作用[39]。抗凝血酶活性为 99%[19]。

4．抗生育作用

对家猫子宫有兴奋作用。按 25、50、100 mg 剂量给妊娠 14～16 天大鼠羊膜腔内注射马兜铃酸，50mg 剂量组有部分终止妊娠的作用，100 mg 剂量组有完全终止妊娠的作用。按每胎 1.5～18mg 剂量给妊娠 30～45 天犬注射马兜铃酸，也有终止妊娠的作用[39,40]。

5．降温作用

按 30～50mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉或腹腔注射马兜铃酸Ⅰ，可使直肠温度降低 2～2.5℃。此降温作用可维持 24h。

【化学结构谱学数据】

马兜铃酸Ⅰ：黄色结晶，mp 279℃（dec.）；IRν_{max}^{KBr}cm^{-1}：3000～2500，1685（C＝O），1595，1520，1470，1372（NO_2）720；UVλ_{max}^{MeOH}nm：388，316，250，222；EI－MS m/z：341 $[M]^+$，325，295，280，278；^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ：8.64（1H，d，J＝8.3Hz，H－5），8.58（1H，s，H－9），7.85（2H，t，H－6），7.81（1H，s，H－2），7.36（1H，d，J＝8.0Hz，H－7），6.48（2H，s，－O－CH_2－O－），4.05（3H，s，OMe）；^{13}C－NMR（DMSO－d_6）δ：156.4（C－1），108.9（C－2），145.6（C－3），129.9（C－4），118.8（C－4a），124.1（C－4b），131.6（C－5），119.5（C－6），118.4（C－7），146.0（C－8），116.8（C－8a），112.2（C－9），130.3（C－10），117.3（C－10a），102.9（－O－$\underline{C}H_2$－O－），167.5（COOH），56.2（OMe）[42,10]。^{13}C－NMR（20.1 MHz，DMSO－d_6）δ：124.5

(C-1), 112.2 (C-2), 146.0 (C-3), 146.2 (C-4), 116.9 (C-4a), 129.8 (C-4b), 118.4 (C-5), 131.5 (C-6), 108.7 (C-7), 156.3 (C-8), 118.8 (C-8a), 119.5 (C-9), 145.7 (C-10), 117.3 (C-10a), 103.0 ($-O-CH_2-O-$), 167.9 (COOH), 56.2 (OMe)[43]。^{13}C-NMR (20.1 MHz, py-d_5) δ: 126.6 (C-1), 113.0 (C-2), 146.4 (C-3), 147.2 (C-4), nr (C-4a), 130.9 (C-4b), 119.4 (C-5), 131.1 (C-6), 108.4 (C-7), 156.8 (C-8), 120.0 (C-8a), 120.3 (C-9), 146.3 (C-10), 118.4 (C-10a), 103.0 ($-O-CH_2-O-$), 169.9 (COOH), 56.9 (OMe)[43]。

【附记】

有关含马兜铃酸Ⅰ的生药及复方的临床应用已引起世界性关注[44]。

参 考 文 献

1. Palmeira Junior SF, Conserva LM, Correa MSS, *et al*. Constituents of *Aristolochia* species (Aristolochiaceae). *Biochem. System. Ecol.*, 2002, 30: 701~703
2. Hsu HY, Chen YP, Hong M. *The Chemical constituents of oriental herbs*. Taiwan: Oriental Healing Arts Institute, 1982, p 274~275
3. Hashimoto K, Higuchi M, Makino B, *et al*. Quantitative analysisof aristolochic acids, toxic compounds, contained in some medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.*, 1999, 64: 185~189
4. Lee TY, Wu ML, Deng JF, *et al*. High-performance liquid chromatographic determination for aristolochic acid in medicinal plant and slimming products. *J. Chromatogr*. B, 2001, 766: 169~174
5. Ong ES, Woo SO, Yong YL. Pressurized liquid extract of berberine and aristolochic acids in medicinal plants. *J. Chromatogr. A*, 2000, 313: 57~64
6. Ong ES, Woo SO. Determination of aristolochic acids in medicinal plants (Chinese) prepared medicine using capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*, 2001, 22: 2236~2241
7. Kupchan SM, Merianos JJ. The isolation and structural elucidation of novel derivatives of aristolochic acid from *Aristolochia indica*. *J. Org. Chem.*, 1968, 33 (10): 3735~3738
8. Chun TC, Mohamed SA, Sam SK, *et al*. Studies on aristolochia Ⅲ. Isolation and biological evaluation of constituents of *Aristolochia india* roots for fertility-regulating activity. *J Nat. Prod.*, 1984, 47 (2): 331~341
9. Wu TS, Ou LF, Teng CM. Aristolochic acids, aristololactam alkaloids and amides from *Aristolochia kankauensis*. *Phytochemistry*, 1994, 36 (4): 1063~1068
10. 王夕红，韩桂秋. 昆明马兜铃的化学成分. 云南植物研究，1993，15 (3)：306~308
11. 张树祥，奚忠人，山路诚一，等. 长茎金耳环脂溶性化学成分的研究. 中草药，2002，33 (4)：297~299
12. 吉林省中医中药研究所、长白山自然保护区管理局、东北师范大学生物系编著. 长白山植物药志，长春：吉林人民出版社，1982：261~263
13. 尚明英，李军，胡波，等. 中药关木通中总马兜铃酸的含量测定. 中草药，2000，31 (12)：899~900
14. 丁林生，何明三，楼风昌. 绵毛马兜铃化学成分研究Ⅱ. 中草药，1980，11 (11)：487
15. 杨秀伟，郝美荣，服部征雄主编. 中药成分代谢分析. 北京：中国医药科技出版社，2003
16. 徐丽珍，孙南君. 穆坪马兜铃化学成分的研究. 药学学报，1984，19 (1)：48~55
17. 丁林生，曾诠，楼风昌. 通城虎根有效成分的研究. 中草药，1981，12 (10)：4~6

18. 彭国平，楼凤昌，赵守训. 管花马兜铃化学成分的研究. 药学学报，1995，30（7）：521～525
19. Goun E，Cunningham G，Solodnikov S，*et al*. Antithrombin activity of some constituents from Origanum vulgare. *Fitoterapia*，2002，73：692～694
20. Ioset JR，Raoelison GE，Hostettmann K. Detection of aristolochic acid in Chinese phytomedi－cines and dietary supplements used as slimming regimens. *Food Chem. Toxicol.*，2003，41：29～36
21. Hattori M. Metabolism of drugs by human intestinal bacteria. *Methods in Kampo Pharmacology*. 1997，1：15～22
22. 苏涛，屈磊，张春丽，等. 马兜铃酸Ⅰ在大鼠体内的代谢特征研究. 中国中药杂志，2004，29（7）：676～680
23. Schulz M，Weist F，Gemahlich M. Dunnschichtchromato－graphischer Nachweis der Aristolochia－Saure in verschiedenen Korperflussigkeiten. *Arznein. －Forsch.*，1971，21：934～936
24. Krumbiegel G，*et al*. Studies on the metabolism of aristolochic acid Ⅰ and Ⅱ. *Xenobiotica*，1987，17（8）：981～991
25. Stiborova M，Frei E，Breuer A，*et al*. Aristolactam I a metabolite of aristolochic acid I upon activation forms an adduct found in DNA of patients with Chinese herbs nephropathy. *Exp. Toxicol. Pathol.*，1999，51（4－5）：421～427
26. 苏喜改，张兰桐，袁志芳，等. 关木通和龙胆泻肝丸中马兜铃酸A在大鼠体内的药动学比较. 医药导报，2005，24（2）：116～118
27. 田葆萍，张兰桐，袁志芳，等. 关木通药材中马兜铃酸A的药动学研究. 中国现代应用药学杂志，2005，22（2）：137～140
28. Mengs U，Stotzem CD. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxi－city testing in routing toxicity. *Archives of Toxicology*，1993，67：307～311
29. Mengs U，Stotzem CD. Toxicity of aristolochic acid－a subacute study in male rats. Medical Science Research，1992，20：223～224
30. 崔太根，王海燕，尚明英，等. 药典剂量的关木通对大鼠肾功能及间质结构影响的研究. 中华肾脏病杂志，2000，16（2）：106～109
31. 张卫华. 三种木通利尿作用及毒性的比较研究. 中国药学杂志，1989，594～596
32. 叶志斌，许静，梅小斌，等. 长期小剂量应用关木通对部分肾切除大鼠肾脏的影响. 中国中西医结合杂志，2002，22（6）：447～449
33. Arlt VM，Stiborova M，Schmeiser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies：a review. *Mutagenesis*，2002，17（4）：265～277
34. Arlt VM，Wiessler M，Schmeiser HH. Using polymerase arrest to detect DNA binding speci－ficity of aristolochic acid in the mouse H－ras gene. *Carcinogenesis*，2000，21（2）：235～242
35. Arlt VM，Schmeiser HH，Pfeifer GP. Sequence－specific detection of aristolochic acid－DNA adducts in the human p53 gene by terminal transferase－dependent PCR. *Carcinogenesis*，2001，22（1）：133～140
36. Stiborova M，Frei E，Sopko B，*et al*. Human cytosolic enzymes involved in the metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid：evidence for reductive activation by human NAD（P）H：quinone oxidoreductase. *Carcinogenesis*，2003，24（10）：1695～1703
37. Stiborova M，Frei E，Wiessler M，*et al*. Human enzymes involved in the metabolic activation of carcinogenic aristolochic acids：evidence for reductive activation by cytochromes P_{450} 1A1 and 1A2. *Chem. Res. Toxicol.*，2001，14：1128～1137
38. Chandra V，Jasti J，Kaur P，*et al*. Structural basis of phospholipase A_2 inhibition for the synthesis of

prostaglandins by the plant alkaloid aristolochic acid from a 1.7Å crystal structure. *Biochemistry*, 2002, 41: 10914 ~ 10919

39. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册（第一版）. 北京：人民卫生出版社，1986：78 ~ 79
40. 王本祥. 现代中药药理学. 天津：天津科学技术出版社，1997：1002 ~ 1004
41. 邢邦华. 马兜铃酸促癌实验研究. 广西医学，1982，(3)：118 ~ 121
42. 陈德昌. 中药化学对照品工作手册（第一版），北京：中国医药科技出版社，2000：50 ~ 51
43. Priestap HA. ^{13}C NMR Spectroscopy of aristolochic acids and aristololactams. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1989, 27: 460 ~ 469
44. 张子伯，蒋文跃，蔡少青. 马兜铃酸所致中草药肾病的医学和药学进展及其引发的思索. 中草药，2003，34（2）：185 ~ 188

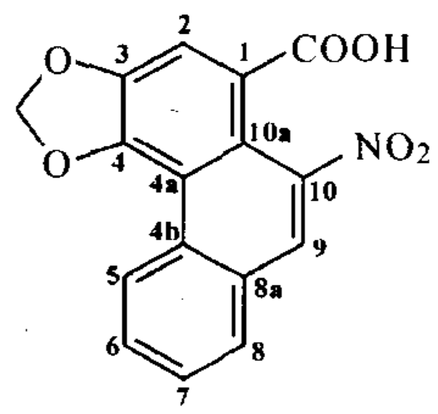
马兜铃酸 Ⅱ

【化学名】3，4 - Methylenedioxy - 10 - nitro - 1 - phenanthrenecarboxylic acid

【英文名】Aristolochic acid Ⅱ

【异名】Aristolochic acid，6 - Nitrophenanthro［3，4 - d］ - 1，3 - dioxole - 5 - carboxylic acid，Cepharanone A，马兜铃酸

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{16}H_9NO_6$，311

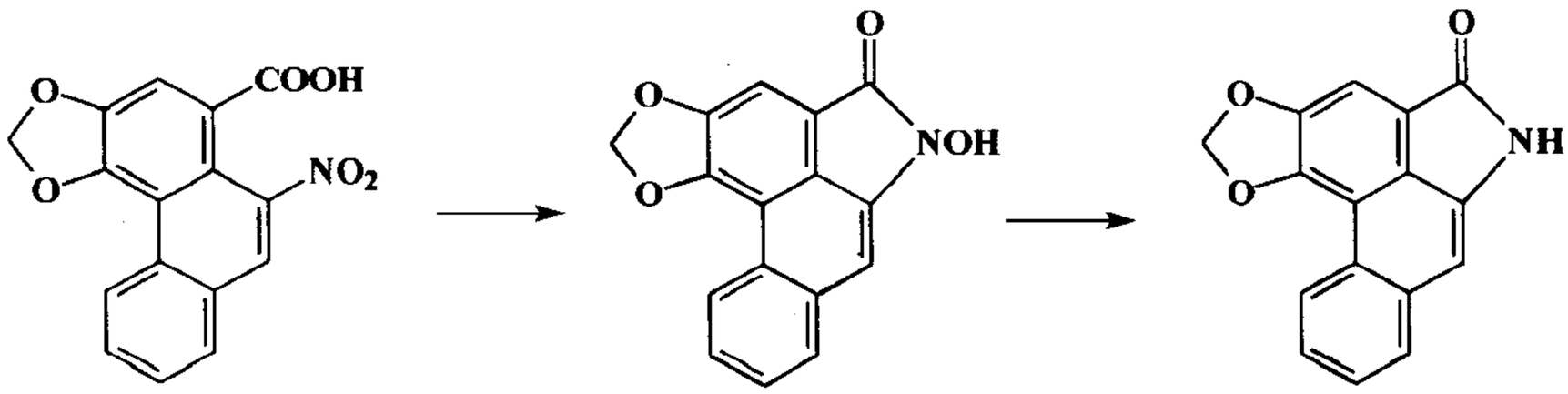
【来 源】

1. 北马兜铃 *Aristolochia contorta* Bunge 的种子[1]
2. 马兜铃 *A. debilis* Sieb. et Zucc. 的种子和根[2]
3. 防己马兜铃 *A. fangchi* Y. C. Wu ex L. D. Chow et S. M. Hwang 的根[2-5]
4. 关奥马兜铃 *A. kankauensis* Sasaki 的茎和根[6]
5. 木通马兜铃 *A. manshuriensis* Kom. 的藤茎[2,7]
6. 管花马兜铃 *A. tubiflora* Dunn.（去叶）的茎和根[8]
7. 牛至 *Origanum vulgare* L. 的叶[9]

【ADME/Tox.】

1. 肠内菌转化[10]

人肠内菌可转化马兜铃酸Ⅱ为马兜铃内酰胺（aristololactam = aristololactam Ⅱ）。后者有很强的毒性，可引起肝癌和肾病。其转化机制如图 5 - 35 所示。



Aristolochic acid　　Aristololactam

图 5－35　马兜铃酸由人肠内菌转化为马兜铃内酰胺的可能机制

2．吸收[11]

按 50mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃马兜铃酸Ⅱ后 5min 到 8h 内，在血液中未能明显检测出原形药物。

3．分布[11]

按 10mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射马兜铃酸Ⅱ，给药后 15min 摘取各组织，马兜铃酸Ⅱ以肾和脾分布量较大，心、脑和肝次之，肺和肌肉等组织最低。这些结果证明马兜铃酸Ⅱ可透过血脑屏障进入脑内。

4．排泄[11]

可能以葡萄糖醛酸苷共价结合物和/或硫酸酯共价结合物形式从肾脏排泄。

5．药代动力学[12]

按 10mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射马兜铃酸 II，血药浓度－时间曲线呈现先迅速下降后缓慢下降的趋势，符合双指数衰减曲线。$t_{1/2\alpha}$ = 4min，$t_{1/2\beta}$ = 34min，K_{12} = 0.07min^{-1}，K_{21} = 0.05min^{-1}，V_d = 202mL·kg^{-1}，CL_r = 4mL·min^{-1}·kg^{-1}。这些结果说明马兜铃酸自中央室向周边室分布非常迅速，排泄和/或代谢较快，但在体内分布不广。

参见“马兜铃酸Ⅰ”项。

6．毒性和/或不良反应

详见“马兜铃酸Ⅰ”项。

【生物活性】

1．抗肿瘤作用

对 L1210 白血病细胞的抑制活性为 99%[9]；对人上皮癌 KB、小鼠淋巴细胞白血病 P_{388}、肺腺癌 A－549、结肠腺癌 HT－29 和人白血病 HL－60 分别为 > 50、10.9、 > 50、8.4 和 > 50[6]。

2．对血液系统的影响

抗凝血酶活性为 99%[9]。

【分析分析】

紫外分光光度法[12]

仪器：紫外分光光度仪。

测定条件：波长为 318nm。

样品处理：取组织匀浆液（1:4）或血浆 1mL，加 5%三氯醋酸沉淀去除蛋白质，用氯仿（6mL）提取 3～4 次，合并氯仿提取液并蒸发至干，再加 0.5mL 氯仿溶解、离心，取上清 100μL 进行薄层色谱层析，收集黄色斑带，定量加入 0.1moL/L 的碳酸钠－碳酸氢钠缓冲液 3mL、摇匀，取上清，在 318nm 波长下测定光密度。根据工作曲线计算马兜铃酸Ⅱ含量。马兜铃酸Ⅱ的组织或血浆中的回收率为 70%～105%。

其他分析方法见“马兜铃酸Ⅰ”项。

【化学结构谱学数据】

马兜铃酸Ⅱ：黄色粒晶，mp 267～271℃；IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3100～2500（COOH），1688（arom.－COOH），1592（arom.），1520，1350（NO_2），942（－O－CH_2－O－），1450，1410，1236，1201，1141，1124，1069，1044，941，879，858，842，788，765，754，698。^{1}H－NMR（500 MHz，DMSO－d_6）δ：13.30（1H，s，COOH），7.76（1H，s，H－2），6.46（2H，s，－O－CH_2－O－），9.54（1H，d，J = 8.0 Hz，H－5），7.87（1H，t，J = 8.0 Hz，H－6），7.77（1H，t，J = 8.0 Hz，H－7），8.21（1H，d，J = 8.0 Hz，H－8），8.55（1H，s，H－9）[8]。^{13}C－NMR（20.1 MHz，DMSO－d_6）δ：124.6（C－1），112.0（C－2），146.1（C－3），146.3（C－4），116.8（C－4a），nr（C－4b），126.6（C－5），130.5（C－6），128.8（C－7），130.5（C－8），128.9（C－8a），126.0（C－9），146.0（C－10），117.4（C－10a），103.2（－O－$\underline{C}H_2$－O－），168.0（COOH）[13]。

参 考 文 献

1. Lee TY，Wu ML，Deng JF，*et al*. High－performance liquid chromatographic determination for aristolochic acid in medicinal plant and slimming products. *J. Chromatogr. B*，2001，766：169～174
2. Hashimoto K，Higuchi M，Makino B，*et al*. Quantitative analysisof aristolochic acids，toxic compounds，contained in some medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.*，1999，64：185～189
3. Lee TY，Wu ML，Deng JF，*et al*. High－performance liquid chromatographic determination for aristolochic acid in medicinal plant and slimming products. *J. Chromatogr. B*，2001，766：169～174
4. Ong ES，Woo SO，Yong YL. Pressurized liquid extract of berberine and aristolochic acids in medicinal plants. *J. Chromatogr. A*，2000，313：57～64
5. Ong ES，Woo SO. Determination of aristolochic acids in medicinal plants（Chinese）prepared medicine using capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*，2001，22：2236～2241
6. Wu TS，Ou LF，Teng CM. Aristolochic acids，aristololactam alkaloids and amides from *Aristolochia kankauensis*. *Phytochemistry*，1994，36（4）：1063～1068
7. 吉林省中医中药研究所、长白山自然保护区管理局、东北师范大学生物系编著. 长白山植物药志，长春：吉林人民出版社，1982：261～263
8. 彭国平，楼凤昌，赵守训. 管花马兜铃化学成分的研究. 药学学报，1995，30（7）：521～525
9. Goun E，Cunningham G，Solodnikov S，*et al*. Antithrombin activity of some constituents from Origanum vulgare. *Fitoterapia*，2002，73：692～694
10. Hattori M. Metabolism of drugs by human intestinal bacteria. *Methods in Kampo Pharmacology*，1997，1：15～22
11. 韩国柱. 中草药药代动力学. 北京：中国医药科技出版社，1999：413
12. 相正心，何兴全，周桂芬，等. 马兜铃酸含量的紫外分光光度测定及药代动力学研究. 药学学报，

1984，19（3）：224～227

13. Priestap HA. ^{13}C NMR Spectroscopy of aristolochic acids and aristololactams. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1989, 27: 460～469

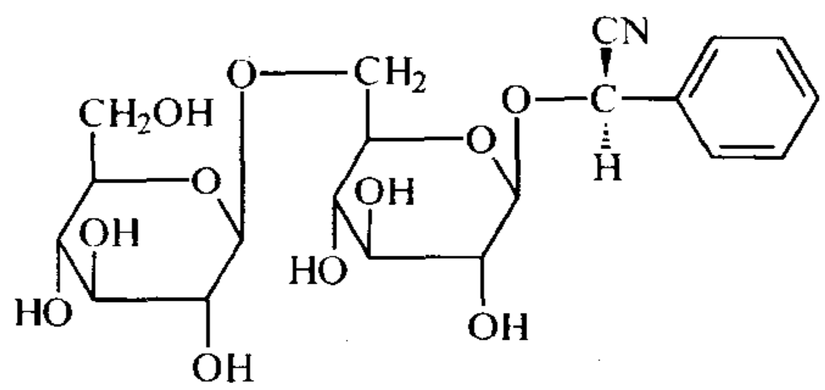
苦杏仁苷

【化学名】α－［（6－*O*－β－D－Glucopyranosyl－β－D－glucopyranosyl）oxy］－benzeneacetonitrile，（*R*）－

【英文名】Amygdalin

【异名】扁桃甙，Mandelonitrile－β－gentiobioside，Amygdaloside，Laetrile，VB－17

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{20}H_{27}NO_{11}$，457

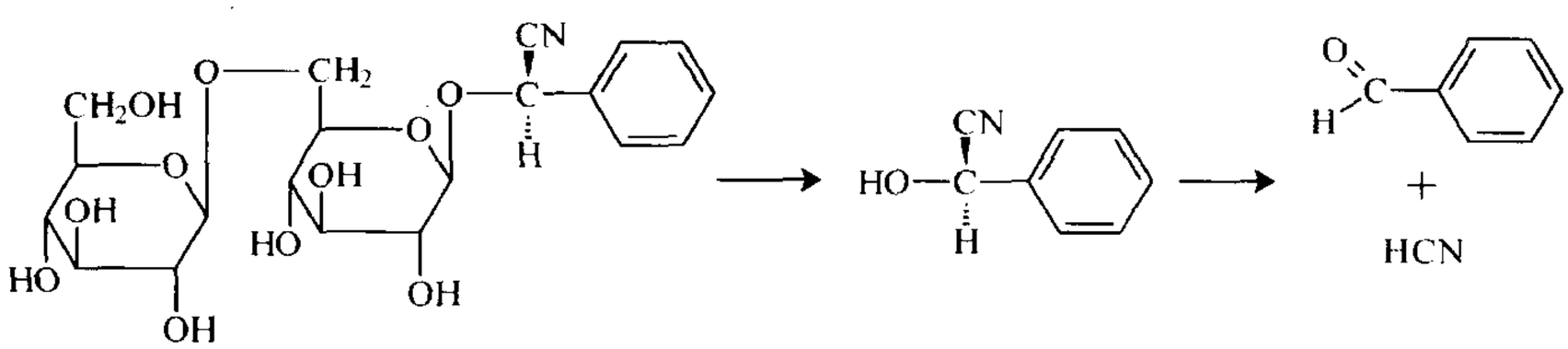
【来源】

1. 英国山楂 *Crataegus oxyacantha* Linn. 的树枝[1]
2. 枇杷 *Eriobotrya japonica*（Thunb.）Lindl. 的种子[1]和干燥叶[2]
3. 印度山荆子 *Malus indian* Summer 的果实[3]
4. 鸡蛋果 *Passiflora edulis* Sims 的果实[4]
5. 黄萼鸡蛋果 *P. edulis* f. *flavicarpa* 的果实[4]
6. 巴旦杏 *Prunus amygdalus* Batsch. 的种子[5]
7. 杏 *P. armeniaca* L. 的种子[6-9]
8. 山桃 *P. daridiana*（Carr.）Franch[7,10]
9. 梅 *P. mume*（Sieb.）Sieb. et Zucc. 的种子仁[1]
10. 桃 *P. persica*（L.）Batsch. 的种子[7,10]
11. 李 *P. salicina* Lindl. 的种子[1]
12. 刺李 *P. spinosa* L. 的种子[1]
13. 天山花楸 *Sorbus tianschanica* Rupr. 的树枝[1]

【ADME/Tox.】

1. 肠内菌转化[11]

苦杏仁苷是苯乙醇腈（mandelonitrile）的β－龙胆二糖苷，把苦杏仁苷与从小鼠肠内菌丛分离得到的菌株共孵培养，肠杆菌和肠球菌能将苦杏仁苷水解为苯乙醇腈，然后再将后者分解为游离的氢氰酸。苦杏仁苷的肠内细菌转化机制如图 5－36 所示。



Amygdalin **Mandelonitrile**

图 5-36 苦杏仁苷的人肠内细菌转化机制

2. 吸收

在大鼠空肠和回肠翻转实验中，证明苦杏仁苷可能通过上皮钠依赖的单糖载体（SGLT1）穿过肠道黏膜而被吸收[12]。给犬灌胃苦杏仁苷极难被吸收，而其代谢产物 *d*-扁桃腈-β-D-葡糖糖苷（野樱苷，prunasin）的生物利用度为 50%[13]。在大鼠空肠，苦杏仁苷的代谢产物野樱苷通过 SGLT1 而被吸收，没有发生代谢反应[14]。将胃和肠内容物与苦杏仁苷一起温孵，在普通大鼠和无菌大鼠胃内容物中原形药物回收率分别为 80%和 100%，代谢产物苯甲醛分别为 6%和 0%；肠内容物中原形药物回收率分别为 62%和 100%，代谢产物苯甲醛分别为 10%和 0%。按 600mg·kg^{-1}剂量给普通大鼠和无菌大鼠灌胃苦杏仁苷，普通大鼠组血中氢氰酸浓度为（3.59±0.66）μg·mL^{-1}，中毒发生率为 48%；无菌大鼠组血中氢氰酸浓度为（0.27±0.08）μg·mL^{-1}，中毒发生率为 0%[15]。给人肌内注射苦杏仁苷，血药峰浓度为 180μg·mL^{-1}[16]。

3. 分布

本品静脉注射在体内分布快、广泛[16,17]。

4. 体内代谢

将苦杏仁苷口服给予动物有很强的毒性。但给大鼠腹腔注射或予先给予抗生素抑制肠内菌后再经口给予苦杏仁苷则无毒性[11]。由此推断口服苦杏仁苷呈现的毒性与动物肠内菌丛有关，有毒物质为苦杏仁苷的肠内菌代谢产物氢氰酸。同时也证明腹腔注射不会产生有毒物质氢氰酸。苦杏仁苷是否也存在“肠肝循环”，有待进一步研究。如果存在“肠肝循环”，静脉注射是危险的，大剂量腹腔给药也存在一定的危险性。在肠内苦杏仁苷可被水解为野樱苷。按 500mg·kg^{-1}剂量将苦杏仁苷给予正常小鼠或灌胃给予经抗生素抑制肠道菌群的小鼠，皆未出现氢氰酸中毒，存活率皆为 100%，但灌胃给予正常小鼠后 48h 的死亡率为 80%[18]。

5. 排泄

按 50mg 剂量给普通大鼠和无菌大鼠灌胃苦杏仁苷，48h 内尿中累计排泄原形药物分别为（29.2±8.9）mg 和（38.8±7.4）mg；粪便中累计排泄原形药物分别为 0 mg 和（2.6±1.0）mg[15]。按 500mg·kg^{-1}剂量给家兔静脉注射苦杏仁苷，48h 内尿中累计排泄原形药物为给予剂量的 62%±18%。苦杏仁苷在人体内主要以原形从肾脏经尿液排泄[16,17]。

6. 药代动力学

人静脉注射苦杏仁苷，血药浓度-时间曲线符合二室模型，$t_{1/2\alpha}$ = 6.2min，$t_{1/2\beta}$ =

126.3min，$CL = 99.3mL \cdot min^{-1}$[16]。给家兔静脉注射苦杏仁苷，血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数为 $t_{1/2\alpha} = 3.5min$，$t_{1/2\beta} = 43min$，$V_1 = 131mL \cdot kg^{-1}$，$V_2 = 115mL \cdot kg^{-1}$，$V_d = 246mL \cdot kg^{-1}$，$CL = 3.98mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$[17]。$t_{1/2}$和 $t_{1/2\beta}$提示苦杏仁苷在兔体内分布快，消除亦快。给犬灌胃苦杏仁苷的代谢产物野樱苷，分布体积和清除率比苦杏仁苷大[13]。

7．毒性和/或不良反应

大鼠腹腔注射苦杏仁苷的 LD_{50}大于 $500mg \cdot kg^{-1}$，炮制可减弱其毒性[19]。

【生物活性】

1．抗肿瘤作用

有抗肿瘤作用[20]，并有免疫增强作用[21,22]。

2．抗胃溃疡作用

有抗胃溃疡作用，能抑制小鼠束缚—冷冻应激性胃溃疡，促进大鼠醋酸烧灼溃疡愈合，减少幽门结扎所致胃溃疡的溃疡面积，降低胃蛋白酶活性[23]。

3．其他作用

有镇痛活性，并不产生依赖性[24]。对环氧化物酶无抑制活性[3]。

【分析方法】

已发展了反相高效液相色谱法分析血浆和尿液中苦杏仁苷及其代谢产物野樱苷的测定方法，检测波长为 215 nm[25]。

【化学结构谱学数据】

苦杏仁苷：斜方柱状结晶（H_2O），三水合物 mp 200℃，无水物 mp220℃；$[\alpha]_D$ －42°；$IR\nu_{max}^{KBr}$ cm^{-1}：3330（OH），2860，1640，1590，1490，1450，1270，1160，1060，690；$UV\lambda_{max}^{MeOH}$nm（ε）：268（179），262（255），257（256），251（198），208（7210）。^1H－NMR（300 MHz，$D_2O - CD_3COCD_3$）δ：3.23～4.25（12H，sugar－H），4.53（1H，d，J = 7.7 Hz，H－1′），4.60（1H，H－1″），5.91（1H，s，H－7），7.51（3H，m，H－3，H－4，H－5），7.60（2H，d，J = 5.7 Hz，H－2，H－6）；^{13}C－NMR（75 MHz，$D_2O - CD_3COCD_3$）δ：61.6（C－6″），69.1（C－6′），69.3（C－7），70.1（C－4′），70.5（C－4″），73.7（C－2′），74.1（C－2″），76.4（C－3′，C－5′），76.7（C－3″，C－5″），102.5（C－1′），103.7（C－1″），119.4（C－8），128.2（C－2，C－6），130.0（C－3，C－5），130.9（C－4），133.6（C－1）[26]。

【附记】

曾试用于治疗肿瘤[1]。

参　考　文　献

1．国家医药管理局中草药情报中心站编．植物药有效成分手册．北京：人民卫生出版社，1986：49～50

2．庄永峰．高效液相色谱法测定枇杷叶中苦杏仁苷含量．海峡药学，2002，14（5）：64～65

3．Seeram NP，Cichewicz RH，Chandra A，*et al*．Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from crabapple fruits．*J．Agric．Food Chem*．，2003，51（7）：1948～1951

4．Chassagne D，Crouzet JC，Bayonove CL，*et al*．Identification and quantification of passion fruit cyanogenic glyco-

sides. *J. Agric. Food Chem.*, 1996, 44 (12): 3817 ~ 3820

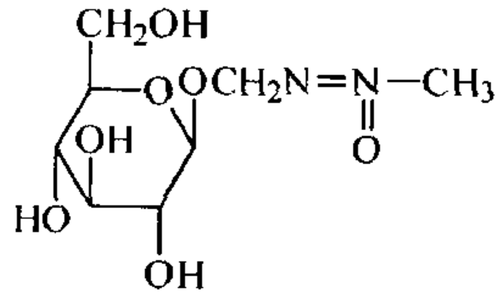
5. Berenguer – Navarro V, Giner – Galvan RM, Grane – Teruel N, *et al*. Chromatographic determination of cyanoglycosides prunasin and amygdalin in plant extracts using a porous graphitic carbon column. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50 (24): 6960 ~ 6963
6. 高尔谦，魏秀云，程叔华，等. 苦杏仁品种优选初报. 中草药，1998，29 (7)：479 ~ 480
7. 袁丹，胡爽，毕开顺，等. 桃仁药材质量评价法的研究. 中国药学杂志，2003，38 (1)：53 ~ 56
8. Femenia A, Rossello C, Mulet A, *et al*. Chemical composition of bitter and sweet apricot kernels. *J. Agric. Food Chem.*, 1995, 43: 356 ~ 361
9. Tuncel G, Nout MJR, Brimer L. Degradation of cyanogenic glycosides of bitter apricot seeds (*Prunus armeniaca*) by endogenous and added enzymes as affected by heat treatments and particle size. *Food Chemistry*, 1998, 63 (1): 65 ~ 69
10. 王友兰，李红兵，华玉琴. HPLC 法测定桃仁中苦杏仁苷的含量. 中国药师，2002，5 (9)：550 ~ 556
11. 杨秀伟，郝美荣，服部征雄，编著. 中药成分代谢分析. 北京：中国医药科技出版社，2003：691 ~ 692
12. Wagner B, Galey WR. Kinetic analysis of hexose transport to determine the mechanism of amygdalin and prunasin absorption in the intestine. *J. Appl. Toxicol.*, 2003, 23 (5): 371 ~ 375
13. Rauws AG, Olling M, Timmerman A. The pharmacokinetics of prunasin, a metabolite of amygdalin. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1982, 19 (8): 851 ~ 856
14. Strugala GJ, Stahl R, Elsenhans B, *et al*. Small – intestinal transfer mechanism of prunasin, the primary metabolite of the cyanogenic glycoside amygdalin. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1995, 14 (11): 895 ~ 901
15. Carter JH, McLafferty MA, Goldman P. Role of the gastrointestinal microflora in amygdalin (laetrile): induced cyanide toxicity. *Biochem. Pharmacol.*, 1980, 29 (3): 301 ~ 304
16. 王本祥主编. 现代中药药理学. 天津：天津科技出版社，1997：4005 ~ 1007
17. 张国明，金宝琴等. 苦杏仁甙在兔体内的药物动力学. 中国药理学报，1986，7 (5)：460 ~ 462
18. 李熙民，陆婉琴，秦芝玲等. 苦杏仁甙药物动力学及其毒理初步研究. 新药与临床，1986，5 (3)：141 ~ 143
19. 梁爱华，聂淑琴，薛宝云，等. 炮制对苦杏仁特殊毒性及药效的影响. 中国中药杂志，1993，18 (8)：474 ~ 478
20. Syrigos KN, Gail RB, Epenetos AA. *In vitro* cytotoxicity following specific activaton of amaygdalin by β – glucosidase conjugated to a bladder cancer – associated monoclonal antibody. *Int J Cancer*, 1998, 78: 712 ~ 719
21. 金泰日，车文一，张良和，等. 长白山地区苦杏仁中抗癌有效成分的提取及其对小鼠肝脏微粒体细胞色素 P_{450}含量的影响. 延边医学院学报，1986，9 (2)：72 ~ 91
22. 赵素莲，戴兆雄，李春华. 苦杏仁苷对小鼠免疫功能的影响. 山西医学院学报，1993，24 (1)：142 ~ 161
23. 蔡莹，李运曼，钟流. 苦杏仁苷对实验性胃溃疡的作用. 中国药科大学学报，2003，34 (3)：254 ~ 256
24. 朱有平，苏中武，李承祜. 苦杏仁苷的镇痛作用和无身体依赖性. 中国中药杂志，1994，19 (2)：105 ~ 107
25. Rauws AG, Gramberg LG, Olling M. Determination of amygdalin and its major metabolite prunasin in plasma and urine by high pressure liquid chromatography. Pharm. Weekbl. Sci., 1982, 17; 4 (6): 172 ~ 175
26. Lu YR, Foo LY. Constituents of some chemical components of apple seed. *Food Chemistry*, 1998, 61 (1 – 2): 29 ~ 33

苏　铁　苷

【化学名】（Methyl – ONN – azoxy） methyl – β – D – glucopyranoside

【英文名】Cycasin

【结构式】



【分子式及分子量】$C_8H_{16}N_2O_7$，252

【来源】

1．卷圈苏铁 *Cycas circinalis* L．的种子[1]

2．苏铁 *C．revolute* Thunb．的叶[1]、球果[2]和种子[3]

【ADME/Tox.】

1．肠内菌转化[4]

苏铁苷是假氰苷（pseudocyanogenic glycoside）类化合物，把苏铁苷与肠内菌丛共孵培养，经肠内细菌的 β – 葡萄糖苷酶水解作用产生苷元——甲基氧偶氮基甲醇(methylazoxy – methanol)。该化合物极不稳定，在生物体组织中分解为重氮甲烷（diazomethane）。

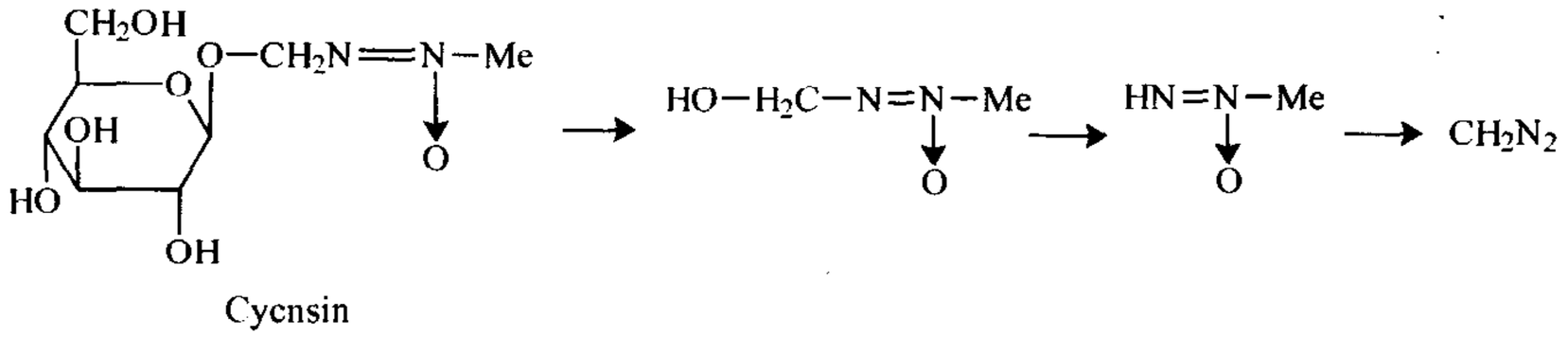


图 5 – 37　苏铁苷的肠内细菌转化机制

2．毒性和/或不良反应

本品也有致癌作用。口服时，由于在体内分解成苏铁苷元而产生致癌作用，注射则无该作用[1,5,6]

给小鼠灌胃本品的 LD_{50}为 1.67mg·kg^{-1}，给豚鼠灌胃本品的致死量为 1000mg·kg^{-1}[1]。

【生物活性】

给艾氏腹水癌小鼠皮下注射，有抑制肿瘤生长的作用，与丝裂霉素 C、氧氮芥相似[1,5,6]。

【化学结构谱学数据】

苏铁苷：针状结晶（水 – 丙酮 – 乙醚），mp 154℃（dec）；$[\alpha]_D$ – 44°（*c* 0.62）；UVλ_{max} (0.4M H_2SO_4)：217nm[7]。

参 考 文 献

1. 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京：人民卫生出版社，1983：286
2. Kobayashi A，Murozono T. Large – scale preparation of cycasin. *Kagoshima Daigaku. Nogakubu. Gakujutsu. Hokoku*，1971，21（3）：129～134
3. Nishida K，Kabayashi A，Nagahama T. Cycasin，a toxic glycoside of *cycas revoluta*. I. Isolation and structure of cycasin *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*，1955，19：77～84
4. 杨秀伟，服部征雄，难波恒雄. 天然化合物结构的肠内细菌修饰. Ⅱ. 长白山中医药研究与开发，1996，5（4）：50～55
5. Arikawa T. Antitumor activity of cycasin，a toxic glycoside of *Cycas revolution* on Ehrlich ascites carcinoma and uterine cancer. *Igaku Kenkyu*，1961，31：833～877
6. Gusek W，Mestwerdt W. Cycasin – induced renal tumors in the Wistar rat with special consideration of the adenoma. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.*，1969，139（2）：199～218
7. Martha Windholz. Ed. *The Merck Index*，10ed.，New York：Merck & CO. Inc.，1983：386

第十四节 其他生物碱

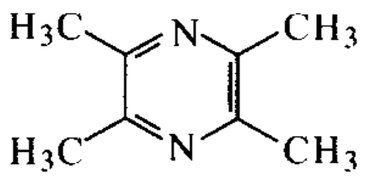
川 芎 嗪

【化学名】Tetramethyl – pyrazine

【英文名】Chuanxiongzine

【异名】四甲基吡嗪，Tetramethylpyrazine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_8H_{12}N_2$，136

【来源】

1. 莪术（郁金）*Curcuma aromatica* Salisb. 的根茎[1]
2. 痛风麻疯树 *Jatropha podagrica* Hook. 的茎[2]
3. 川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的根茎

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给家兔腹腔注射川芎嗪，川芎嗪及其代谢产物 2 – 羟甲基 – 3，5，6 – 三甲基吡嗪和 3，5，6 – 三甲基吡嗪 – 2 – 甲酸在血中的浓度峰值分别出现在给药后 0.5h、0.75h 和 1.5h，其浓度分别为 33.5、39.6$\mu g \cdot mL^{-1}$和 90.1$\mu g \cdot mL^{-1}$[3]。

2. 分布

给小鼠经尾静脉注射^3H – 川芎嗪，主要分布在肝、胆汁、小肠、大脑、肾脏等器官，

以肝脏组织放射性最强[4]。

按 30mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射盐酸川芎嗪，肝脏分布最高，其次依次为心脏、脾、脑、睾丸、肺、肾、肌肉、血浆。肝脏中药物浓度－时间曲线下面积是 247.9 mg·h^{-1}·L^{-1}，是血浆的 3.15 倍。脑组织中药物浓度－时间曲线下面积较大，提示川芎嗪能通过血脑屏障进入中枢神经系统[5]。而消除速度则依次为脾、血浆、肌肉、肺、脑、肾、肝、睾丸及心脏。因此，川芎嗪主要分布在血流丰富的大循环和组织，肾脏排泄少，肝脏为主要消除器官。以此判断，肝脏损伤可能对川芎嗪体内药代动力学影响很大。通过研究发现肝脏损伤后，川芎嗪的 $t_{1/2\beta}$延长，K_{el}（肾排泄速率常数）变小，CL_p 下降，血药浓度明显上升[6]。

3．代谢

给家兔腹腔注射磷酸川芎嗪，从血清中检出代谢产物 2－羟甲基－3，5，6－三甲基吡嗪和 3，5，6－三甲基吡嗪－2－甲酸[7]。根据代谢产物的结构，推测川芎嗪在体内生物转化的主要途径是氧化反应。川芎嗪分子结构中的一个甲基首先被氧化成 2－羟甲基－3，5，6－三甲基吡嗪，后者的 2－羟甲基继续被氧化生成 3，5，6－三甲基吡嗪－2－甲酸。灌胃给予大鼠川芎嗪可在尿液中检出三个代谢产物和原形化合物[8]。因此，川芎嗪在体内的生物代谢部位主要发生在与吡嗪环相联的四个甲基上，且以 2－羟甲基－3，5，6－三甲基吡嗪代谢产物为主。如图 5－38 和 5－39 所示。

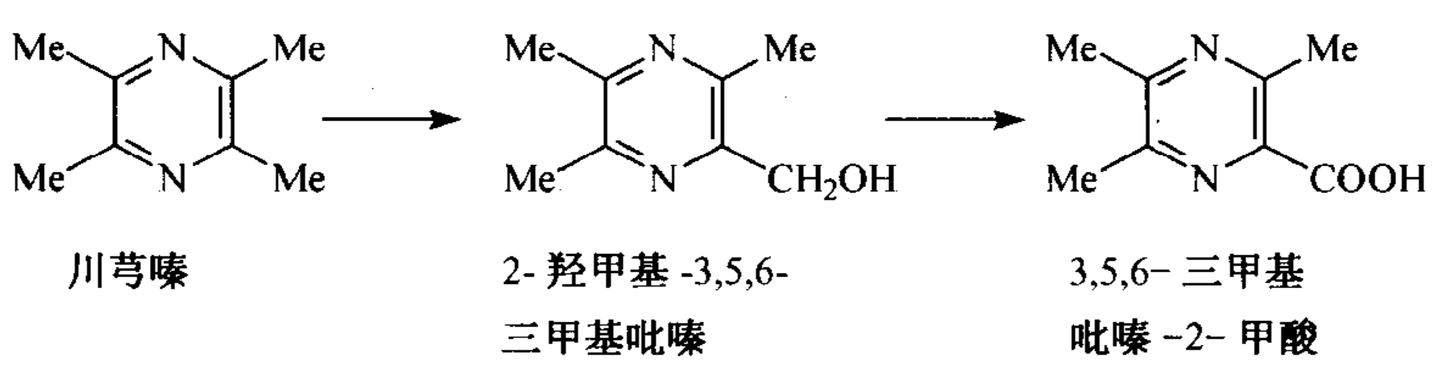


图 5－38 川芎嗪在家兔体内的生物转化

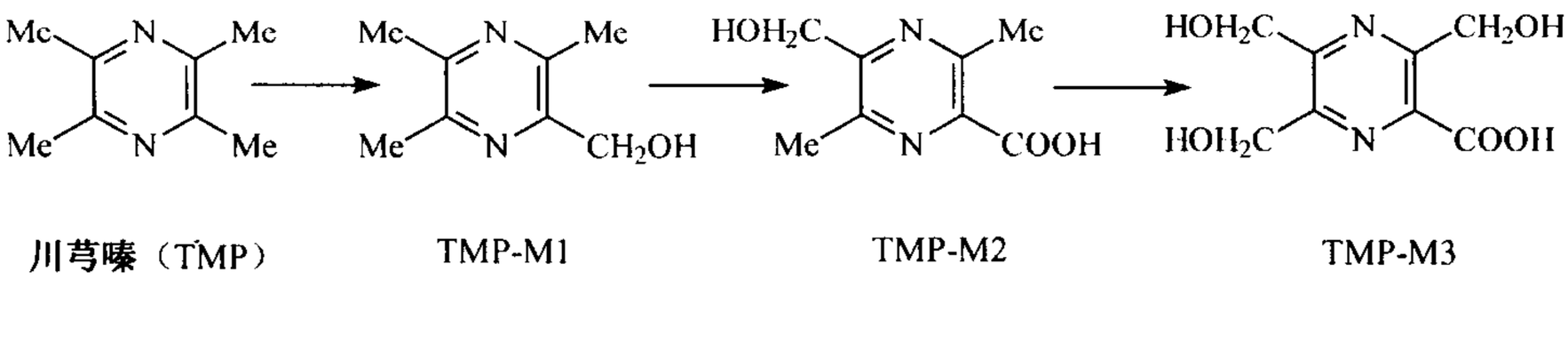


图 5－39 川芎嗪在大鼠体内的生物转化

分别按 50、100、300mg·kg^{-1}剂量给雄性大鼠灌胃磷酸川芎嗪，对肝脏微粒体细胞色素 P_{450}药物代谢酶活性皆无影响，但用苯巴比妥诱导肝脏微粒体细胞色素 P_{450}b 后再灌胃磷酸川芎嗪，其血药浓度显著低于非诱导组，提示川芎嗪的体内代谢与细胞色素 P_{450}b 有关[9]。

按 30mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射盐酸川芎嗪，各组织川芎嗪消除速度依次为脾、血浆、肌肉、肺、脑、肾、睾丸和心脏。心脏消除最慢，滞留时间 *MRT* 为 4.27h[5]。给小鼠

经尾静脉注射^{3}H－川芎嗪，经胆汁排泄进入消化道的放射性可被小肠重吸收，提示川芎嗪代谢肠肝循环的存在[4]。

4. 排泄

给小鼠经尾静脉注射^{3}H－川芎嗪，放射性物质最终主要经肾脏从尿液排泄[4]。按30mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射盐酸川芎嗪，给药后24h，尿中原形药物排泄只占给予剂量的2.76%，粪便中没有检出[5]，结合肝脏代谢研究结果，提示川芎嗪主要在肝脏进行代谢消除[10]。用氘代川芎嗪为试踪剂，结合稳定同位素和GS/MS分析的离子族技术发现了灌胃给药后的大鼠24h尿中存在川芎嗪的3种代谢产物[6]。

志愿受试者口服磷酸川芎嗪，尿中排泄的主要代谢产物为3，5，6－三甲基吡嗪甲酸。其他的三个代谢产物可能为3，5，6－三甲基吡嗪甲醛、3，5，6－三甲基吡嗪甲酸甲酯和2－甲基－3，5，6－三羟甲基吡嗪[11]。

5. 药代动力学

按30mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射川芎嗪，血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}=0.1441$h，$t_{1/2\beta}=1.6953$h，$K_{21}=2.2850$h^{-1}，$K_{10}=0.8605$h^{-1}，$K_{12}=2.0723$h^{-1}，$AUC=83.3660$ mg·h^{-1}·L^{-1}，$CL=0.3597$ L·kg^{-1}·h^{-1}，$V_1=0.4182$ L·kg^{-1}，$V_{dss}=0.7975$ L·kg^{-1}。中央室表观分布容积V_1占总表观分布容V_{dss}的52.44%，提示川芎嗪主要分布在大循环和血流丰富的脏器。

分别给正常大鼠和血瘀大鼠灌胃川芎嗪，川芎嗪的药代动力学行为有一定的差异[12]。正常大鼠的血药浓度－时间曲线符合二室模型，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}=0.2085$h，$t_{1/2\beta}=2.7332$h，$K_{21}=0.8400$ h^{-1}，$K_{10}=1.0790$h^{-1}，$K_{12}=1.9070$h^{-1}，$V_c/F=0.4586$ L·kg^{-1}，$AUC=4.0970\mu$g·h^{-1}·L^{-1}。血瘀大鼠的血药浓度－时间曲线符合一室模型，主要药代动力学参数为：$K=0.951$h^{-1}，$t_{1/2}=3.3625$h，$V_c/F=0.2319$ L·kg^{-1}，$AUC=18.7436\mu$g·h^{-1}·L^{-1}。由此可见：川芎嗪在血瘀大鼠的消除速率明显降低，生物利用度明显增高。

分别给正常大鼠和四氯化碳肝损伤大鼠静脉注射川芎嗪，血药浓度－时间曲线皆符合二室模型[14]，正常大鼠的主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}=0.51$h，$t_{1/2\beta}=2.53$h，$V_1=0.66$ L·kg^{-1}，$V_2=0.97$ L·kg^{-1}，$CL_p=0.28$ L·kg^{-1}·h^{-1}，$AUC=516.51$mg·h^{-1}·L^{-1}。四氯化碳肝损伤大鼠的主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}=0.22$h，$t_{1/2\beta}=24.26$h，$V_1=0.41$ L·kg^{-1}，$V_2=0.79$ L·kg^{-1}，$CL_p=0.02$ L·kg^{-1}·h^{-1}，$AUC=6074.08$ mg·h^{-1}·L^{-1}。四氯化碳肝损伤大鼠的川芎嗪消除速率常数和血浆清除率显著下降，清除半衰期显著延长，表观分布容积大大减小，血药浓度－时间曲线下面积明显增加。

正常人口服磷酸川芎嗪，血药浓度－时间曲线符合二室模型[14]，吸收快，$t_{max}\approx$30min，$C_{max}=3.114\mu$g·mL^{-1}，$t_{1/2\alpha}=0.4855$h，$t_{1/2\beta}=2.894$h，中央室表观分布容积为17.76L，川芎嗪从中央室向周边室快速分布，总表观分布容积为66.77L。给药后3h，血药浓度降低到0.5μg·mL^{-1}，随后缓慢下降，此时血液和组织中的药物基本达到平衡。川芎嗪在人体内分布较广，消除迅速，排泄和代谢亦较快。

6. 毒性

给小鼠静脉注射本品的LD_{50}为239mg·kg^{-1}。在狗亚急性试验中未见病理变化。

【生物活性】

1．抗菌作用

川芎嗪对革兰阳性菌生长有抑制作用，对革兰阴性菌生长无抑制作用[2]。

2．对微循环的影响

川芎嗪可通过血脑屏障[15,16]，可明显增加冠脉血流量，降低动脉压及冠脉阻力。给家兔静脉注射有增进微循环的作用，可观察到肠系膜微循环血流速度和微血管开放数目增加。还有对抗肾上腺素和氯化钾所致家兔离体动脉收缩的作用[17]。其动脉收缩作用可被K^+通道阻碍剂所拮抗[18]。本品还能引起离体成龄大鼠心室肌细胞的心肌收缩和细胞外Ca^{2+}瞬逝不等反应[19]。

3．对血液的影响

川芎嗪对血小板聚集有抑制作用[20]，在体外能抑制 ADP 诱导的家兔血小板聚集，在$1mg\cdot mL^{-1}$浓度的抑制率可达 94.3%。按$60mg\cdot kg^{-1}$剂量给大鼠静脉，对静脉分路血栓有抑制作用，而对家兔耳缘静脉中由凝血引起的血栓无抑制作用。此提示川芎嗪可能通过抑制血小板聚集而阻止动脉血栓形成[21]。有报道认为川芎嗪抗血小板聚集作用由 NO 合酶活化所介导[22]。

4．抗氧化作用

川芎嗪在人多形核白细胞可捕捉超氧阴离子自由基、降低氮氧化物产生[23]，保护血管内皮细胞免遭 H_2O_2 损伤[24]。

5．其他作用

川芎嗪还有神经节阻断及降压作用[25,26]。

【分析方法】

HPLC 法分析大鼠血液和脑组织中的川芎嗪[15]

仪器：ICI 公司高效液相色谱仪 ICI 1100 泵，ICI 1200 紫外－可见检测器。

色谱条件：色谱柱为 Cosmosil 5 C_{18}（250mm×4.6mm I. D.，5 μm）柱；流动相为甲醇－水 50:50（v/v）磷酸调节 pH 至 3.0；流速为$1.0mL\cdot min^{-1}$；检测波长为 280 nm；柱温为(24±1)℃。

样品的制备：血浆样品的制备大鼠以苯巴比妥（$50mg\cdot kg^{-1}$，*i. p.*）麻痹，体温保持 37℃。川芎嗪从股静脉给药后，不同时间心脏穿刺取血。血样转入肝素化的离心管（1.5mL）3000g 离心 5min。取血浆样品加入$1\mu g\cdot mL^{-1}$的香豆素溶液 0.2mL 作为内标物。8000g 离心 5min 去除变性蛋白，取上清液 20μL 注入高效液相色谱仪分析。脑组织样品的制备：大鼠断头处死，将取脑的不同部位分离后称重，加入 Ringer's 溶液（1mL/0.1 g 组织）匀浆，取 0.1mL 匀浆液加入 0.2mL 香豆素内标溶液，漩涡混匀。8000g 离心 5min 去除变性蛋白，取上清液 20μL 注入高效液相色谱仪分析。

工作曲线的绘制：取上述血浆或脑组织样品加入川芎嗪使终浓度分别为 0.5，1.0，2.0，5.0，和$10.0\mu g\cdot g^{-1}$，以峰面积对样品浓度绘制回归曲线，方程为 $y=2.33x-0.04$（$r=0.9995$）。检测限$0.1\mu g\cdot mL^{-1}$鼠血浆。

还有用微透析方法研究大鼠血液和脑中的川芎嗪[16]，气相色谱－质谱联用法[27]和稳定性同位素法[28]也用于测定生物体液中的川芎嗪。

【化学结构谱学数据】

川芎嗪：无色针状结晶，mp 80～82℃，bp 190℃。IRν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2940，2870，1455，1410，1375，1220，1200，1180，982，795；UVλ_{max}^{MeOH} nm（logε）：294（3.91），285（sh）[2]；EI－MS *m/z*：137（6），136［M^+，$C_8H_{12}N_2$］（57），135［$C_8H_{11}N_2$］（4），121［$C_7H_9N_2$］（1），95［C_6H_9N］（4），94［C_6H_8N］（2），80［C_5H_6N］（1），68［M^{2+}，C_4H_6N］（1），55［C_4H_7］（5），54［C_4H_6］（100），53［C_4H_5］（25），52［C_4H_4：C_3H_2N：C_2N_2（4：2：1）］（11），51［C_4H_3：C_3HN（2：1）］（9），50（4），43（3），42［C_2H_4N］（71），41（6），40（4），39［C_3H_3：C_2HN（20：1）］（27，）[29]。^1H－NMR（$CDCl_3$）δ：2.54（12H，s，CH3×4）[2]。

【附记】

治疗缺血性脑血管疾病（包括脑血栓形成、脑栓塞）500余例，疗效良好。作为药品投入生产[30]。

参 考 文 献

1. 郭永泗，初学魁，陈玉仁，等. 温莪术成分的研究，药学学报，1980，15（4）：251～252
2. Odebiyi OO. Antibacterial property of tetramethylpyrazine from the stem of *Jatropha podagrica*. *Planta Med.*, 1980，38：144
3. 陈欣，等. 川芎嗪体内代谢产物研究. 中国药学杂志岛津杯论文集，1995：27～30
4. 郭顺根. ^3H－川芎嗪在动物体内分布的放射自显影研究. 中国医药学报，1989，4（3）：17～21
5. 黄志力，桂常青，孙瑞元. 盐酸川芎嗪在大鼠体内的分布. 中国药理学报，1994，10（4）：297～300
6. 于勇，高勇. 川芎嗪体内药物代谢动力学研究. 辽宁中医杂志，2003，30（8）：670～671
7. 陈欣，董善年. 川芎嗪在兔体内代谢产物的研究. 药学学报，1996，31（8）：617～621
8. 江骥，姜国辉，叶韫鹏，等. 川芎嗪的体内代谢. 中国医学科学院学报，1993，15（2）：79～81
9. 李峰，楼雅卿. 磷酸川芎嗪与大鼠肝微粒体相互作用的研究. 中国药理学通报，1992，8（1）：32～35
10. 黄志力，周聘，伍必英. 盐酸川芎嗪静脉注射液的药物动力学研究. 中国药理学通报，1989，5（4）：240～242
11. 叶云鹏，王世真，江骥. 人体尿中川芎嗪代谢产物的研究. 中国医学科学院学报，1996，18（4）：288～291
12. 文爱东，黄熙，宋岭，等. 高效液相色谱法测定血瘀证大鼠血清中川芎嗪浓度. 药物分析杂志，1994，14（4）：12～15
13. 刘晓勤，楼雅卿等. 川芎嗪药代动力学与药效学相关性及肝功能损伤对其药代动力学影响. 北京医科大学学报，1991，23（3）：185～187
14. 蔡伟，董善年，楼雅卿等. 正常人口服磷酸川芎嗪的药代动力学研究. 药学学报，1989，24（12）：881～886
15. Liang CC，Hong CY，Chen CF，*et al*. Measurement and pharmacokinetic study of tetramethyl－ pyrazine in rat blood and its regional brain tissue by high－performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B*，1999，724（2）：303～309
16. Tsai TH，Liang CC. Pharmacokinetics of tetramethylpyrazine in rat blood and brain using microdialysis. *International. J. Pharm.*，2001，216（1－2）：61～66
17. 柯铭清编：中草药有效成分理化与药理特性（修订本）长沙：湖南科学技术出版社. 1982：215
18. Tsai CC，Lai TY，Huang WC，*et al*. Inhibitory effects of potassium channel blockers on tetramethylpyrazine－in-

duced relaxation of rat aortic strip *in vitro*. *Life Sciences*, 2002, 71 (11): 1321 ~ 1330

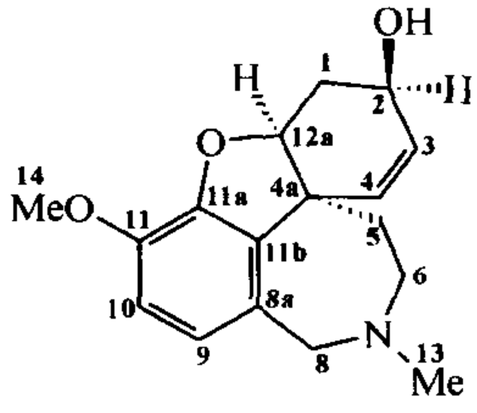
19. Hintz KK, Ren J. Tetramethylpyrazine elicits disparate responses in cardiac contraction and intracellular Ca^{2+} transients in isolated adult rat ventricular myocytes. *Vascular Pharmacology*, 2003, 40 (4): 213 ~ 217
20. Sheu JR, Kan YC, Hung WC, *et al*. Mechanisms Involved in the Antiplatelet Activity of Tetramethylpyrazine in Human Platelets. *Thrombosis Research*, 1997, 88 (3): 259 ~ 270
21. 殷蔚黄, 孟娟如, 刘进扬, 等. 四甲基吡嗪对实验性血栓的影响. 中国药理学报, 1981, 2 (4): 238 ~ 240
22. Sheu JR, Kan YC, Hung WC, *et al*. The antiplatelet activity of tetramethylpyrazine is mediated through activation of NO synthase. *Life Sciences Including Pharmacology Letters*, 2000, 67 (8): 937 ~ 947
23. Zhang ZH, Wei TT, Hou JW, *et al*. Tetramethylpyrazine scavenges superoxide anion and decreases nitric oxide production in human polymorphonuclear leukocytes. *Life Sciences*, 2003, 72 (22): 2465 ~ 2472
24. Liu XY, Zhang R, Xu WF, *et al*. Synthesis of the novel liqustrazine derivatives and Their protective effect on injured vascular endothelial cell damaged by hydrogen peroxide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 13 (13): 2123 ~ 2126
25. Odebiyi OO, Ojewole JAO. Neuromuscular and cardiovascular actions of tetramethylpyrazine from the stem of *Jatropha podagrica*. *Planta Med.*, 1980, 38: 332 ~ 338
26. Odebiyi OO, Ojewole JAO. Mechanism of the hypotensive effect of tetramethylpyrazine, an amide alkaloid from the sterm of *Jatropha podagrica*. *Planta Med.*, 1981, 41: 281 ~ 287
27. 杨丽莉, 袁倚盛, 佟永岭, 等. 冰片和川芎嗪血药浓度的 GC - MS 测定法. 药学学报, 1994, 29 (9): 697 ~ 701
28. 江骥, 胡蓓, 李晓明, 等. 人体内川芎嗪药代动力学参数的稳定同位素法测定. 中国药学杂志, 1994, 29 (7): 416 ~ 417
29. Bell DJ, Brown IR, Cocks R, *et al*. Diazabenzenes Ⅱ. Synthesis, photolysis and mass spectra of some tetra alkylpyraines. *Aust. J. Che.*, 1981, 32 (6): 1281 ~ 1230
30. 北京制药工业研究所. 川芎成分的化学研究. 药学通报 1980, 15 (10): 39

加 兰 他 敏

【化学名】 [4a*S* - (4aα, 6β, 8a*R**)] - 4a, 5, 9, 10, 11, 12 - Hexahydro - 3 - methoxy - 11 - methyl - 6H - benzafuro [3a, 3, 2 - ef][2]benzazepin - 6 - ol

【英文名】Galanthamine

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{21}NO_3$, 287

【来源】

1. 大雪花莲 *Galanthus elwesii*[1]
2. 克氏雪花莲 *G. krasnovii*[2]
3. 雪花莲 *G. nivalis* L. 的全草[3]
4. 沃氏雪花莲 *Galanthus woronawii* Losink. 的叶、球茎[4]
5. 黄花石蒜 *Lycoris aurea* Herb 的鳞茎[5]
6. 石蒜 *L. radiata* Herb 的鳞茎[5]
7. 夏雪片莲 *Leucojum aestivum* Linn. 的叶、球茎[4]
8. 雪片莲 *L. vernum* L.[6]
9. 斯特伦伯石蒜 *Sternbergia sicula* 的球茎[7]
10. 波斯石蒜 *Ungernia spiralis* 的叶[8]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

在大鼠、小鼠、家兔和狗的试验中，按 160mg·kg^{-1}·天剂量给大鼠一次静脉注射、一次灌胃或多次灌胃给予加兰他敏；按 40mg·kg^{-1}·天剂量给小鼠仅多次灌胃加兰他敏；按 32mg·kg^{-1}·天剂量给雌性受孕家兔给予加兰他敏；按 8mg·kg^{-1}·天剂量给 Beagle 狗一次静脉注射、一次灌胃或多次灌胃给予加兰他敏，所有动物灌胃给药吸收迅速，给药后 2h 达最大血药浓度。大鼠的绝对生物利用度是 77%，狗的绝对生物利用度是 78%。但通过饲料饲喂给予小鼠和大鼠，比灌胃给予生物利用度低[9]。在位氢溴酸加兰他敏（GAL）从雄性 Wistar 大鼠胃肠道消失动力学实验中，给药后 30min，在胃内（pH 2）加兰他敏消失 16%；在十二指肠和连续的小肠段（pH 6.8）消失 54% ~ 85%；在结肠消失 43%，在直肠消失 76%。与其他肠段比较，在回肠末端（0.38×10^{-2} mg/cm·min）和直肠（1.27×10^{-2} mg/cm·min）消失率较高。在最接近的空肠，回肠末端和直肠消失率线性地依赖于加兰他敏剂量（0.5 ~ 4mg·kg^{-1}，2 ~ 16mg·kg^{-1}）。这些结果证明口服加兰他敏在整个胃肠道被迅速吸收，主要靠被动扩散机制[10]。

临床试验中，加兰他敏生物利用度约为 90%[11]。

2. 分布

给雌性大鼠灌胃加兰他敏，血浆和组织中的药物浓度几乎立刻达到平衡，肝、肾、唾液腺、肾上腺等组织中含量最高，其次为脾脏，最低的是白脂肪。大部分组织，特别是脑，原形药物的分布比其代谢产物显著。组织中药物的下降类似于血浆，没有残留，滞留时间在 1 天以内[12]。

按 4、6、8mg·kg^{-1}剂量给小鼠静脉注射加兰他敏，加兰他敏在组织中迅速聚集，在肾（比血浆高 10 倍）和肝（比血浆高 5 倍）非常显著。在脑中的聚集类似于其他实质性器官（横隔膜、肺），是血浆的 2.10 倍。红细胞中的浓度是血浆中的 1.34 倍。加兰他敏在组织中的聚集（除肝脏和肾脏），可解释为依细胞内和细胞外室 pH 不同而被动分布。加兰他敏可随血流（1.05mL·min^{-1}·g^{-1}）从血液进入脑组织，也可随血流从脑组织中被完全清除。脑组织中加兰他敏浓度 - 时间过程与终末消除时间间隔血浆中的浓度 - 时间过程相平行。按 4mg·kg^{-1}剂量注射 5min 后取脑组织匀浆液（1∶4 w/v 磷酸缓冲液）进行 AchE 抑制活性测定，其活性是同样样品的 43%[13]。

3．代谢

加兰他敏在人体内的代谢产物有：表加兰他敏（epigalanthamine）、加兰他敏酮（galanthaminone）、*N*－去甲基加兰他敏（*N*－demethylgalanthamine）、*O*－去甲基加兰他敏葡萄糖醛酸苷（*O*－demethylgalanthamine glucuronide）[14~16]。表加兰他敏和加兰他敏酮是微量代谢产物。

按10mg剂量经皮下和口服给予8名志愿受试者GAL，在血浆中检测到微量的表加兰他敏和加兰他敏酮。血浆 *AUC*、C_{max}、t_{max}和 K_a 证明皮下和口服加兰他敏是生物等效的[14]。

给8名年轻男性志愿受试者按10～15 mg单剂量给予加兰他敏，从尿液中得到 *O*－去甲基加兰他敏葡萄糖醛酸苷、*N*－去甲基加兰他敏、加兰他敏和表加兰他敏，其分泌量分别是给予剂量的19.8%、5%、25.1%和0.8%。并用硫酸氢化奎尼丁（CYP2D6选择性抑制剂），尿液中的 *O*－去甲基加兰他敏葡萄糖醛酸苷共价结合物的分泌量显著减少。在体外试验中，人肝微粒体代谢加兰他敏产生 *O*－去甲基加兰他敏的 V_{max}为5.2 nmol/mg蛋白/h，K_m 为187μM。氢化奎尼丁抑制 *O*－去甲基化作用的 K_i 是28 nM[16]。

加兰他敏的代谢主要是通过 CYP_{450}系统，特别是CYP2D6和CYP3A4异构酶[11]。

加兰他敏在体内的代谢过程如图5－40所示。

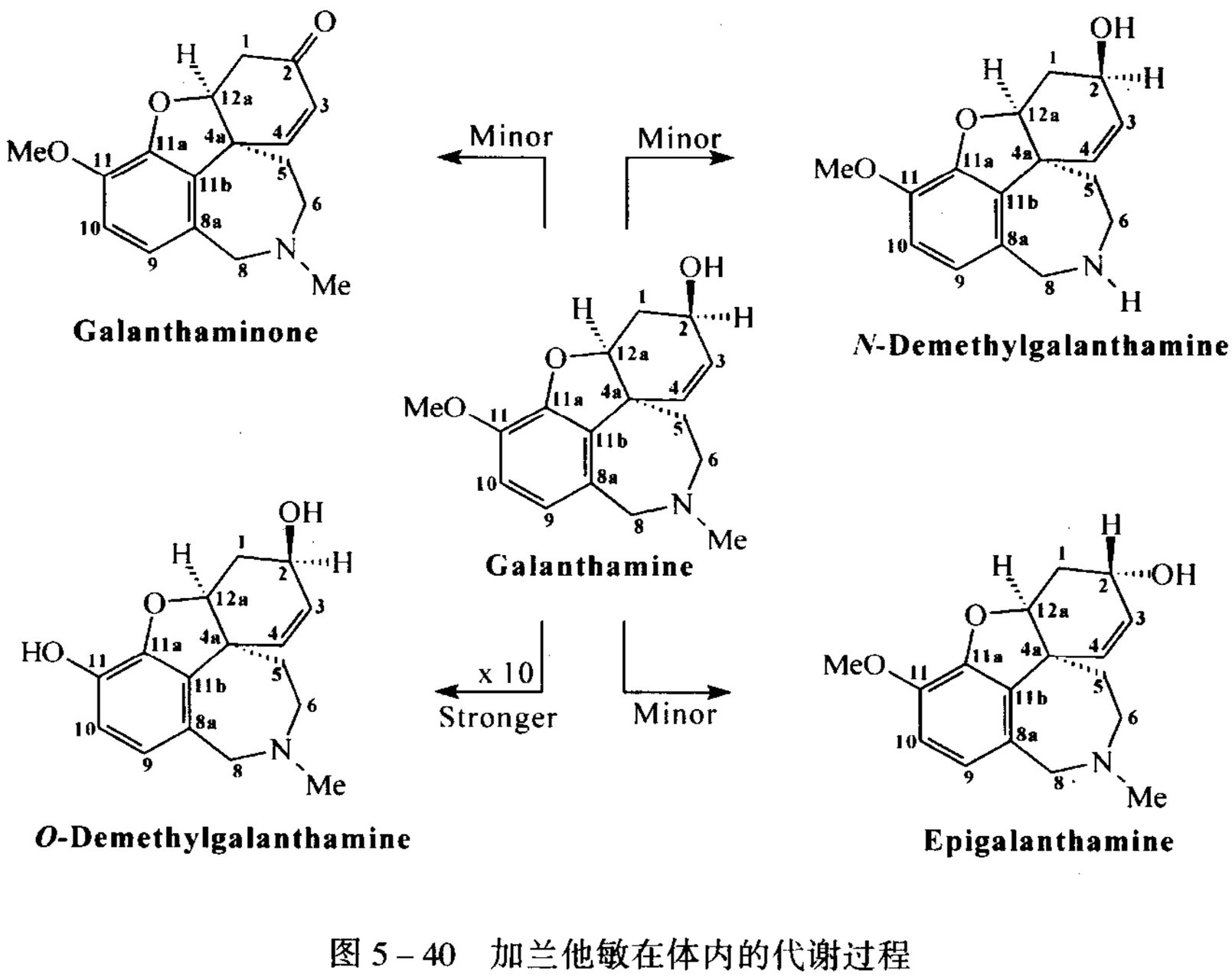


图5－40　加兰他敏在体内的代谢过程

4．排泄

表加兰他敏、加兰他敏酮、*N*－去甲基加兰他敏、*O*－去甲基加兰他敏葡萄糖醛酸苷皆可经肾脏从尿液排泄。在给药后72h内，加兰他敏及其代谢产物几乎完全可以从尿液中回收[14]。

给8名健康男性志愿受试者按5mg和10mg剂量恒速静脉推注30min或单次口服10 mg剂量的GAL，肾清除量仅是总血浆清除（$CL = 0.34\ L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$）的25%[15]。

5. 药代动力学

给大鼠单次静脉注射盐酸加兰他敏（1.25～2.5mg·kg^{-1}），血药呈现双相或三相下降。在雄性大鼠，加兰他敏的血浆半衰期为 3.5h，平均清除率为 1.9 L·kg^{-1}·h^{-1}，分布体积 V_{dss}为 5L·kg^{-1}；在雌性大鼠，药物的血浆清除半衰期为 5.1h，平均清除率为 0.9 L·kg·h^{-1}，分布体积 V_{dss}为 5L·kg^{-1}[12]。

加兰他敏在大鼠和狗的清除半衰期相当长，而在小鼠和家兔的清除半衰期相当短。在大鼠，雌性的血药浓度比雄性的低，但在小鼠则相反；在狗没有性别区别。在不同的动物血浆，代谢产物降加兰他敏的水平都较低，但在狗则稳态出现，接近加兰他敏的 75%。按 10mg·kg^{-1}·天剂量一次或多次给予加兰他敏，除雌性大鼠和家兔外，所有动物血浆中加兰他敏的水平均显著高于人的平均治疗血浆水平。给大鼠多次灌胃给予加兰他敏的药代动力学状况非常类似于给人多天 1 日 2 次的 2 mg 加兰他敏的药代动力学状况[9]。给大鼠和狗灌胃天然的和化学合成的加兰他敏的血浆药代动力学行为没有区别。

加兰他敏的人群药代动力学行为易受年龄、性别和体重影响。清除随年龄增高而降低，随剂量增加而缓慢增加，随体重和肌酐清除增加而增高。轻度和严重肝功能紊乱患者的加兰他敏代谢清除率降低 60%。对于肝损伤患者，降低剂量；肾功能不足患者的加兰他敏代谢清除率降低，但不受剂量影响。CYP2D6 基因型也影响加兰他敏代谢清除率。但加兰他敏的耐受性较好[11,17]。亦有报道对轻度肝损伤患者不需要调整加兰他敏的给予剂量；对中度肝损伤患者使用剂量问题应慎重；对于严重肝损伤患者，不推荐使用加兰他敏[18]。

加兰他敏有种族差异性。将加兰他敏按 4mg 或 8mg 剂量或安慰剂分别给健康日本和高家索受试者一次性口服（双盲法），24h 和 48h 后测定血浆和尿液样品中的加兰他敏和降加兰他敏的浓度。结果证明，一次性给予加兰他敏，其药代动力学行为在日本人和高家索人群间没有统计学上的区别，加兰他敏耐受性好，在安全性和耐受性上两种族间非常类似，没有严重的不良反应[19]。

给 20 名健康志愿者单剂量随机交叉口服 10mg 加兰他敏片剂和胶囊，主要药代动力学参数：t_{max}分别为（0.88 ± 0.61）h 和（1.02 ± 0.34）h，C_{max}分别为（69.72 ± 14.73）μg·L^{-1}和（73.80 ± 18.46）μg·L^{-1}，AUC_{0-30}分别为（519.57 ± 94.79）μg·h^{-1}·L^{-1}和（554.04 ± 105.93）μg·h·L^{-1}，$AUC_{0-\infty}$分别为（571.91 ± 102.54）μg·h^{-1}·L^{-1}和（600.89 ± 125.48）μg·h·L^{-1}，$t_{1/2}$分别为（8.68 ± 1.87）h 和（8.06 ± 1.52）h。AUC_{0-30}和 $AUC_{0-\infty}$的相对生物利用度分别为（94.71 ± 13.91）%和（96.66 ± 15.31）%。两种制剂生物等效[20]。

6. 毒性和/或不良反应

加兰他敏毒性小，无不良反应。

【生物活性】

加兰他敏为可逆性地乙酰胆碱酯酶抑制剂，其作用类似新斯的明，可加强横纹肌收缩，兴奋动物离体和在位肠管，抑制心血管系统及缩瞳等。本品能通过血脑屏障，明显作用于中枢神经系统，对一些中枢性麻痹疾病具有一定的疗效，如对脊髓灰质炎引起的瘫痪、重症肌无力等，治疗效果均比新斯的明好，此与新斯的明明显不同。本品还能变构调

节烟酸乙酰胆碱受体（nAChRs），对β－淀粉样蛋白和毒胡萝卜内酯（thapsigargin）造成的人 SH－SY5Y 细胞死亡有保护作用，改善阿尔兹海默氏综合症[21～24]。

加兰他敏有抗氧化作用。在体外试验中能捕捉活性氧自由基，尤其是羟自由基。分子中氮处于季氮状态下捕捉能力增强，这有助于对脑疾病的治疗[25]。

加兰他敏对小鼠有一定的镇痛作用，可被丙烯吗啡协同，可被 SKF 所抑制。因此，加兰他敏与一般镇痛药不同[26,27]。加兰他敏还有一定的抗疟作用[28]。

在原形药物与其代谢产物生物活性比较性实验中，对选择性抑制乙酰胆碱酯酶（AChE）和丁酰胆碱酯酶（BuChE）来说，*O*－去甲基加兰他敏对 AChE 的抑制作用比加兰他敏高 10 倍；葡萄糖醛酸苷化作用后，*O*－去甲基加兰他敏对 AChE 和 BuChE 皆无抑制作用。*N*－去甲基加兰他敏对胆碱酯酶的抑制作用比加兰他敏低[16]。

给 8 名健康男性志愿受试者按 5mg 和 10mg 剂量恒速静脉推注 30min 或单次口服 10mg 剂量的加兰他敏，血浆浓度中表加兰他敏和加兰他敏酮浓度很低。对 AChE 的抑制作用与加兰他敏药代动力学密切相关，静脉给予 10mg 加兰他敏的中位最大值是 53%。体外和体内浓度反应分析呈现没有区别，证明代谢产物表加兰他敏和加兰他敏酮对 AChE 抑制作用没有贡献[15]。

应用生物化学、行为和药代动力学分析，研究比较了氢溴酸加兰他敏（GAL）和它的两个衍生物 6－*O*－乙酰基－6－*O*－去甲基加兰他敏盐酸盐［6－*O*－acetyl－6－*O*－demethylgalanthamine hydrochloride（P11012）］、6－*O*－去甲基－6－*O*－［（金刚烷－1－基）－羰基］加兰他敏盐酸盐［6－*O*－demethyl－6－*O*［（adamantan－1－yl）－carbonyl］galanthamine hydrochloride（P11149）］的治疗价值。P11012 和 P11149 有效，是 AChE 的竞争性和选择性抑制剂，证明了它们的中枢胆碱能活性、行为有效性和安全性。通过药代动力学分析显示 P11012 和 P11149 是前药，产生大量的 6－*O*－去甲基加兰他敏。在体外试验，6－*O*－去甲基加兰他敏对 AChE 的抑制作用比 GAL 高 10～20 倍，与对抑制 BuChE 相比，对 AChE 抑制作用的选择性更高。像 GAL 那样，P11012 和 P11149 在生物化学上显示出中枢胆碱能活性，明显抑制大鼠脑 AChE；在生理学上，引起体温下降；在行为上，减弱东莨菪碱所致的被动回避（passive avoidance）缺乏。此外，GAL、P11012 和 P11149 均能够增强减弱的被动回避。通过比较显效剂量，P11012 和 P11149 口服治疗指数比 GAL 好。GAL、P11012 和 P11149 的口服药代动力学分析结果是不同的。尽管 P11012 和 P11149 呈现类似的曲线下面积，但 P11149 有较缓慢、较低和更持续不变的最大浓度水平。P11012 和 GAL 迅速达到它们的最大浓度，在脑中 GAL 有最大的曲线下面积和最大浓度。由于其复合指标概况，包括作用持续时间、口服治疗指数和药代动力学，P11149 被认为是治疗阿耳茨海默氏病（AD）较好的候选药物[29]。

【分析方法】

1．血清中加兰他敏的含量测定[30]

仪器：高效液相色谱仪，紫外检测器。

色谱条件：正相柱，二氯甲烷－正己烷－乙醇胺混合溶液为流动相，非那西丁（Phenacetin）为内标，检测波长为 235nm。

样品处理：从碱性血清中反复液－液萃取出加兰他敏。

系统适用性分析：无内源性物质干扰。血清中加兰他敏最低检测限量为 5 $ng \cdot mL^{-1}$。变异系数为 37.8%（n = 4）。检测浓度范围为 10 ~ 100$ng \cdot mL^{-1}$，SD 变化在 18.9% ~ 2.5%（n = 32）之间。

2. 其他方法

多用反相 HPLC 法、荧光检测，定量分析组织或器官[13]及血浆和尿液[14]中的加兰他敏及其代谢产物。

【化学结构谱学数据】

加兰他敏：结晶体（C_6H_6），mp 126 ~ 127℃；$[\alpha]_D^{20}$ - 118.8°（*c* 1.378，EtOH）。^1H - NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：2.02（1H，ddd，*J* = 15.6，4.9，2.4 Hz，H_a - 1），2.69（1H，dddd，*J* = 15.6，1.8，1.0，3.3 Hz，H_b - 1），4.14（1H，m，H - 2），6.00（1H，ddd，*J* = 1.0，4.6，10.5 Hz，H - 3），6.06（1H，dd，*J* = 10.5，1.0 Hz，H - 4），1.58（1H，ddd，*J* = 13.6，1.8，3.6Hz，H_a - 5），2.09（1H，ddd，*J* = 13.6，13.6，3.0 Hz，H_b - 5），3.28（1H，dt，*J* = 1.8，13.6 Hz，H_a - 6），3.06（3H，dt，*J* = 3.6，3.0，13.6Hz，H_b - 6），4.09（1H，d，*J* = 15.3Hz，H_a - 8），3.69（1H，d，*J* = 15.3Hz，H_b - 8），6.64（1H，d，*J* = 8.2Hz，H - 9），6.66（1H，d，*J* = 8.2Hz，H - 10），4.62（1H，m，H - 12a），2.40（3H，s，*N* - CH_3），2.36（1H，br s，OH），3.84（1H，s，OCH_3）；^{13}C - NMR（100 MHz，$CDCl_3$）δ：29.7（C - 1），62.1（C - 2），126.9（C - 3），127.6（C - 4），48.2（C - 4a），33.8（C - 5），53.8（C - 6），60.6（C - 8），129.3（C - 8a），122.1（C - 9），111.2（C - 10），145.8（C - 11），144.1（C - 11a），133.0（C - 11b），88.2（C - 12a），42.1（C - 13），55.9（C - 14）[31]。

【附记】

临床已试用于血管性痴呆和阿尔兹海默氏综合症，长期用药安全[32 ~ 35]。

参 考 文 献

1. Berkov S, Sidjimova B, Evstatieva L, *et al*. Intraspecific variability in the alkaloid metabolism of Galanthus elwesii. *Phytochemistry*, 2004, 65 (5): 579 ~ 586
2. Asoeva EZ, Vergeichik EN. Separation and quatitative determination of alkaloids in *Galanthus krasnovii*. *Nauch. Dokl. Vyssh. Shk. Boil. Nauki.*, 1967, 7: 98 ~ 101
3. Kalashnikov ID. Separation of alkaloids from *Gulanthus nivalis*. *Farm. ZH.* (*Kiev*), 1970, 25 (3): 40 ~ 44
4. Kovtun LS, Patudin AV, Stikhin VA, *et al*. Search for galanthamine in *Galanthus L.* and *Leucojum L.* plants in Transcaucasia. *Farm. Zh.* (*kiev*)., 1978, (6): 59 ~ 62
5. 洪山海，马广恩. 石蒜科生物碱的研究. Ⅱ. 紫花石蒜和其他两种石蒜中的生物碱及新生物碱紫花石蒜碱. 药学学报，1964，11（1）：1 ~ 14
6. Kalashnikov ID, Savicheva MV. Pharmacognostic study of *Leucojum vernum*. *Farmatsiya* (*Moscow*), 1970, 19 (1): 26 ~ 32
7. Phokas G. Alkaloids of Stern bergia sicula. *Pharm. Acta Helv.*, 1969, 44 (4): 257 ~ 259
8. Allayrov KH, Abdusamatov A, Yunusov SY. *Ungernia Spiralis* and *Sternbergia lutea* alkaloids. *Khim. Prin. Soedin.*, 1970, 6 (1): 143 ~ 144
9. Monbaliu J, Verhaeghe T, Willems B, *et al*. Pharmacokinetics of galantamine, a cholinesterase inhibitor, in sev-

eral animal species. *Arzneimittelforschung*, 2003, 53 (7): 486 ~ 495

10. Yamboliev I, Mutafova – Yambolieva V, Mihailova D. Gastrointestinal loss of galanthamine hydrobromide in rats in – situ. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1993, 45 (8): 763 ~ 765
11. Farlow MR. Clinical pharmacokinetics of galantamine. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003, 42 (15): 1383 ~ 1392
12. van Beijsterveldt L, Geerts R, Verhaeghe T, *et al*. Pharmacokinetics and tissue distribution of galantamine and galantamine – related radioactivity after single intravenous and oral administration in the rat. *Arzneimittelforschung*, 2004, 54 (2): 85 ~ 94
13. Bickel U, Thomsen T, Fischer JP, *et al*. Galanthamine: pharmacokinetics, tissue distribution and cholinesterase inhibition in brain of mice. *Neuropharmacology*, 1991, 30 (5): 447 ~ 454
14. Mihailova D, Yamboliev I, Zhivkova Z, *et al*. Pharmacokinetics of galanthamine hydrobromide after single subcutaneous and oral dosage in humans. *Pharmacology*, 1989, 39 (1): 50 ~ 58
15. Bickel U, Thomsen T, Weber W, *et al*. Pharmacokinetics of galanthamine in humans and corresponding cholinesterase inhibition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991, 50 (4): 420 ~ 428
16. Bachus R, Bickel U, Thomsen T, *et al*. The *O* – demethylation of the antidementia drug galanthamine is catalysed by cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics*, 1999, 9 (6): 661 ~ 668
17. Piotrovsky V, Van Peer A, Van Osselaer N, *et al*. Galantamine population pharmacokinetics in patients with Alzheimer's disease: modeling and simulations. *J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 43 (5): 514 ~ 523
18. Zhao Q, Iyer GR, Verhaeghe T, *et al*. Pharmacokinetics and safety of galantamine in subjects with hepatic impairment and healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42 (4): 428 ~ 436
19. Zhao Q, Brett M, Van Osselaer N, *et al*. Galantamine pharmacokinetics, safety, and tolerability profiles are similar in healthy Caucasian and Japanese subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42 (9): 1002 ~ 1010
20. 宋洪杰，李珍，石晶，等. 氢溴酸加兰他敏在健康人体内药代动力学和生物等效性研究. 中国临床药理学杂志，2002，18 (4)：284 ~ 286
21. 唐希灿，胥彬. 抗胆碱酯酶新药加兰他敏的药理和临床应用. 药学学报，1966，13 (1)：68 ~ 76
22. Harvey, Alan L. The pharmacology of galanthamine and its analogues. *Pharmacol Ther.*, 1995, 68 (1): 113 ~ 128
23. Ibach B, Haen E. Acetylcholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.*, 2004, 10 (3): 231 ~ 251
24. Arias E, Ales E, Gabilan NH, *et al*. Galantamine prevents apoptosis induced by beta – amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 2004, 46 (1): 103 ~ 114
25. Traykova M, Traykov T, Hadjimitova V, *et al*. Antioxidant properties of galantamine hydrobromide. Z. *Naturforsch*. [C]. 2003, 58 (5 ~ 6): 361 ~ 365
26. Cozanitis DA, Friedmann T, Furst S. Study of the analgesic effects of galanthamine, a cholinesterase inhibitor. *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.*, 1983, 266 (2): 229 ~ 238
27. Yashiro T, Shirai H, Synthesis and pharmacological action of galanthamine related compounds. *Nagoya shiritsu Daigaku Yakugakubu kenkyu Nempo*, 1977, 25: 43 ~ 47
28. Sener B, Orhan I, Satayavivad J. Antimalarial activity screening of some alkaloids and the plant extracts from Amaryllidaceae. *Phytother. Res.*, 2003, 17 (10): 1220 ~ 1223
29. Bores GM, Huger FP, Petko W, *et al*. Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277 (2): 728 ~ 738
30. Claessens HA, van Thiel M, Westra P, *et al*. High – performance liquid chromatographic determination of galanthamine, a long – acting anticholinesterase drug, in serum, urine and bile. *J. Chromatogr.*, 1983, 275 (2):

345 ~ 353

31. Radoslav V, Dikran K, Grigor S, *et al*. Synthesis of galanthamine and related alkaloids – new approaches. I. *Tetrahedron*, 1989, 45 (11): 3329 ~ 3345

32. Jones RW, Soininen H, Hager K, *et al*. A multinational, randomised, 12 – week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2004, 19 (1): 58 ~ 67

33. Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, *et al*. Long – term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur. J. Neurol.*, 2003, 10 (6): 633 ~ 640

34. Sano M, Wilcock GK, van Baelen B, *et al*. The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2003, 18 (10): 942 ~ 950

35. Ward A, Caro JJ, Getsios D, *et al*. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2003, 18 (8): 740 ~ 747

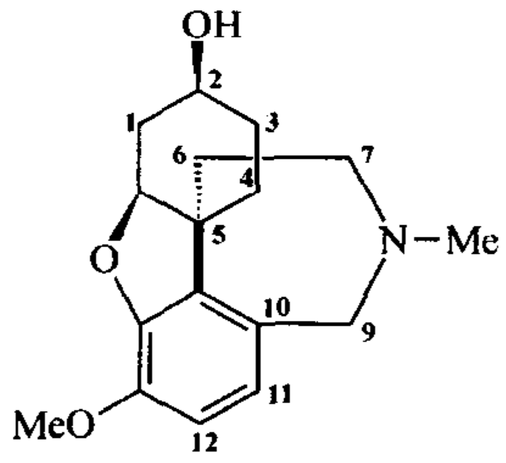
石 蒜 胺

【化学名】1, 2 – Dihydrogalanthamine

【英文名】Lycoramine

【异名】石蒜胺碱，力可拉敏

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{17}H_{23}NO_3$，289

【来源】

1. 石蒜 *Lycoris radiata* Herb. 鳞茎[1]

2. 铁色箭 *L. sanguinea* Maxim. 鳞茎[2]

3. 白水仙 *Narcissus papyraceus* Ker – Gawl.[3]

【ADME/Tox.】

给予小鼠石蒜胺的 LD_{50} 灌胃为 131mg·kg^{-1}，皮下注射为 112mg·kg^{-1}，腹腔注射为 103mg·kg^{-1}，静脉注射 16.65mg·kg^{-1}[4]。

【生物活性】

石蒜胺对胆碱酯酶有抑制作用，但比加兰他敏作用弱；对中枢性 M – 及 N – 胆碱能受体的兴奋作用比加兰他敏强；对小鼠、兔和猫的急性毒性比加兰他敏小。因此，其治疗指数接近或更高[4]。

【化学结构谱学数据】

石蒜胺：无色立方体结晶（Et_2O），mp 120～122℃；$[\alpha]_D^{22}$ -96.0°（*c* 0.71，EtOH）；IR$\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}：3580（OH）；IR$\nu_{max}^{CH_2Cl_2}$ cm^{-1}：2934，1626，1503，1441，1415；ORD（*c* 0.0145，EtOH）[M]（nm）：-778°（330），-3753°（290）（trough），-839°（270）（peak），6305°（240）[1,5]。^{1}H-NMR（100 MHz，C_5D_5N）δ：6.69和6.62（各1H，d，J=8.0 Hz，AB型，C_{11}-H，C_{12}-H），4.32（1H，t，C_{16}-H），4.22（1H，m，C_2-H），4.40和3.65（各1H，d，J=15.0 Hz，AB型，C_9-H×2），3.69（3H，s，OMe），2.33（3H，s，*N*-Me）[1]；^{13}C-NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：146.0，144.2，136.2，125.8，121.9，110.8，89.9，65.3，60.2，55.8，53.9，46.7，41.5，31.5，31.0，27.6，23.7。

【附记】

胆碱酯酶抑制剂。

参　考　文　献

1. Kobayashi S，Yuasa K，Isolation of *O*-demethyllycoramine from bulbs of *Lycoris radiata* Herb.. *Chem*. *Pharm*. *Bull*.，1980，28（11）：3433-3436Parker KA，Kim HJ. A short stereospecific synthesis of（dl）-lycoramine. Control of relative stereochemistry by dipole effects. *J*. *Org*. *Chem*.，1992，57（2）：752～755
2. Takagi S，Yamaki M. On the constituents of bulbs of *Lycoris sanguinea* Maxim. *Yakugaku Zasshi*，1974，94（5）：617～622
3. 洪山海，马广恩，宋国强. 石蒜科生物碱的研究，V. 臭水仙中的生物碱及新生物碱臭水仙的结构. 化学学报，1981，39（6）：529～539
4. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海：上海人民出版社，1977：1212
5. Barton DHR，Kirby GW. Phenol oxidation and biosynthesis. Part V. The synthesis of Galanthamine. *J*. *Chem*. *Soc*.，1962，806～817

第六章　矿物类中药成分

轻　　粉

【英文名】Calomelas

【异 名】汞甘

【主要成分】氯化亚汞，Hg_2Cl_2

【来源】

本品为汞（水银）与其他物质加工制成。鳞片状或雪花状结晶，或为结晶性粉末，具银白色光泽，质轻，手捻易成白色粉末。以洁白、片大、明亮、呈针状结晶，质轻、无水银珠者为佳。不溶于水与酸，放在铁片上加热，则逐渐变成黄色，最后化为青烟，不留痕迹，加氨水振摇之，则变为黑色。

【ADME/Tox.】[1]

1. 吸收

给大鼠灌胃吸收迅速，血中达峰时间为 1.22h，最高浓度为 2.15μg·mL^{-1}，吸收半衰期为 3.09h。

2. 分布

给大鼠灌胃，心、肝、肾、脾、肺、大脑和小脑等组织皆有不同的分布量，多在给药后 2h 达峰值；肾脏分布量最高，达峰时间为 2.5h。

给小鼠连续灌胃，0.5 min 后随着给药次数的增加，组织中蓄积的汞量基本趋于恒定，但肝和肾依然上升。给药 5 天，肝脏和肾脏中汞量分别为 5.10μg·g^{-1}组织和 38.9μg·g^{-1}组织；35 天后可达十几倍。

3. 药代动力学

给予动物轻粉，其分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$为 0.320h，消除半衰期 $t_{1/2\beta}$为 446.58 h，清除率 *Cl* 为 0.3055 mL·h^{-1}。给大鼠单剂量灌胃轻粉，吸收速率常数 $K_a = 2.167h^{-1}$，消除速率常数 $K_e = 2.732 \times 10^{-3}h$，室间转运速率常数 $K_{12} = 0.2093h^{-1}$，$K_{21} = 0.048h^{-1}$，表观分布容积 $V_d = 2.4$ mL·g^{-1}。由于 $K_a \geqslant K_e$，$K_{12} > K_{21}$，提示轻粉在大鼠体内吸收快，随血流进入组织速度大于出组织速度，在体内滞留时间长，消除缓慢。因此，轻粉在组织内有蓄积现象。

给小鼠单次灌胃轻粉后，全身振动对小鼠体内血液、肝、肾、脑组织中含汞量分布有影响，发现 50 Hz 组的全身振动血液、肝、肾、脑组织吸收峰值均比对照组提前，20 Hz 组的全身振动血液、肾、脑组织吸收峰值比对照组提前，且 50 Hz 组的血液、脑组织中吸收峰值显著高于 20 Hz 组；小鼠连续灌胃给药 5 天后进行测定，发现 50 Hz 振动组

肝、肾、脑组织的含汞量显著低于对照组。说明全身振动能加快小鼠对轻粉的吸收和消除，抑制汞在各组织中的蓄积[2]。

4. 毒性和/或不良反应

急性汞中毒见于短时间内吸入大量汞蒸气而引起，目前已极少见。此外，偶见于经消化道中毒者。临床主要表现为神经系统、消化系统、泌尿系统及呼吸系统症状，引起骨髓抑制。含汞剂中药对肾脏的损害最为突出，汞剂经呼吸道吸入，消化道吸收，外用通过皮肤，黏膜等途径侵入人体。汞盐被吸收入血后，以肾脏蓄积最多，肝脏次之，最小致死量为 70mg。

【生物活性】

诱导 K562 和 HEL 细胞凋亡[3]。有攻毒、去腐之功效，用于痈疽疮疡、酒糟鼻、慢性湿疹、神经性皮炎。外用适量，研末掺敷患处。

【分析方法】

冷原子吸收光谱法测定动物体内汞浓度[1]。

参　考　文　献

1. 徐莲英. 中药轻粉在动物体内的动力学过程. 中成药，1991，13（1）：12～33
2. 李旭光，任力锋，孔杏云，等. 全身振动对中药轻粉 Hg_2Cl_2 在小鼠体内的药代动力学的影响. 中国医学物理学杂志，2000，17（3）：184～186
3. 杨惠芬，李明勋，张鹏. 氯化汞、三氧化二砷及阿糖胞苷对 K562 和 HEL 细胞株作用的比较. 临床血液学杂志，2003，16（5）：243～244

朱　　砂

【英文名】Cinnabar

【主要成分】硫化汞，HgS

【来源】

本品为硫化物类矿物辰砂。朱砂主含硫化汞，含量在 96%以上。硫化汞遇热产生二氧化硫和汞。朱砂鲜红色或暗红色，具金刚光泽，半透明。

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给孕兔、幼兔、成年兔灌胃朱砂，皆能较快吸收，3 组动物对朱砂中汞吸收程度依次为孕兔＞ 幼兔＞ 成年兔。同时发现新生兔血浓度高达 102.3$\mu g \cdot L^{-1}$，显著高于成年兔及幼兔。给小鼠灌胃朱砂（0.06$g \cdot g^{-1}$体重）后，达峰时间 $t_{max} = 1.0861h$，$C_{max} = 2.6397\mu g \cdot mL^{-1}$[1]。

2. 分布

给小鼠灌胃朱砂（0.06$g \cdot g^{-1}$体重）后，心、肾、肝、脾、肺、大脑和小脑等组织中皆有不同程度地分布，随着给药次数的增加，组织中汞量逐渐增加，以肾和肝中更高[1]。给孕兔、幼兔、成年兔灌胃朱砂，新生兔显著高于成年兔及幼兔，对各脏器汞含量测定发

现：胎盘汞含量最高。因此，朱砂的汞可通过胎盘屏障进入胎鼠体内[2]。故孕妇应忌用含朱砂的制剂。

3. 药代动力学

动物实验表明，灌胃朱砂的吸收半衰期为 0.2h，血液中含汞量达到峰值时间为 11h，而汞在人体内的半衰期为 65～70 天。可见朱砂的吸收并不缓慢，体内停留时间长，故容易形成蓄积性中毒。亦有报道给小鼠单次灌胃朱砂（0.06g·g^{-1}体重），血药浓度－时间曲线符合二室模型，吸收半衰期为 0.2043 h，消除半衰期为 13.35h，消除缓慢，曲线下面积 $AUC = 35.7039\mu g \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$[1]。

4. 毒性和/或不良反应

无机汞人体吸收率为 5%，甲基汞吸收率可达 100%。朱砂在厌氧有硫的条件下，pH 7、温度 37℃的暗环境中与带甲基的物质相遇皆能产生甲基汞。在人体肠道内具备这一条件，故内服朱砂制剂便增加了中毒机会。朱砂内服后经消化道吸收，汞吸收入血后通过生物膜进入红细胞与血红蛋白的硫基（—SH）结合，随血液循环进入人体各组织器官，以侵害肾脏、肝脏为最严重，其次是心脏、消化系统、脑及生殖系统。孕兔内服朱砂后胎盘中汞含量比肝、肾、心脏都高，提示汞极易通过胎盘危害胎儿。而且婴幼儿、胎儿对汞等重金属的生理屏障作用及肾脏排泻功能尚未完善，渗透性较成人高，故更容易形成蓄积性中毒。汞还是目前唯一被证实可引起胎儿畸形的重金属。朱砂中的汞经吸收后，对脑细胞、胎儿、精子、卵子皆有明显的毒害作用。在动物实验中，灌胃朱砂后能使受孕率、生育能力明显下降，所以新婚夫妇不易服用朱砂及其制剂。

朱砂在煎煮过程中产生的汞蒸气毒性很大，煎药者吸入后会对身体造成损害[3]。有资料表明朱砂中含有游离汞 10μg·g^{-1}。

如长期内服含有朱砂的药物，机体可因久受低浓度汞的作用而发生慢性中毒，最显著的病变是引起大脑受损，表现为失眠、多梦、记忆力减退，肾脏受损，可出现蛋白尿。过量内服含有朱砂的药物对中枢神经有短暂兴奋作用，但很快为抑制作用所代替，产生心脏衰弱、休克或神经中枢麻痹而死亡[4]。

【生物活性】

朱砂能明显缩短氯仿－肾上腺素和乌头碱诱发的心律失常持续时间，减少心脏异常搏动的次数，且有抗心律失常作用。药理学研究亦表明朱砂具有镇静作用，能降低大脑中枢兴奋性；外用又可抑杀皮肤真菌。

【分析方法】

原子吸收分光光度法测定动物体内汞浓度[1]。

参 考 文 献

1. 徐莲英，蔡贞贞，陈顺超. 中药朱砂体内吸收、分布和药效学研究. 中成药研究，1988，(5)：2～4
2. 魏金锋，尚伟芬，杨世林，等. 朱砂药理学及毒理研究概况. 中草药，1999 (12)：953～956
3. 贾传春，王月娥，等. 朱砂及其制剂的合理应用. 中国医药学报，2000，10：31～34
4. 丁涛. 中草药不良反应及防治. 北京：中国中医药出版社，1992，32

硫　化　汞

【英文名】Ethiopsite

【异 名】银珠，黑辰砂，灵砂。

【主要成分】硫化汞，HgS

【来源】

蒙药。由蒙药师自制，汞与硫黄按 1:1 混合加热形成。

【ADME/Tox.】

1. 吸收[1]

给家兔灌胃蒙药硫化汞，血药浓度 t_{max} = 1h，1 ~ 5h 内消除较快，以后消除较慢。

2. 分布[1]

按 25g·kg^{-1}剂量给小鼠单次灌胃硫化汞，给药后 5h 肾、肝、心、脑汞含量分别为（19.8 ± 9.3）μg·g^{-1}组织、（8.9 ± 7.3）μg·g^{-1}组织、（4.7 ± 3.7）μg·g^{-1}组织、（1.4 ± 1.23）μg·g^{-1}组织；给药后 30h 肾、肝、心、脑汞含量分别为（11.3 ± 7.4）μg·g^{-1}组织、（5.1 ± 4.6）μg·g^{-1}组织、（2.6 ± 1.9）μg·g^{-1}组织、（0.7 ± 0.4）μg·g^{-1}组织。在组织中的分布依高低顺序依次为肾、肝、心和脑。

3. 药代动力学

按 1g·kg^{-1}剂量给家兔单次灌胃硫化汞，血汞主要药代动力学参数[1]为：α = （0.095 ± 0.051）h^{-1}，β = （0.025 ± 0.011）h^{-1}，K_a = （3.264 ± 1.721）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （7.212 ± 2.768）h，$t_{1/2}K$ = （27.682 ± 12.366）h，$t_{1/2}K_a$ = （0.211 ± 0.071）h，*AUC* = （47.632 ± 21.275）μg·mL^{-1}·h^{-1}，t_{max} = （1.012 ± 0.392）h，C_{max} = （4.31 ± 1.221）μg·mL^{-1}。

按 4g·kg^{-1}剂量给家兔单次灌胃孟根乌苏 - 18（由自制硫化汞、木香甘松、红花、丁香等 18 味药组成），血汞主要药代动力学参数[2]为：α = （0.098 ± 0.074）h^{-1}，β = （0.027 ± 0.012）h^{-1}，K_a = （3.165 ± 1.2114）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$ = （7.027 ± 3.721）h，$t_{1/2}K$ = （25.541 ± 8.321）h，$t_{1/2}K_a$ = （0.218 ± 0.065h），*AUC* = （44.756 ± 18.434）μg·mL^{-1}·h^{-1}，t_{max} = （1.111 ± 0.252）h，C_{max} = （3.583 ± 1.26）μg·mL^{-1}。

从其药代动力学行为可见：给药后 1h 血汞达峰值，呈室消除，1 ~ 5h 消除速率快，5h 之后消除速率减慢，消除半衰期在 25h 以上，吸收半衰期在 0.218h，最高血汞浓度为 3.583μg·mL^{-1}。单次灌胃孟根乌苏 - 18，其中的硫化汞吸收后在体内滞留时间长，排泄缓慢，连续口服可能会引起蓄积性中毒。

4. 毒性和/或不良反应

参见“朱砂”项。

【生物活性】

生肌，抗菌。

【分析方法】

荧光测汞仪测定血汞浓度[2]。

参 考 文 献

1. 扎木苏，白音夫，刘月英，等. 蒙药自制硫水汞药代动力学及体内分布的研究. 中国民族医药杂志，1996，2 (3)：43
2. 白音夫，扎木苏，哈斯，等. 蒙药孟根乌苏－18 中自制硫水汞药代动力学初步研究. 中药材，1996，19 (5)：255

雄 黄

【英文名】Realgar

【异 名】黄金石，石黄，天阳石，黄石，鸡冠石，熏黄。

【主要成分】二硫化砷，As_2S_2

【来源】

本品为含硫化物类矿物药，雄黄族雄黄，多产于金属矿脉中。

【ADME/Tox.】

1. 吸收[1]

给家兔灌胃六神丸 1g，砷在血中达峰时间 $t_{max} = 0.7032h$，提示六神丸中砷吸收快，六神丸中砷多以游离状态存在。

2. 分布

给新西兰大白兔灌胃六神丸 1g，心和肺中砷分布量较高，其次为肝和肾。中毒剂量时胰腺中砷分布量最高。在给药后 2.7～34h，血中砷浓度为 3.25ng·mL^{-1}，基本保持在平台状态，提示砷与血中蛋白结合率较高，且稳定。砷可以通过胎盘进入胎儿体内，其浓度与血砷浓度基本一致[1]。提示其应用应慎重，防止胎儿发生砷中毒。

牛黄解毒片为常用中成药，是含雄黄的复方制剂，雄黄的主要成分为 As_2S_2，常混有剧毒物质 As_2O_3。用 1% CMC 将牛黄解毒片调制成混悬溶液，浓度为 0.142 g·mL^{-1}，按 0.2mL/10g 剂量给小鼠灌胃。进入小鼠体内的砷分布较广，心、肝、脾、肺、肾、脑各脏器皆有一定量的吸收[2]。

含矿物药雄黄复方制剂中 As_2O_3 在体内广泛分布[3]。

3. 代谢[1]

砷经消化道吸收后转化为三价形式的亚砷酸盐或氧化砷，由于后者的活泼性易于与血中含有巯基的蛋白质或含有巯基的氨基酸结合，形成巯基化合物。从药时曲线见给药后长达 30 多小时砷的血药浓度基本保持不变，提示生成的砷巯基化合物不易分解、稳定。

$$R-As=O+2R'SH \longrightarrow R-As\begin{matrix}SR'\\SR'\end{matrix}+H_2O$$

4. 排泄

人服用牛黄解毒片（大黄、桔梗、生石膏、黄芩、甘草、雄黄、牛黄、冰片，含砷量为 3.533%），正常人体每日砷排泄量为 0～50μg/天；服药后 4h 尿中砷含量增加，但 2～3

天才出现排砷峰值，然后逐渐下降，然尿中砷累计排泄量少于给予剂量的1%[4]。提示从肾脏经尿液排泄不是砷的主要排泄途径。

用1%CMC将牛黄解毒片调制成混悬溶液，浓度为0.142 g·mL^{-1}，按0.2 mL/10 g剂量给小鼠灌胃，砷在体内吸收分布较广，各脏器均有吸收，停药后，砷逐渐被排出体外[2]。

5. 药代动力学

对急性早幼粒细胞白血病（APL）有明显治疗效果的复方黄黛片（主要成分有雄黄、青黛、丹参、太子参等，君药为雄黄），单次口服10片（复方黄黛片含雄黄4mg/片，健康志愿者一次口服10片，即摄入雄黄40mg，折合砷约25mg），给健康志愿受试者温水送服，72h内砷元素在体内呈一级吸收[5]。药动学参数分别为 A =（0.3060 ± 0.909）mg·L^{-1}，K_e =（0.0749 ± 0.01251）h^{-1}，K_a =（0.2199 ± 0.03471）h^{-1}，t_{Lag} =（0.0724 ± 0.0621）h，$t_{1/2}K_a$ =（3.2070 ± 0.5260）h，$t_{1/2}K_e$ =（9.2662 ± 1.3444）h，t_{max} =（7.4499 ± 0.3184）h，C_{max} =（0.1075 ± 0.0031）mg·L^{-1}，AUC = 2.5508 ± 0.1528mg·L^{-1}·h^{-1}，CL/F_s =（1959.1970 ± 110.1822）L·h^{-1}，V/F_c =（26235.3760 ± 2731.4158）L。

六神丸是由雄黄、冰片、麝香、牛黄、蟾酥、珍珠、百草霜等按比例配制而成的中成药，六神丸中雄黄含 As_4S_4 约16%。给新西兰大白兔（体重2.5 kg）灌胃六神丸1 g，血砷按一房室处理，主要药代动力学参数[1]为：消除速率常数 K_e = 0.04577h^{-1}，吸收速率常数 K_a = 7.25h^{-1}，吸收半衰期 $t_{1/2}K_a$ = 0.0956h，消除半衰期 $t_{1/2}K_e$ = 15.149 h，t_{max} = 0.7032h，C_{max} = 0.00918μg·mL^{-1}，AUC = 0.20712μg·h^{-1}·mL^{-1}，清除率 CL = 4828L·h^{-1}，表观分布容积 V = 105.488m^3。吸收速率常数为7.25h^{-1}，消除速率常数为0.0457h^{-1}，消除速率仅为吸收速率的 6×10^{-3}，提示六神丸中的砷在家兔体内吸收迅速，但超慢速消除。吸收半衰期 $t_{1/2}K_a$ = 0.0956h，消除半衰期 $t_{1/2}K$ = 15.1409h，消除半衰期为吸收半衰期的158倍，提示六神丸中的砷在家兔体内吸收迅速而消除极缓慢，长时间在体内滞留而不能排出体外，增加了与体内许多生物分子结合的时间，产生有害作用（与含巯基的各种酶结合，特别是与丙酮酸氧化酶结合，使酶失活）。表观分布体积 V_d = 105.488m^3，远大于体液总量，提示六神丸中的砷在家兔体内组织摄取量大，与蛋白质结合牢固，且贮存在如肺、胰腺、毛发、指甲和皮肤能够组织中。曲线下面积 AUC = 0.20712μg·h^{-1}·mL^{-1}，体内清除率 CL = 4828 L·h^{-1}[1]。

以牛黄清心丸为研究材料，砷在家兔体内的主要药代动力学参数为：K_a = 4.666h^{-1}，K_e = 0.1714h^{-1}，$t_{1/2}K_a$ = 0.1485h，$t_{1/2}K_e$ = 4.043h，t_{max} = 1h，C_{max} = 0.0074mg·L^{-1}，CL = 42.52L·h^{-1}，V_d = 248.1 L[6]。

6. 毒性和/或不良反应

临床治疗显示，雄黄的作用不同于一般的细胞毒性药物，不良反应小，无骨髓抑制[7]。给新西兰大白兔（体重2.5kg）灌胃六神丸1 g，相当于患者10天的用药量，未出现砷中毒。因此，给人（60kg左右）按每日3次、每次10粒（共0.1g）的用药量，可以认为是安全用药，不会造成砷中毒[1]。

【生物活性】

砷剂用于治疗急性早幼粒细胞性白血病，取得了较好的临床效果。同样，其在实体瘤的体外实验中，也具有细胞周期阻滞和促进细胞凋亡的作用，其作用机理主要包括：增加细胞内活性氧水平，影响线粒体膜电位及细胞代谢；调节癌基因或细胞周期依赖基因的表达，促进细胞凋亡；影响微管的结构和功能，抑制细胞的有丝分裂。雄黄对细胞周期中的S期细胞作用显著，能明显诱导K562/ADM（耐阿霉素细胞株）细胞凋亡，且在48h后p-gp的表达下调，与化疗药物间无交叉耐药性[8,9]；对白血病细胞的DNA、RNA的合成均有抑制作用[7]；雄黄有促急性早幼粒细胞白血病（APL）细胞株NB4细胞凋亡的作用[10,11]；可抑制肺腺癌细胞SPC-A-1的生长，在一定范围内呈浓度和时间依赖性；可诱导肺腺癌细胞的凋亡，药物浓度与凋亡率有一定的量效关系；可抑制SPC-A-1细胞周期的转换，使G1期细胞减少，S期细胞增加[12]。

雄黄洗剂体外对白色念珠菌、金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌等的3种致病菌有较好的抑菌作用[13]。

【分析方法】

有原子吸收分光光度法[1]和紫外吸收分光光度法[4]。

参 考 文 献

1. 汪宝琪，庞志功，涂勤，等. 六神丸中砷的研究. 分析测试学报，1996，15（6）：23～26
2. 万丽，黄珍，赵力，等. 牛黄解毒片中砷的体内吸收与分布——牛黄解毒片中雄黄的系统研究（Ⅱ）. 时珍国医国药，2003，14（5）：257～258
3. 房圣民，佟如新，尤献民，等. 含矿物药雄黄复方制剂中As_2O_3的体内吸收与分布. 中成药，1989，11（11）：8～10
4. 铁步荣，乔旺忠，马忠明，等. 人服用含雄黄中成药后尿中砷含量的动态研究. 中国中药杂志，1992，17（5）：285～288
5. 王晓波，裘荣刚，姚文，等. 复方黄黛片在健康志愿者体内的药代动力学研究. 解放军药学学报，2000，18（5）：265～267
6. 庞志功，汪宝琪，涂勤，等. 牛黄清心丸中砷的研究. 西安医科大学学报，1997，18（4）：482～483
7. 周霭祥，姚宝森，郑金福. 青黄散治疗慢性粒细胞白血病25例近期疗效观察. 中西医结合杂志，1981，1：16
8. 张晨，黄世林，邹丽娟，等. 雄黄诱导K562/ADM细胞凋亡的研究. 大连医科大学学报，1999，21（1）：11～13
9. 张晨，黄世林. 雄黄抗白血病细胞多药耐药及其凋亡诱导关系的研究. 中国中医基础医学杂志，1999，5（12）：40～42
10. 白月辉，黄世林. 雄黄对NB4及HL-60细胞的促凋亡作用. 中华血液学杂志，1998，19（9）：477～480
11. 张晨，黄世林，马东初，等. 硫化砷诱导NB4细胞凋亡. 白血病，2000，9（6）：356～357
12. 邹春芳，张祖贻. As_2S_2诱导肺腺癌细胞凋亡的实验研究. 实用肿瘤杂志，2004，19（6）：507～510
13. 刘一波，朱文，詹云丽. 雄黄洗剂体外抑菌作用考察. 实用中西医结合临床，2002，2（2）：49～50

砒　　霜

【英文名】Arsenic

【主要成分】三氧化二砷，As_2O_3

【来源】

为等轴晶系氧化物类矿物砷华 Arsenolite 的矿石——砒石经升华而制得的精制品；白色粉末，质重，无臭，无味，露置空气中不变化。

【ADME/Tox.】

1. 分布

砷进入人体后绝大部分先与血液中血红蛋白上的珠蛋白结合，少量与血浆蛋白结合，然后由血液迅速到达肝、肺、肾、肠、脾、肌肉、骨骼及一些神经组织中。正常人含砷约 14～21mg，其中肌肉中含 0.04～0.09$\mu g \cdot g^{-1}$，全血中含 0.2～5.2$\mu g \cdot mL^{-1}$，红细胞中约 2.7$\mu g \cdot mL^{-1}$，脑组织中含 0.012～0.10$\mu g \cdot g^{-1}$，心脏组织含 4.4～27 $ng \cdot g^{-1}$，肺组织含 0.01～0.292$\mu g \cdot g^{-1}$，肝组织含 6.5～460$ng \cdot g^{-1}$，脾脏中含 3～32 $ng \cdot g^{-1}$，肾脏中含 0.05～0.35$\mu g \cdot g^{-1}$，骨骼中含 0.08～4.1$\mu g \cdot g^{-1}$，头发中含 0.3～5.74$\mu g \cdot g^{-1}$[1]。由于砷经肾脏的排泄较慢较弱，而且通过与含巯基结构蛋白的结合，易在头发、指甲、骨骼中蓄积，故尿砷、发砷及指（趾）甲砷含量的测定往往被用来观察接触砷的程度。正常人 24h 尿砷 0～170$\mu g \cdot L^{-1}$，发砷与指甲砷一般小于 1$\mu g \cdot g^{-1}$，也可高达 3～4$\mu g \cdot g^{-1}$[2,3]。有报道进入人体的砷约有 80%可停留在肝、肾、胃肠壁、脾、肺等全身组织。

砒霜进入人体分布于组织中。家兔连续给药 7 天，实验测得 As_2O_3 在肝中的蓄积量为 0.632mg，而进入生物体内的 As_2O_3 主要分布于肝和脾，其吸收含量也较低。正常健康男性 4 人服用，服药后尿中砷含量明显增加。且有一定的规律性，即：服药后 4h 尿砷含量即有增加，在 2～3 天出现高峰值，尿砷含量达最大，之后逐渐下降，至第 7 天接近未服药前尿砷含量水平。

2. 代谢

砷在体内可进行生物转化，在酶催化下进行氧化还原、生物甲基化、生物合成等过程，产生多种砷的型体[1]。

3. 排泄

砷主要经肾脏与胃肠道排泄。除粪便及尿排泄外，也可经皮肤、腺体排出微量砷。

在对用 As_2O_3 静脉滴注治疗复发的急性早幼粒细胞白血病患者进行的药代动力学研究中[4]，持续 2h 静脉滴注 10mg As_2O_3 注射液，6 例患者诱导缓解治疗过程中，根据尿砷浓度（$mg \cdot L^{-1}$）计算 24h 尿砷排泄量，对其中 3 例患者在停药后作了随访。用药过程中，每日尿砷排泄量可为 80～800μg 不等，约为每日药物剂量的 1%～8%，多数稳定在 2%～5%。停药后，尿砷即开始下降，停药 1～2 个月，24h 尿砷排泄可下降 25%～75%不等。巩固疗程的变化情况与此相似。

4. 药代动力学

在新西兰大白兔实验中，As_2O_3 进入动物体内后的分布与代谢呈二房室模型特征[5]，

主要药代动力学参数为：静脉给药组在推注 As_2O_3 后 2.0h 达到峰浓度 C_{max} = （0.87 ± 0.21）mg·L^{-1}，分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ = （1.05 ± 0.21）h，清除半衰期 $t_{1/2\beta}$ = （10.21 ± 2.13）h，而膀胱给药组约在给药后 6.0h 达到峰浓度 C_{max} = （0.45 ± 0.13）mg·L^{-1}，分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ = （4.75 ± 1.30）h，清除半衰期 $t_{1/2\beta}$ = （8.00 ± 1.26）h。As_2O_3 经静脉推注后血药浓度并非立即达到高峰，而是在给药后 2h 才达到峰值。其原因可能是 As_2O_3 进入体内后 95% ~ 97%先与血红蛋白结合，然后再随血液分布到全身各组织器官，其在血浆、血红蛋白与组织间的平衡与再分布使得血浆砷浓度达峰时间延长。膀胱灌注给药后血药浓度达峰时间延长，为 6h；峰浓度约为静脉给药途径的一半［C_{max} = （0.45 ± 0.13）mg·L^{-1}］，且药物代谢速度快，$t_{1/2\beta}$ = （8.00 ± 1.26）h。其原因可能是药物经膀胱吸收入血的过程较静脉途径更加缓慢，且吸收的量少，与临床膀胱灌注的过程相类似，膀胱内药物保留的时间有限，故其排泄速度也快。

在对 8 例用 As_2O_3 静脉滴注治疗复发的急性早幼粒细胞白血病患者进行的药代动力学研究中[4]，持续 2h 静脉滴注 10mg As_2O_3 注射液，血药浓度峰值 C_{max} = （0.94 ± 0.37）mg·L^{-1}，达峰时间 t_{max} = 4h，血浆浓度分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ = （0.89 ± 0.29）h，清除半衰期 $t_{1/2\beta}$ = （12.13 ± 30.31）h，系统清除率 CL_s = （1.43 ± 0.17）L·h^{-1}，表观分布容积 V_c = （3.83 ± 0.45）L，血中药物浓度 - 时间曲线下面积 AUC = （7.25 ± 0.97）mg·h^{-1}·L^{-1}。在持续用药过程中，药代动力学参数基本保持一致。疗程中，24h 尿砷排泄量为每日给药量的 1% ~ 8%，末梢砷蓄积上升较明显［人体头发和指（趾）甲内存在一定的蓄积］，最高时可达用药前 5 ~ 7 倍。停药后尿砷排泄和末梢砷蓄积即开始逐步下降。

5. 毒性和/或不良反应

不同形态的砷毒性不同，如 As^{3+} 毒性最大，As^{5+} 毒性降低，甲基砷类毒性更弱，砷甜菜碱类和砷胆碱类则无毒。

含砷制剂中的 As_2O_2 的口服半数致死量为：大鼠 138mg·kg^{-1}、狗为 85mg·kg^{-1}、小鼠 22.9 ~ 27.7mg·kg^{-1}、兔 20mg·kg^{-1}。一般认为砷的中毒剂量为 10 ~ 50mg，致死量为 60mg[4]。

【生物活性】

国内中医孙鸿德等[6]首先使用含砒霜的中药制剂治疗白血病，特别是急性早幼粒细胞性白血病（APL），发现砒霜制剂能使 APL 缓解，与其他化疗药之间无交叉耐药性。此后砒霜治疗白血病逐渐为广大临床工作者所接受。20 世纪 90 年代初，国内唐伟等[7]对砒霜治疗白血病细胞的作用进行了大量的实验及临床研究，指出砒霜是通过诱导 APL 细胞凋亡而发挥治疗作用的。砒霜治疗 APL 的成功为恶性肿瘤的治疗提供了一条新思路。药理学研究表明：经≥2.5 μmol/L As_2O_3 处理的 K562 细胞可出现增殖受抑和凋亡的形态学改变及 DNA 片段化[8]。证明 As_2O_3 能有效地诱导 K562 细胞凋亡。As_2O_3 在体外可显著抑制肝癌细胞株 Bel - 7402 生长，其作用机制主要是诱导肿瘤细胞凋亡[9]；体外抑制人胰腺癌细胞株 SW1990 增殖及诱导其凋亡[10]；可明显抑制人鼻咽癌细胞株 CNE1 的生长和促进细胞凋亡的作用[11]。在体内外的研究中发现 As_2O_3 对膀胱肿瘤具有较强的诱导凋亡作用[5]。膀胱肿瘤作为一种可以通过局部给药的实体瘤，在治疗上具有独特的优势。总之，砒霜的

抗癌机制至少有：诱导细胞凋亡和部分分化；调控细胞凋亡基因的表达；使线粒体内膜跨膜电位下降；阻抑细胞增殖。

【分析方法】

气相色谱法分析三氧化二砷在人体内的药代动力学[4]

仪器：GC－900 型气相色谱仪，CDMC－1B 型色谱数据处理机。

色谱条件：色谱柱长 2m，固定液为 3%OV－17，进样温度 200℃，以纯氮为载气，流速为 45mL·min^{-1}。

原理：三价砷与二巯基丙醇（BAL）结合形成 1 个五元环状化合物，采用气相色谱法测定体液和组织中砷含量。

分析样品的测定：取 1mL 血浆、尿液或 1g 头发或指甲，加入浓硝酸与浓高氯酸处理加热至近干，溶解于 1.5mol/L HCl、10% KI 和 1%硫脲溶液中。加入 BAL 0.5 mL 和甲苯 1.0mL，离心后取上层液用气相色谱仪测定。

系统适用性分析：采用外标法，线性范围为 0.15～2.50nmol，回归方程 $y = 0.298x + 0.010$（$r = 0.9983$），最低检测限为 0.12 pmol，变异系数 $CV < 0.065$。本法血砷、尿砷回收率为 95.2%～104.3%，发砷回收率为 94.3%～105.2%，指甲砷回收率为 93.8%～105.8%。

参　考　文　献

1. 袁倬斌，韩树波，朱敏. 含砷矿物药在体内存在形态的研究方法. 药学学报，1999，34（6）：475～480
2. 孔祥瑞主编. 必需微量元素的营养、生理及临床意义. 合肥：安徽技术出版社，1982：394
3. Menry AS，Alexis PN. Trace－element analysis in clinicalchemistry. *Clinical Chemistry*，1971，17：461
4. 倪建华，陈国强，沈志祥，等. 静脉滴注三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的药代动力学分析. 中华血液学杂志，1997，18（5）：250～253
5. 胡礼炳，曾甫清，金悠，等. 三氧化二砷膀胱灌注的药代动力学分析. 中华实验外科杂志，2004，21（10）：1275
6. 孙鸿德，马玲，胡宵晨，等. 癌灵一号结合中医辨证治疗急性早幼粒细胞白血病 32 例. 中国中西医结合杂志. 1992，12（3）：170
7. 唐伟，陈国强，史桂英，等. 三氧化二砷对急性早幼粒细胞白血病细胞株的双重效应研究. 中华医学杂志，1997，77（7）：509
8. 张日，朱子玲，仇红霞，等. 三氧化二砷诱导 K562 细胞凋亡的初步研究. 苏州医学院学报，1999，19（11）：1156～1158
9. 陈洪，潘其声，秦叔逵，等. 三氧化二砷对 Bel－7402 人肝癌细胞株的促凋亡作用. 南京铁道医学院学报，2000，19（2）：79～82
10. 高勇，贾绍昌，王杰军，等. 三氧化二砷诱导人胰腺癌细胞凋亡的实验研究. 第二军医大学学报，2001，22（1）：43～46
11. 郑毓武，林英城，吴名耀，等. 三氧化二砷诱导人鼻咽癌细胞凋亡的实验研究. 肿瘤防治杂志，2004，11（1）：35～37

第七章　蛋白类中药成分

细胞毒素 – 14

【英文名】Cytotoxin – 14

【化学结构】

多肽，m = 7448 Da

【来源】

眼睛蛇 *Naja naja atra* 的毒液[1]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给大鼠静脉注射^{131}I – 细胞毒素 – 14 后 0.5h，肾脏浓度最高，为 5979dpm/mg 组织，是对照组动物的 14 倍。较高浓度分布的脏器有肝、脾、胰腺和肾上腺。给药后 2h，在脑中发现细胞毒素 – 14，浓度为 50 $dpm \cdot mg_{组织}^{-1}$，是对照组动物的 3 倍[2]。

2. 药代动力学

按 0.2$mg \cdot kg^{-1}$剂量给家兔静脉注射细胞毒素 – 14，血浆药物浓度 – 时间曲线符合开放二室模型，平均 $t_{1/2\alpha}$ = （5.8 ± 0.6）min，平均 $t_{1/2\beta}$ = （3.5 ± 0.2）h，表观分布容积 V_d = （1.7 ± 0.3）$L \cdot kg^{-1}$，清除率 CL = （5.6 ± 1.4）$mL \cdot min^{-1}$。按 0.5$mg \cdot kg^{-1}$剂量给家兔肌内注射，吸收迅速，t_{max} = （13.6 ± 2.4）min，C_{max} = （260 ± 90）$ng \cdot mL^{-1}$，吸收率常数 K_{ab} = （0.16 ± 0.0）mL^{-1}，血浆曲线下面积 AUC = （33 ± 15）$\mu g \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$[3,4]；绝对生物利用度为（34 ± 9）%[3]。

按 50$mg \cdot kg^{-1}$剂量给大鼠灌胃细胞毒素 – 14，可经肠道吸收，血浆达峰浓度 C_{max} = （75 ± 15）$ng \cdot mL^{-1}$[4]。

【生物活性】

对人癌细胞系细胞有选择性细胞毒活性[2]。

【分析方法】

生物素 – 抗生素蛋白酶联免疫法测定家兔血浆中细胞毒素 – 14 的浓度[3]

参 考 文 献

1. Zhong XY, Liu GF, Wang QC. Purification and anticancer activity of cytotoxin – 14 from *venom* of *Naja naja atra*. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1993, 14 (3): 279 ~ 282
2. Guo MP, Wang QC, Liu GF. Distribution of ^{131}I – cytotoxin 14 from Naja naja atra venom in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1994, 15 (1): 90 ~ 92

3. Guo MP, Wang QC, Liu GF. Pharmacokinetics of cytotoxin from Chinese cobra (Naja naja atra) venom. *Toxicon*, 1993, 31 (3): 339 ~ 343

4. Guo MP, Wang QC, Liu GF. Pharmacokinetics of cytotoxin 14 from Naja naja atra venom. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1992, 13 (6): 544 ~ 546

眼镜蛇神经毒素

【英文名】Neurotoxins

【化学结构】

多肽

【来源】

1. 眼镜蛇 *Naja naja atra*

【ADME/Tox.】

按 0.39mg·kg^{-1}剂量给予家兔直肠冰茶栓剂^{125}I－眼镜蛇神经毒素，给药后 0.25、0.5、1、2、3、6、12、24h 血浆中药物浓度分别为（3.8 ± 2.6）、（5.88 ± 6.4）、（10.1 ± 2.5）、（12.1 ± 4.3）、（8.1 ± 6.4）、（4.1 ± 2.4）、（4.8 ± 4.5）、（3.0 ± 2.1）ng·mL^{-1}[1]。证明眼镜蛇神经毒素能透过直肠黏膜吸收。

【生物活性】

镇痛作用。

【分析方法】

家兔血浆中眼镜蛇神经毒素的放射性核素（^{125}I）示踪法测定[1]。

仪器：Beckman 公司 FT －1901G1 型计数器、5200 型^{125}I 计数器。

方法：^{125}I－眼镜蛇神经毒素采用氯胺 T 法标记，血浆中眼镜蛇神经毒素浓度采用同位素结合三氯醋酸沉淀法测定。

系统适用性分析：眼镜蛇神经毒素浓度在 5 ~ 500ng·mL^{-1}之间线性关系良好，相关系数 $r = 0.9990$，平均回收率为 86.8%，*RSD* 小于 10%，最小检测线为 3ng·mL^{-1}。

参　考　文　献

1. 秦泰春，俞丽霞，王泽时. ^{125}I－标记眼镜蛇神经毒素透过家兔直肠吸收实验研究. 浙江中医学院学报，2001，25 (5)：55 ~ 57

水　蛭　素

【英文名】Hirudin

【化学结构】

一条含 65 个氨基酸的单链多肽，分子量为 7000 道尔顿。*N* 末端有三对二硫键（Cys 6－Cys14，Cys16－Cys28，Cys32－Cys39），使 *N* 末端肽链绕迭成密集的环肽结构，对蛋白结构起稳定作用。其氨基末端含活性中心，能识别底物－凝血酶碱性氨基酸富集位点，并

与之结合。C 末端富含酸性氨基酸残基，9 个氨基酸中有 5 个为酸性氨基酸，几乎所有的天然水蛭素或重组水蛭素都有一个特殊的结构，即 63 位硫酸化的酪氨酸残基。肽链中部还有一个由 Pro – Lys – Pro 组成的特殊序列，不被一般蛋白酶降解，从而维持水蛭素分子的稳定性[1]。

【来源】

1．水蛭 *Hirude nipponica* Whitman 以及其他水蛭科动物唾液腺分泌物中提取得到的一种蛋白质。

【ADME/Tox.】

1．吸收

水蛭素为大分子多肽，口服不易吸收。皮下给药吸收率为 100%，生物利用度为85% ~ 100%，可以在血浆或尿液中测出其药物浓度。皮下注射 1 ~ 2h 血药浓度达峰值。气管内灌注有少许吸收，直肠或十二指肠给药后在血中没有检测到水蛭素。连续皮下注射水蛭素，血药浓度相对稳定在一段较长时间。治疗中每 8 h 给药一次，未发现在体内蓄积。

2．分布

水蛭素在体内主要分布在细胞外液，不易通过血脑屏障，但可少量通过胎盘。

3．代谢

水蛭素在血浆中稳定，几乎不被肝脏降解代谢。

4．排泄

水蛭素通过肾脏由尿中排泄，但在不同动物排泄率不同。在狗几乎完全经肾小球滤过而排泄；在狒狒经肾脏的排泄率是给药剂量的 40%；在猪为 20%；在大鼠为 10%。绝大部分以活性原形或衍生物的形式从肾小球滤过。

5．药代动力学

静脉注射给药后，迅速分布到细胞外，半衰期为 5 ~ 18min。给健康人静脉注射后，最大血浆浓度可达到 0.6 ~ 1.0mg·L^{-1}。一次静脉给药或多次给药后，水蛭素以开放二室模型在全身分布。皮下给药后，无论是单次给药还是多次给药，均以一室模型在全身分布，半衰期显著延长，大约为 1h，达到最大血浆浓度时间为 1.7 ~ 2.16h，并维持稳定的血浆浓度直到药物释放完全。单次或多次给药后，以一级动力学的形式消除，即消除速率常数呈线性[2]。按 0.5mg·kg^{-1}剂量给志愿受试者静脉注射水蛭素，血药浓度 – 时间曲线符合二室开放模型[1]，主要药代动力学参数为：$t_{1/2\alpha}$ = 0.2h，$t_{1/2\beta}$ = 1.7h，$AUC_{0\to 12h}$ = 3.15μg·mL^{-1}·h^{-1}，CL = 170 mL·min^{-1}，V_d = 0.28 L·kg^{-1}，CL_t = 130 mL·min^{-1}。因此，水蛭素表观分布容积较小，清除较快。肾清除率占总清除率的 80%，提示肾清除是水蛭素从体内清除的主要途径。当以生物大分子或其他大分子为载体时，水蛭素从血浆中的清除延长。水蛭素的肾清除率与肾肌酐清除率有显著的线性相关性。肾功能不全患者的水蛭素清除时间延长，双侧肾切除患者的水蛭素半衰期显著延长，约 10 天。在肾病患者，水蛭素的血浆 *AUC* 比正常健康志愿受试者高约 30 倍。

【生物活性】

水蛭素能与凝血酶特异性结合，是一个二相的过程。首先羧基末端，即“尾部”封闭凝血酶的底物识别位点，使凝血酶的构型发生轻微的改变，促进水蛭素的氨基末端，即

“头部”与凝血酶的活性中心结合，从而抑制了凝血酶的催化活性。天然水蛭素、重组水蛭素以及它们的类似物都有这两个结合位点[3]。

水蛭素是一种直接凝血酶抑制剂，产生抗凝作用不依赖 AT Ⅲ和肝素辅因子Ⅱ[4]。与肝素相比有明显的优点。水蛭素及其类似物能高效的抑制血栓中的凝血酶和游离的凝血酶，而肝素－抗凝血酶Ⅲ因子复合物对血栓中的凝血酶几乎没有作用。此外，水蛭素不仅能够抑制激活状态的凝血酶，还能对凝血酶产生机制起负反馈作用，通过抑制凝血酶活性，从而阻断血凝过程的级联反应，抑制凝血酶诱导的血小板活性。因此，水蛭素的抗凝作用非常专一，抗凝效果比肝素强。

水蛭素及其衍生物也同样具有抗凝血酶的活性。

在临床应用上，水蛭素用于治疗急性心肌梗死的研究、治疗不稳定型心绞痛的研究、预防深静脉血栓的研究、治疗肝素相关性血小板减少症的研究和血液透析过程中抗凝的研究。

总之，水蛭素是一种高效、专一、安全的凝血酶抑制剂。与肝素、乙酰水杨酸等传统的抗凝药物相比，水蛭素用量小，疗效高，不良反应少而轻，不会引起过敏反应。是一种新型的抗凝、防栓药物。

【分析方法】

目前，高效液相色谱法[5]、酶联免疫吸附法（ELISA）[6]和双抗体夹心 ELISA[7]等皆以应用于水蛭素在生物体内浓度的测定。

参 考 文 献

1. Markwardt F. The development of hirudin as an antit－hombotic drug. *Thomb. Res.*, 1994, 74 : 1～23
2. Raake W. 1 Anti－thombotic action of recombinant hirudin in a venous thombosis model. *Haemostasis*, 1991, 21: 127～132
3. Johnson PH. Hirudin: clinical potential of a thombin inhibitor. *Ann. Rev. Med.*, 1994, 45: 165～177
4. Das J. Thombin active site ingibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 1995, 3: 999～1007
5. Henschen A, *et al*. Identification by HPLC analysis of the unaltered forms of hirudin and desulfated hirudin after kidney passage. *Thromb. Res* (Suppl Ⅶ). 1987: 37
6. Spinner S, *et al*. Quantitative enzyme－linked immunosorbent assay (ELISA) for hirudin. *J. Immunol. Method*, 1986, 87: 79～83
7. Stofler G, *et al*. Epitope mapping and quantitation of hirudin with polyclonal and monoclonal antibodies. *Thromb. Res*. (suppl Ⅶ), 1987: 31

蕲　蛇　酶

【英文名】Agkistrodon acutus enzyme

【化学结构】

主要成分为类凝血酶，分子量为（27 000 ± 3000）Da。

【来源】

1. 尖吻蝮 *Deinagkistrodon acutus* 蛇毒分离纯化的一种凝血酶样酶（thromlin－like en-

zymes)[1]以及东北白眉蝮蛇毒为原料的降纤酶和以五步蛇毒为原料制得（的蕲蛇酶）。

【ADME/Tox.】

1. 分布

蕲蛇酶在动物体内主要分布在肾、肝和脾，其他脏器分布甚少[2-4]；与家兔血清蛋白结合率为30.63%[5]。蕲蛇酶不在体内蓄积，而由肾、肝和脾等脏器降解，排出。

一次性快速给小鼠静脉注射^{125}I－尖吻蝮蛇毒促凝组分后2h，肺、肝、脾、肾、肠和睾丸等皆有放射性分布。肺、肝、肾等血流丰富的器官促凝组分分布较多，其中肾脏和尿液的分布最高。胆汁中也有放射性分布，并与对照组有显著性差异。心、脑、肌肉及脂肪组织中无放射性分布。这可能与此组分分子量较大，不易透过血管及血脑屏障有关[6]。

2. 排泄[5]

按300μg·kg^{-1}（5.997×10^6 cpm·kg^{-1}）剂量给大鼠尾静脉注射^{131}I－蕲蛇酶，从尿液放射性测定计算，24h的排泄率为给予量的（32.8±0.48）%，其中可被三氯醋酸沉淀的放射性占（5.14±1.34）%，为给予量的（1.7±0.48）%。24h粪便中放射性排出率为给予量的（4.196±0.99）%，未检到可被三氯醋酸沉淀的放射性。合计由尿、粪放射性排出率为37.76%[5]。由于在24h内约有90%左右的蕲蛇酶离开血液，而其释放的^{131}I一半以上留在体内，按尿粪中放射性排出率37.76%推算，则和蕲蛇酶的血浆$t_{1/2}$消除相近。因此，可以认为24h内尿、粪中实际排出率为80%左右。

一次性快速给小鼠静脉注射^{125}I－尖吻蝮蛇毒促凝组分后2h，肺、肝、肾等血流丰富的器官促凝组分分布较多，其中肾脏和尿液的分布最高，提示促凝组分主要是能通过肾脏排泄的，其排泄在4h比2h高。胆汁中也有放射性分布，并与对照组有显著性差异，提示也有部分药物由胆汁排泄[6]。

3. 药代动力学

分别一次按150、300和450 U·μg^{-1}剂量给健康志愿受试者静脉滴注蕲蛇酶，血药－时间曲线符合二室开放模型[7]，其主要药代动力学参数为：

150 U·μg^{-1}剂量：A=（24.84±12.99）ng·mL^{-1}，B=（6.27±2.39）ng·mL^{-1}，α=（0.776±0.499）h^{-1}，β=（0.044±0.007）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$=（0.66±0.11）h，$t_{1/2\beta}$=（15.95±2.41）h，V_d=（5.4±1.5）L·kg^{-1}，V_c=（5.0±1.7）L·kg^{-1}，K_{12}=（0.40±0.32）h^{-1}，K_{21}=（0.19±0.16）h^{-1}，K_{10}=（0.23±0.21）h^{-1}，AUC=（191.6±77.4）ng·h^{-1}·mL^{-1}，CL=（0.94±0.51）mL·h^{-1}。

300U·μg^{-1}剂量：A=（39.92±20.48）ng·mL^{-1}，B=（27.93±12.59）ng·mL^{-1}，α=（0.808±0.287）h^{-1}，β=（0.037±0.009）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$=（0.96±0.34）h，$t_{1/2\beta}$=（18.80±4.94）h，V_d=（5.4±1.8）L·kg^{-1}，V_c=（4.8±1.9）L·kg^{-1}，K_{12}=（0.38±0.21）h^{-1}，K_{21}=（0.37±0.13）h^{-1}，K_{10}=（0.24±0.21）h^{-1}，AUC=（687.8±244.6）ng·h^{-1}·mL^{-1}，CL=（0.49±0.29）mL·h^{-1}。

450 U·μg^{-1}剂量：A=（35.76±37.74）ng·mL^{-1}，B=（21.29±11.8）ng·mL^{-1}，α=（0.760±0.413）h^{-1}，β=（0.037±0.008）h^{-1}，$t_{1/2\alpha}$=（0.22±0.77）h，$t_{1/2\beta}$=（19.73±4.28）h，V_d=（5.5±1.2）L·kg^{-1}，V_c=（5.2±1.8）L·kg^{-1}，K_{12}=（0.45±0.28）h^{-1}，

K_{21} = （0.21 ± 0.09）h^{-1}，K_{10} = （0.13 ± 0.07）h^{-1}，AUC = （700.9 ± 401.2）$ng \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$，$CL$ = （0.67 ± 0.36）$mL \cdot h^{-1}$。

3种剂量的 $t_{1/2\beta}$在 16～20h 之间，每天用药 1 次保持波动较小的血药浓度，又不引起蓄积。

蕲蛇酶在大鼠体，其 $t_{1/2}$为 7h，中心室表观分布容积占动物体重的 8%，总表观分布容积约占体重的 20%[8]。

亦有报道单一组份尖吻蝮蛇毒类凝血酶在兔体内的药动学过程，采用放射性核素示踪动力法和聚丙烯酰胺凝胶电泳相结合，检测体液中的原形物浓度。兔静脉注射尖吻蝮蛇毒类凝血酶 0.5、1、1.5 $U \cdot kg^{-1}$三个剂量后，快分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$在 12.6～16.5 min 范围内，慢分布相半衰期 $t_{1/2\beta}$在 131.6～164.7 min 范围内，消除相半衰期 $t_{1/2\gamma}$在 988～1292 min 范围内；药－时曲线下面积 $AUC_{0\to 24h}$分别为（2833 ± 312）、（5780 ± 275）、（1070 ± 12）$ng \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$，比例为 1:2:0.4:3.77。静脉注射尖吻蝮蛇毒类凝血酶三个剂量后，药－时曲线符合三室模型特征，三个时相半衰期各剂量组间无显著性差异，药－时曲线下面积与给予剂量成正比，表明尖吻蝮蛇毒类凝血酶在家兔体内的分布和消除为一级线性动力学过程，排泄以肾脏为主[9]。

4. 毒性和/或不良反应[10]

蕲蛇酶的小鼠半数致死量 LD_{50}为 15.12（12.6～18.3$mg \cdot kg^{-1}$）。

健康志愿者分 3 组，分别一次静脉滴注蕲蛇酶注射液 1U（150μg）、2U（300μg）、3U（450μg）。3 种剂量均能使血小板明显抑制，血小板明显减少，部分凝血活酶时间明显延长，纤维蛋白原明显下降，血浆 FDP 含量明显增多，优球蛋白溶解时间明显缩短，优球蛋白复钙时间明显延长，并大多呈量效关系。对凝血酶原时间无明显变化。3 种剂量对血浆 ALT、AST、ALP、总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆固醇及胆红素等的影响均在正常波动范围内，此说明对肝功能无损害作用。其中对胆固醇则反有降低效果。对尿素氮和肌酐的影响亦均在正常波动范围内。对血糖亦无明显影响。对白细胞和血红蛋白等血像的影响亦在正常波动范围内。结果说明蕲蛇酶在高达 3U（450μg）剂量下，对肝、肾、血像无明显不良反应。呼吸、血压、脉搏及体温均无明显变化。

蕲蛇酶在常规治疗剂量下能明显抑制血小板聚集，部分患者出现血小板计数减少，皮下及黏膜少量出血，停药后可自行恢复。蕲蛇酶可引起过敏反应如皮疹。

对蕲蛇酶过敏者、有出血倾向者或严重凝血障碍者溃疡病、肺结核病活动期及孕妇均禁用。

【生物活性】

临床药理研究证明蕲蛇酶具有降低血中纤维蛋白原浓度[11]，抑制血小板聚集作用[12]，能预防动物的动脉、静脉血栓形成。蕲蛇酶对改善糖尿病并发高黏血症具有良好的临床效果，见效快，疗程短，远期疗效稳定。降低血黏度对预防糖尿病病人心脑血管并发症亦有积极意义[13]。蕲蛇酶还有促进血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活剂，提高其纤溶活性的作用[14]。对急性脑梗死能改善病灶周围的侧枝循环有明显作用，故蕲蛇酶实为一种新型的抗栓、改善微循环的药物[15]。Ⅲ期临床试验证明蕲蛇酶注射液是治疗急性脑梗死有效的药物，不良反应轻微[16]。

在尾静脉注射体外培养的黑色素瘤 B16 和肉瘤 S－180 细胞的小鼠肺转移模型，注射瘤细胞前后分别腹腔注射蕲蛇酶，20 天后处死小鼠，计数肺表面转移瘤结节数。蕲蛇酶剂量在 2～5AU/kg 能明显减少 B16 在 C57BL 小鼠及 S－180 在昆明鼠的肺转移结节数，但对转移瘤小鼠的生命无明显的延长作用。提示蕲蛇酶具有抗小鼠实验性肿瘤转移作用[17]。

【分析方法】

ELISA 方法分析蕲蛇酶在人体的药代动力学[7]。

【附记】

经原北京医科大学第一附属医院等五家临床单位Ⅱ期临床研究结果表明，本品治疗急性脑血栓性疾病显效率达 75.3%，总有效率 94.8%。经以北京医科大学第一附属医院为组长单位，全国 40 家医院完成 1472 例的Ⅲ期临床试验结果表明，蕲蛇酶注射液治疗急性脑梗死等血栓性疾病显效率为 75.6%，有效率为 94.2%。以上两组临床试验表明蕲蛇酶注射液是治疗血栓性疾病的安全有效的药物。

参 考 文 献

1. 刘广芬，王晴川，陈清澄，等. 尖吻蝮（*Agkistrodon acutus*）蛇毒凝血酶样酶的分离纯化及其生化药理研究. 福建医学院学报，1989，23：303～308
2. 王晴川，魏京娜，刘广芬. ^{131}I 标记尖吻蝮蛇毒凝血酶样酶在动物体内的分布. 中国药理学与毒理学杂志，1991，5 (1)：56～58
3. 魏京娜，王晴川，刘广芬. 尖吻蝮蛇毒凝血酶样酶在兔体内的药物动力学. 中国药理学与毒理学杂志，1990，4 (3)：213～215
4. 王晴川，魏京娜，刘广芬. ^{131}I 标记尖吻蝮蛇毒凝血酶样酶在动物体内的分布. 中国药理学与毒理学杂志，1991，5 (1)：56～58
5. 王晴川，刘广芬，卢玉秀，等. 蕲蛇酶在实验性动物的尿、粪排泄率和血浆蛋白结合率研究. 中国《蛇志》杂志，1997，9 (3)：12～13
6. 黄韶玲，管锦霞，余清声. ^{125}I 标记尖吻蝮蛇毒促凝组分在小白鼠体内的分布. 中国《蛇志》杂志，1997，9 (4)：8～9
7. 王晴川，刘广芬，王秀敏，等. 蕲蛇酶在健康人的药物代谢动力学. 中国《蛇志》杂志，1997，19 (3)：14～15
8. 朱龙翔，王晴川，刘广芬. 尖吻蝮蛇毒凝血酶样酶的药代动力学. 中国药理学与毒理学杂志，1987，1 (5)：353～356
9. 高涌，龙启才. 尖吻蝮蛇毒类凝血酶在兔体内的药代动力学研究. 广州医学院学报，1999，27 (2)：5～9
10. 刘广芬，王晴川，陈清澄，等. 蕲蛇酶在健康志愿者的Ⅰ期临床研究. 中国《蛇志》杂志，1997，9 (3)：16～18
11. 王晴川，刘广芬，刘必雄. 尖吻蝮（Agkistrodon acutus）蛇毒凝血酶样酶对血小板聚集功能抑制作用. 两栖爬行动物学报，1985，4 (3)：247～252
12. 刘广芬，王晴川，许云禄. 蕲蛇酶（尖吻蝮蛇毒凝血酶样酶）对动物实验性血栓的防栓和溶栓作用. 中国《蛇志》杂志，1997，9 (3)：2～5
13. 翁松年，张文荣，叶藜藜，等. 蕲蛇酶对老年糖尿病并发高黏血症病人血液流变学的影响. 中国老年学杂志，1999，19 (3)：146～147

14. 许云禄，刘广芬，王晴川. 蕲蛇酶对血管内皮细胞纤维蛋白溶解功能的影响. 中国药理学通报，2003，19 (7)：814～818
15. 李国前，杨小霞，赖金狮，等. 蕲蛇酶治疗急性脑梗死临床分析. 中国神经精神疾病杂志，1999，25 (2)：119～120
16. 赵桂萍，赵玉宾，李美琳，等. 蕲蛇酶注射液治疗急性脑梗死Ⅲ期临床研究. 中风与神经疾病杂志，2004，21 (4)：371～372
17. 翁绳美，刘广芬，王晴川. 蕲蛇酶抗小鼠实验性肿瘤转移作用研究. 中国《蛇志》杂志，2000，12 (3)：5～6

α－苦瓜子蛋白

【英文名】α－Momorcharin

【化学结构】

由250个氨基酸组成的碱性糖蛋白，相对分子量为28[1]。

【来源】

1．苦瓜 *Momordica charantia* L. 的种子[2,3]

【ADME/Tox.】[4]

本品在体内易于，生物利用度为76.6%。

给大鼠按10dpm·g^{-1}剂量静脉注射后^{125}I－α－苦瓜子蛋白，血药放射性－时间曲线符合二室模型。放射性分布以肾为最高，其次为胚胎、卵巢、子宫、肝、脂肪等组织，主要经尿排泄。

【生物活性】

苦瓜蛋白成分具有抗精子正常发育的作用，能使雄鼠睾丸缩小，曲细精管生精上皮细胞受损，细胞内RNA含量减少，给药组受孕率、产仔率与对照组比较有显著性差异[2]。α－苦瓜蛋白具有抑制孕酮分泌的作用，按40mg·kg^{-1}剂量给予大鼠，孕酮比对照组下降6～7倍[5]；α－苦瓜蛋白还能导致早期及中期流产、致畸、抗肿瘤、免疫抑制和核糖体失活[6]；具有抗HIV活性，可显著抑制HIV－1急性期复制，但对慢性感染的T淋巴细胞无效[7]。α－苦瓜子蛋白是苦瓜子蛋白中唯一具有抗HIV－1活性的成分[8]。

参　考　文　献

1. Yeung HW，Li WW，Law LK，*et al*. Alpha and beta momorcharins. *Int. J. Pept. Protein Res.*，1986，28：518～524
2. 常凤岗，等. 苦瓜抗生育活性成分的化学研究. 中草药，1995，21 (6)：281
3. Ho WK，Liu SC，Shaw PC. Cloning of the cNDA of alpha－momorcharin：a ribosome inactivating protein. *Biochim. Biophys. Acta*，1991，1088 (2)：311～314
4. 吴强，刘福阳，金莅颖，等. ^{125}I－α－苦瓜子蛋白的大鼠药代动力学研究. 生殖与避孕，1993，13 (4)：258
5. 吴强，刘福阳，韩维田. α－苦瓜子蛋白对人绒毛细胞培养液及小鼠血清中孕酮的影响生殖与避孕. 1995，15 (6)：459～461

6. Ng TB, Chan WY, Yeung HW. Proteins with abortifacient, ribosome inactivating, immunomodulatory, anti - tumor and anti - AIDS activities from cucurbitaceae plants. *Gen. Pharmacol.*, 1992, 23 (4): 579 ~ 590
7. Zheng YT, Ben KL, Jin SW. Alpha - momorcharin inhibits HIV - replication in acutely but not chronically infected T - lymphocytes. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, 1999, 20 (3) 239 ~ 243
8. 汪猷主编. 天花粉蛋白（第二版）. 北京：科学出版社，2000：379

蓖麻毒素

【英文名】Ricin

【化学结构】

一种植物糖蛋白（毒素），相对分子量在 62kD ~ 65kD 之间，由 A、B 两条多肽链通过二硫键组成异二聚体。其中，A 链分子量为 30（或 32）kDa，为效应链，具有糖苷酶活性，有使核糖体失活的能力；B 链 B 链分子量为 32kDa，为结合链，含有两个半乳糖或半乳糖残基结合位点，可与细胞表面的含半乳糖残基的受体结合，通过内陷作用进入细胞质，发挥毒性作用。蓖麻毒素 A、B 链上还分别含有 1 和 2 个糖支链，链末端均为甘露糖残基，可以和网状内皮细胞特别是巨噬细胞结合[1,2]。

【来源】

1. 蓖麻 *Ricinus communis* L. 的种子[3]

【ADME/Tox.】

1. 吸收

给予小鼠灌胃蓖麻毒素，进入循环系统的蓖麻毒素仅占给予剂量的 0.015%[4]。

2. 分布

静脉给予动物放射性标记的蓖麻毒素，在体内广泛分布，尤其是脾脏、肝脏、心脏、肾脏和胸腺[5-7]。腹腔注射亦有类似的结果[5]。鼻腔给予小鼠蓖麻毒素气雾剂，其分布与静脉给药相似，但分布量明显不同。给药后 15min 肺中放射活性最强，呈双指数模式消除，$t_{1/2\beta}$较长，接近 40h。甲状腺、肾脏和睾丸在给药后 8h 放射性最强；肝脏、心脏、胸骨、脾和血液在给药后 1h 放射性最强；胸腺在给药后 4h 放射性最强。在胃肠道亦测出较强的放射活性，胃中呈现吸收相和双室消除。胃和十二指肠在给药后 15min 放射性最强；空肠在给药后 1h 放射性最强；回肠、盲肠和结肠在给药后 8 h 放射性最强[8]。

3. 代谢

静脉给予蓖麻毒素，可被组织降解为低分子量产物，给药后 4h 从肾脏经尿液排泄[5,7]。

4. 排泄

蓖麻毒素在动物体内的低分子量降解产物从肾脏经尿液排泄[5,7]。

5. 药代动力学

鼻腔给予小鼠^{125}I - 蓖麻毒素气雾剂，在肺、胃、肝脏和脾脏等组织中的药代动力学。

肺组织中：$\alpha = (0.69 \pm 0.30)\ h^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (1.01 \pm 0.44)\ h$，$\beta = (0.017 \pm 0.011)\ h^{-1}$，$t_{1/2\beta} = (39.74 \pm 25.12)\ h$，$K_{10} = (0.044 \pm 0.022)\ h^{-1}$，$t_{1/2}K_{10} = (15.83 \pm 7.78)\ h$，$K_{12} =$

(0.39 ± 0.17) h^{-1}, K_{21} = (0.27 ± 0.14) h^{-1}, C_{max} = (183 500 ± 16 550) pg, AUC = (4191 000 ± 1950 000) $pg \cdot h^{-1}$。

胃组织中：α = (0.29 ± 0.021) h^{-1}, $t_{1/2\alpha}$ = (2.40 ± 0.17) h, β = (0.070 ± 0.028) h^{-1}, $t_{1/2\beta}$ = (9.84 ± 3.87) h, K_{01} = (4.27 ± 0.11) h^{-1}, $t_{1/2}K_{01}$ = (0.16 ± 0.004) h, K_{10} = (0.22 ± 0.0089) h^{-1}, $t_{1/2}K_{10}$ = (3.16 ± 0.13) h, K_{12} = (0.047 ± 0.0087) h^{-1}, K_{21} = (0.093 ± 0.039) h^{-1}, t_{max} = (0.70 ± 0.010) h, C_{max} = (201 900 ± 1246) pg, AUC = (1108 000 ± 40 480) $pg \cdot h^{-1}$。

肝脏组织中：K_{01} = (1.49 ± 0.35) h^{-1}, $t_{1/2}K_{01}$ = (0.47 ± 0.11) h, K_{10} = (0.040 ± 0.005) h^{-1}, $t_{1/2}K_{10}$ = (17.38 ± 5.92) h, t_{max} = (2.50 ± 0.25) h, C_{max} = (718.5 ± 100.5) pg, AUC = (19 910 ± 4729) $pg \cdot h^{-1}$。

脾脏组织中：K_{01} = (1.10 ± 0.20) h^{-1}, $t_{1/2}K_{01}$ = (0.63 ± 0.11) h, K_{10} = (0.072 ± 0.010) h^{-1}, $t_{1/2}K_{10}$ = (9.62 ± 1.37) h, t_{max} = (2.64 ± 0.28) h, C_{max} = (542.4 ± 27.5) pg, AUC = (9108 ± 825) $pg \cdot h^{-1}$。

6. 毒性和/或不良反应

A、B 单链皆无毒性，但 A、B 单链结合在一起形成的蓖麻毒素则有高毒性[2]，是有机膦神经毒剂 VX 的 385 倍，是氰化物的 6000 倍。

蓖麻毒素毒性作用机理包括：抑制蛋白质合成、诱导细胞因子损伤、脂质过氧化损伤和诱导细胞凋亡。

小鼠静脉注射蓖麻毒素的 LD_{50}为 55 ~ 65ng/小鼠[5]。

【生物活性】

蓖麻毒素对小鼠艾氏腹水瘤细胞、L1210 白血病、B16 黑痣瘤和 Lewis 肺癌的生长皆有明显抑制作用，它通过抑制蛋白质合成来杀死癌细胞，可用来治疗癌症。但由于真核细胞表面皆普遍存在末端为半乳糖的配体，使蓖麻毒素失去靶向作用，表现为非特异性毒性。

蓖麻毒素在体外抑制昆虫的蛋白质合成，而对植物自身翻译系统活力的抑制作用很低，有可能利用蓖麻毒素替代化学杀虫剂来防治虫害。

【分析方法】

对于蓖麻毒素的检测，应用较多的是免疫技术[9-11]，优点是灵敏度高、便于测定生物样本（如血样、尿样），但由于抗体制备困难、有交叉反应、操作复杂、耗时冗长等缺点，不能满足当前快速检测的需要。近年发展了基于肽质量指纹谱技术鉴定蓖麻毒素的新方法。

参 考 文 献

1. Olsnes S, Kozlov J V. Ricin. *Toxicon.*, 2001, 39 (11): 1723 ~ 1728
2. Olsnes S. The history of ricin, abrin and related toxins. *Toxicon.*, 2004, 44 (4): 361 ~ 370
3. Lord JM, Gould J, Griffiths D, O'Hare M, *et al*. Ricin: cytotoxicity, biosynthesis and use in immunoconjugates. *Progr. Med. Chem.*, 1987, 24: 1 ~ 28
4. Ishiguro M, Mitarai M, Harada H, *et al*. Biochemical studies on oral toxicity of ricin. I. Ricin administered orally can impair sugar absorption by rat small intestine. *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 31 (9): 3222 ~ 3227

5. Fodstad O, Olnes S, Pihl A. Toxicity, distribution and elimination of the cancerostatic lectins abrin and ricin after parenteral injections into mice. *Br. J. Cancer*, 1976, 34: 418 ~ 425
6. Thorpe PE, Detre SI, Foxwell BMJ, *et al*. Modification of the carbohydrate in ricin with metaperiodate – cyanoborohydride mixtures. Effects on toxicity and *in vivo distribution*. *Eur. J. Biochem.*, 1985, 147: 197
7. Ramsden CS, Drayson MT, Bell EB. The toxicity, distribution and excretion of ricin holotoxin in rats. *Toxicology*, 1989, 55: 161 ~ 171
8. Doebler JA, Wiltshire ND, Mayer TW, *et al*. The distribution of [^{125}I] ricin in mice following aerosol inhalation exposure. *Toxicology*, 1995, 98 (1 – 3): 137 ~ 149
9. Godal A, Olsnes S, Pihl A. Radioimmunoassays of abrin and ricin in blood. *J. Toxicol. Env. Health.*, 1981, 8 (3): 409 ~ 417
10. Shyu R H, Shyu H F, Liu H W, *et al*. Colloidal gold – based immunochromatographic assay for detection of ricin. *Toxicon.*, 2002, 40 (13): 255 ~ 258
11. Poli M A, Rivera V R, Hewetson J F, *et al*. Detection of ricin by colorimetric and chemiluminescence ELISA. *Toxicon.*, 1994, 32 (11): 1371 ~ 1377

相思豆毒素

【英文名】Abrin

【化学结构】

一种剧毒性高分子糖蛋白类毒素，有相思豆毒素（abrin）－a、－b、－c和－d 4种同族毒素（isoabrins）存在，相对分子量介于63000～67000之间，由不同的基因所编码，同属于一个多基因家族[1]。相思豆毒素属于Ⅱ型核糖体失活蛋白，由A和B两条多肽链组成，彼此靠一个二硫键相连。A链相对分子质量为30000；B链相对分子质量为35000。

通过其晶体结构研究，发现相思豆毒素－a的A链分为3个结构域。结构域1由第1～109位氨基酸残基组成，包括a、b、c、d、e、f 6个β－折叠和A（14～28）、B（93～97）两个α－螺旋，它们在一级结构上的排序为aAbcdeBf。结构域2包括第110～197位氨基酸残基，由C（113～119）、D（131～142）、E（148～167）、F（169～180）、G（189～196）5个α－螺旋组成；结构域3包括第198～251位氨基酸残基，由H（198～207）、I（235～239）2个α－螺旋和g、h2个反平行β－折叠以及1个C端不规则卷曲组成，它们的顺序为HghI。A链活性中心主要集中在结构域2内，包括5个不变的氨基酸残基Tyr74、Tyr113、Glu164、Arg167、Trp198，5个保守氨基酸残基Asn72、Arg124、Gln160、Glu195、Asn196以及两个亲水性氨基酸残基Tyr173和Glu194。其中5个不变的氨基酸残基在所有核糖体失活蛋白中都很保守，Trp198和Arg167通过氢键被直接固定在主链上（Trp198～Leu242、Arg167～Asn72）；亲水性分子Tyr173通过和Glu195、Glu164相连，使得Glu164和Arg167相互靠近而形成氢键；亲水性分子Glu194首先和Asp199相连，再和Asn72连接，从而使与Asn72连接的Tyr74和与Glu164相连的Tyr113的两个芳香环处于平行位置而参与与腺嘌呤的结合[2]。

相思豆毒素B链分为两个结构域，每个结构域又包括α、β、γ、λ共4个亚区，其中α、β、γ组成每一结构域的主体结构，并具有同源性，亚区2λ连接B链的两个结构域，

亚区 1λ 参与 A、B 链之间二硫键的形成，2 个 λ 亚区间也有同源性，但与其他亚区不同。B 链的每个结构域还可形成一个圆柱形的疏水核[2]。相思豆毒素 - a 的 B 链还存在两条可以增加自身稳定性的糖链，第一条糖链通过甘露糖和半乳糖结合部位的邻近氨基酸残基相连而在相邻的两个相思豆毒素 - a 分子之间形成一个桥，从而使这两个分子呈线型聚合体；另一条覆盖在 B 链分子的表面。Asp27、Trp42、Asn51、Asn260 这 4 个位点在各种相思豆毒素的 B 链中非常保守，被普遍认为是 B 链的活性部位，其中 Asn51、Asn260 被认为是半乳糖的结合部位。后来发现第 253 位的氨基酸对 B 链的活性也至关重要，因为当把凝集活性弱的相思豆毒素 - b、- c 中 His253 恢复突变为相思豆毒素 - a、- d 中的 Trp 或 Typ 时，相思豆毒素 - b、- c 的凝集活性明显增强，此说明侧链为芳香环的氨基酸在 B 链与半乳糖的结合中有重要的作用[3]。

【来源】

1. 相思豆 *Abrus precatorius* L. 的种子[1,4]

【ADME/Tox.】[5]

1. 分布

给小鼠静脉注射^{125}I - 相思豆毒素，在器官中存留至少达 5h。按每克组织计算，放射强度最高的脏器是脾脏，其次是肾脏、心脏、肝脏和胸腺。腹腔注射亦有类似的分布结果。

2. 代谢

相思豆毒素在体内降解为低分子量降解产物。

3. 排泄

相思豆毒素在动物体内的低分子量降解产物从肾脏经尿液排泄。

4. 毒性和/或不良反应

相思豆毒素 - b 和相思豆毒素 - c 的 B 链凝集活性低，只有较弱的细胞毒性；相思豆毒素 - a 和相思豆毒素 - d 有极强的细胞毒性，小鼠的 LD_{50}为 0.04μg·kg^{-1}，成年人摄入的致死剂量为 5.0 ~ 7.0μg·kg^{-1}，其毒性强度是蓖麻毒素对小鼠毒性的 70 多倍。有报道给小鼠静脉注射相思豆毒素的 LD_{50}为 10 ~ 13 ng/小鼠。

【生物活性】

相思豆毒素的 A 链为毒性单位，具有 RNA N - 糖苷酶活性，可催化真核生物核糖体 60S 亚基中的 28S rRNA 特定部位脱腺嘌呤（在鼠中为 A4324 位），阻止核糖体与延长因子（EF - 2）结合，最终因蛋白质合成受到抑制导致细胞死亡。B 链具有凝集活性，为结合单位，有两个半乳糖结合位点，可以和细胞表面含半乳糖残基的 C3、C4 和脱氧的 C6 结合，帮助 A 链进入细胞质，发挥毒性作用[4,6]。单独的 A 链和 B 链皆无毒性，只有双链聚合形式才显示毒性作用。相思豆毒素除具有抑制蛋白质合成的功能外，还可引起细胞凋亡[7,8]。相思豆毒素可以使细胞中的巯基特异性抗氧化蛋白失活而启动细胞凋亡过程[9]。此外，低剂量的相思豆毒素还有镇静作用。

相思豆毒素对人的白血病、黑色素瘤细胞、Lewis 肺癌、淋巴瘤细胞以及小鼠艾氏腹水瘤细胞等的杀伤作用明显高于蓖麻毒素。

按 1.25μg·kg^{-1}剂量连续给小鼠注射相思豆毒素 5 天，胸腺和脾的重量，以及白细

胞、淋巴细胞、抗体形成细胞的数量明显增加[10]，提示相思豆毒素还可以增强机体的体液免疫。

【附记】

相思豆毒素的含量约占种子重量的2.8%～3.0%。

参 考 文 献

1. Lin JY, Lee TC, Hu ST, *et al*. Isolation of four isotoxic proteins and one agglutinin from jequiriti bean (*Abrus precatorius*). *Toxicon*., 1981, 19 (1): 41～51
2. Tahirov TH, Lu TH, Liaw YC, *et al*. Crystal structure of abrin－a at 2. 14A. *J. Mol. Biol*., 1995, 250 (3): 354～367
3. de Sousa M, Lynne M, Lord JM. Restoration of lectin activity to an inactive abrin B chain by substitution and mutation of the 2γ subdomain. *Eur. J. Biochem*., 1999, 260 (2): 355～361
4. Olsnes S. Toxic and nontoxic lectins from abrus precatorius. *Methods Enzymol*., 1978, 30: 323
5. Fodstad O, Olnes S, Pihl A. Toxicity, distribution and elimination of the cancerostatic lectins abrin and ricin after parenteral injections into mice. *Br. J. Cancer*, 1976, 34: 418～425
6. Olsnes S, Refnes K, Pihl A. Mechanism of action of the lectins abrin and ricin. Nature, 1974, 249: 627
7. Baluna R, Rizo J, Gordon BE, *et al*. Evidence for a structural motif in toxins and interleukin－2 that may be responsible for binding to endothelial cells and initiating vascular leak syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96 (7): 3957～3962
8. Baluna R, Coleman E, Jones C, *et al*. The effect of a monoclonal antibody coupled to ricin A chain－derived peptides on endothelial cells in vitro: insights into toxin－mediated vascular damage. *Exp. Cell Res*., 2000, 258 (2): 417～424
9. Shih SF, Wu YH, Hung CH, *et al*. Abrin triggers cell death by inactivating a thiol－specific antioxidant protein. *J. Biol. Chem*., 2001, 276 (24): 21870～21877
10. Lin SH, Chow LP, Chen YL, *et al*. Probing the domain structure of abrin－a by tryptic digestion. *Eur. J. Biochem*., 1996, 240 (3): 564～569

ω－芋螺毒素 SO3

【英文名】omega－Conotoxin SO3

【化学结构】

由25个氨基酸残基组成的小肽，含三对全交叉二硫键（二硫键的连接模式为 Cys^1－Cys^4，Cys^2－Cys^5，Cys^3－Cys^6），N端为Cys，C端酰胺化[1]。

【来源】

对我国南海线纹芋螺毒管基因克隆并经肽化学合成得到的，其作用机理与ω－芋螺毒素相似，是一种具有强镇痛作用的新型多肽[1]。

【ADME/Tox.】

ω－芋螺毒素目前已经可以人工合成并批量生产。有初步实验显示ω－芋螺毒素公司与Elan开发的Ziconotide（ω－芋螺毒素SNX－111的合成形式）结构相似，作用靶位相近。

将不同剂量的Ziconotide鞘内注射给22名慢性非恶性疼痛患者，考察了48h内其药代

动力学和药效学，其在脑脊液中半衰期为 2.9～6.5h，平均 4.5h，清除率为 0.26 mL·min^{-1}，分布容积为 99.2 mL，镇痛效果与剂量相关[3]。

给猴恒速静脉输注 24h 的主要药代动力学参数为：$CL = (0.328 \pm 0.014)\ L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$，$V_{ss} = 0.427 \pm 0.030\ L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (0.724 \pm 0.048)\ h$，$t_{1/2\beta} = (6.48 \pm 0.087)\ h$[4]。

给大鼠恒速静脉输注 24h 的主要药代动力学参数为：$CL = (0.395 \pm 0.019)\ L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$，$V_{ss} = 0.314 \pm 0.044\ L \cdot kg^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (0.375 \pm 0.54)\ h$，$t_{1/2\beta} = (4.61 \pm 0.59)\ h$[4]。

【生物活性】

ω－芋螺毒素 SO3 可专一性阻断 N 型电压敏感性钙离子通道，是一有强镇痛作用的多肽，呈剂量依赖性提高坐骨神经慢性挤压伤大鼠热刺激痛及触诱发痛阈值。鞘内注射 ω－芋螺毒素 SO3 1200 ng，2h 后热痛阈最大可能镇痛百分率达 94%，触诱发痛阈值也由给药前的 2.94 g 上升到 9.20 g。蛛网膜下腔注射 ω－芋螺毒素 SO3，可有效地治疗神经源性疼痛，其镇痛作用与剂量相关，镇痛强度与 SNX－111 相近。

参　考　文　献

1. 戴秋云，陈添弥，黄翠芬. ω－芋螺毒素研究进展. 军事医学科学院院刊，1997，21（3）：223～226
2. 周艳荣，戴秋云，刘凤云，等. 新芋螺毒素 SO3 的复性研究. 解放军药学学报，2003，19（3）：481～186
3. Wermeling D，Drass M，Ellis D，*et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal ziconotide in chronic pain patients. *J. Clin. Pharmacol.*，2003，43（6）：624～636
4. Bowersox S，Mandema J，Tarczy－Hornoch K，*et al*. Pharmacokinetics of SNX－111，a selective N－type calcium channel blocker，in rats and cynomolgus monkeys. *Drug Metab. Dispos.*，1997，25（3）：379～383
5. 王红，周晓巍，刘凤云，等. 神经痛大鼠痛行为与 ω－芋螺毒素 SO3 的影响. 中国临床康复，2005，9（14）：104～106

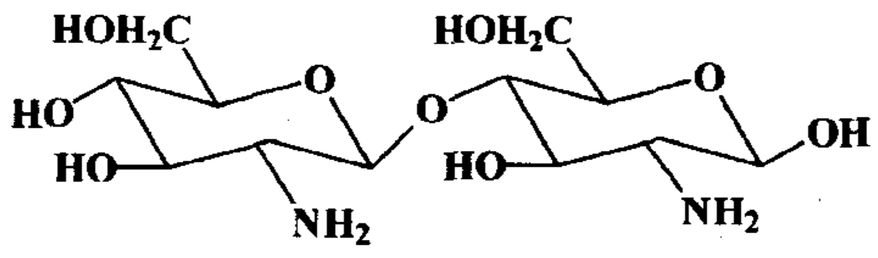
第八章　糖类中药成分

甲壳二糖

【化学名】2 - Amino - 2 - deoxy - β - D - glucopyranosyl - （1→4） - *O* - 2 - amino - 2 - deoxy - β - D - glucopyranoside

【英文名】Chitobiose

【化学结构】



【分子式和分子量】$C_{14}H_{32}N_2O_9$，372

【来源】

虾、蟹等几丁质去乙酰化后得到的壳聚糖经部分水解得到。

【ADME/Tox.】[1]

1. 吸收

给大鼠灌胃甲壳二糖，吸收缓慢；30、100、300mg·kg^{-1}剂量的 F_{0-4h}分别为 1.8% ± 1.1%、2.0% ± 0.4%、1.3% ± 0.2%。

2. 代谢

给大鼠灌胃或静脉注射甲壳二糖，在给药后 4h 内的血浆和排泄的尿液中皆未检测到葡萄糖胺，提示甲壳二糖在大鼠体内不能被代谢。

3. 排泄

给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量灌胃甲壳二糖，给药后 48 h 内尿液中排泄量是给予剂量的 90%以上。

4. 药代动力学

给大鼠按 30、100、300mg·kg^{-1}剂量灌胃甲壳二糖，得到如下药代动力学参数。

30mg·kg^{-1}剂量组：t_{max} = （0.9 ± 0.2） h，Cp_{max} = （1.1 ± 0.5） mg·mL^{-1}，AUC_{0-4h} = （2.5 ± 1.5） mg·h^{-1}·mL^{-1}，$AUMC_{0-4h}$ = （4.0 ± 2.7） mg·h^{2}·mL^{-1}，*MRT* = （1.6 ± 0.2） h，*MAT* = （1.1 ± 0.2） h，K_a = （0.95 ± 0.24） h^{-1}，F_{0-4h} = 1.8% ± 1.1%。

100mg·kg^{-1}剂量组：t_{max} = （1.0 ± 0.2） h，Cp_{max} = （4.4 ± 1.2） mg·mL^{-1}，AUC_{0-4h} = （9.0 ± 1.7） mg·h^{-1}·mL^{-1}，$AUMC_{0-4h}$ = （13.2 ± 2.4） mg·h^{2}·mL^{-1}，*MRT* = （1.5 ± 0.1） h，*MAT* = （1.0 ± 0.1） h，K_a = （0.99 ± 0.09） h^{-1}，F_{0-4h} = 2.0% ± 0.4%。

300mg·kg^{-1}剂量组：t_{max} = （1.8 ± 0.4）h，Cp_{max} = （6.9 ± 0.8）mg·mL^{-1}，AUC_{0-4h} = （17.6 ± 2.3）mg·h^{-1}·mL^{-1}，$AUMC_{0-4h}$ = （35.6 ± 14.2）mg·h^{2}·mL^{-1}，MRT = （1.6 ± 0.2）h，MAT = （1.2 ± 0.2）h，K_a = （0.96 ± 0.23）h^{-1}，F_{0-4h} = 1.3% ± 0.2%。

给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量静脉注射甲壳二糖，血药行为呈一级动力学过程，血药浓度 - 时间曲线符合一室模型，主要药代动力学参数为：AUC_{0-4h} = （456 ± 80）mg·h^{-1}·mL^{-1}，CL_{tot} = （224 ± 43）mL·h^{-1}·kg^{-1}，$AUMC_{0-4h}$ = （207 ± 60）mg·h^{2}·mL^{-1}，MRT = （0.45 ± 0.07）h，K_{el} = （2.3 ± 0.3）h^{-1}，$t_{1/2}$ = （0.31 ± 0.05）h，V_d = （107 ± 15）mL·kg^{-1}。

从静脉给药的药代动力学参数分布体积较小和半衰期较短，提示甲壳二糖在大鼠血中清除迅速。从 *MRT* 计算得知吸收速率常数小于 1.0h^{-1}，比消除速率常数小。

【生物活性】

该类药物对细菌[2,3]和真菌[4]的生长具有抑制作用；对 CCl_4 诱导的大鼠肝损伤有保护作用，对羟自由基补捉活性的 IC_{50}为 30μM，提示甲壳二糖有抗氧化作用[5~7]；还有抗突变[8]和诱导白血病细胞分化[9]等作用。

【分析方法】

HPLC 法分析大鼠血浆和尿液中甲壳二糖和甲壳三糖[1]

仪器：高效液相色谱仪，荧光检测器。

色谱条件：Honenpak C_{18}色谱柱（75mm × 4.6mm）；流动相 A 为含有 3%乙腈的 0.02%三氟醋酸水溶液，流动相 B 为含有 50%乙腈的 0.02%三氟醋酸水溶液。首先用流动相为 A 洗脱、分离 40min，然后用流动相 B 洗 5min。流速为 1.0mL·min^{-1}，柱温为 45°C。荧光检测波长为 λ_{ex} = 305nm，λ_{em} = 360nm。

将血浆和尿液中甲壳二糖和甲壳三糖转化为 ABEE 荧光衍生物进行测定。将 ABEE 试剂 40 mL 加入到 10 mL 样品中，混合，在 80°C 温育 1h。然后冷却至室温，加入 0.2 mL 水稀释，再加入 0.2mL 氯仿振荡萃取，离心，取上层水层 10 mL，按上述 HPLC 条件进行分析。

参　考　文　献

1. Chen AS, Taguchi T, Okamoto H, *et al*. Pharmacokinetics of chitobiose and chitotriose administered intravenously or orally to rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2005, 28 (3): 545 ~ 548
2. Hirano S, Nagao N. Effects of chitosan, pectic acid, lysozyme, and chitinase on the growth of several phytopathogens. *Agric. Biol. Chem.*, 1989, 53 (11): 3065 ~ 3066
3. Choi BK, Kim KY, Yoo YJ, *et al*. In vitro antimicrobial activity of a chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans and Streptococcus mutan*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 18 (6): 553 ~ 557
4. Kendra DF, Hadwiger LA. Characterization of the smallest chitosan oligomer that is maximally antifungal to *Fusarium solani* and elicits pisatin formation in *Pisum sativum*. *Exp. Mycol.*, 1984, 8 (3): 276 ~ 281
5. Xue C, Yu G, Hirata T, *et al*. Antioxidative activities of several marine polysaccharides evaluated in a phosphatidylcholine – liposomal suspension and organic solvents. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1998, 62 (2): 206 ~ 209

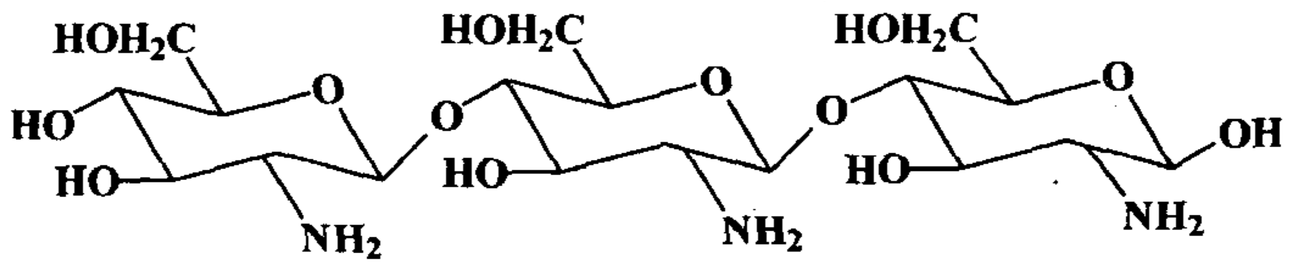
6. Je JY, Park PJ, Kim SK. Free radical scavenging properties of hetero – chitooligosaccharides using an ESR spectroscopy. *Food Chem. Toxicol.*, 2004, 42 (3): 381 ~ 387
7. Chen AS, Taguchi T, Sakai K, *et al*. Antioxidant activities of chitobiose and chitotriose. *Biol. Pharm. Bull.*, , 2003, 26 (9): 1326 ~ 1330
8. Nam KS, Choi YR, Shon YH. Evaluation of the antimutagenic potential of chitosan oligosaccharide: Rec, Ames and Umu tests. *Biotechnol. Lett.*, 2001, 23 (12): 971 ~ 975
9. Pae HO, Seo WG, Kim NY, *et al*. Induction of granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia cells (HL – 60) by water – soluble chitosan oligomer. *Leuk. Res.*, 2001, 25 (4): 339 ~ 346

甲 壳 三 糖

【化学名】2 – Amino – 2 – deoxy – β – D – glucopyranosyl – （1→4） – *O* – 2 – amino – 2 – deoxy – β – D – glucopyranosyl – （1→4） – O – 2 – amino – 2 – deoxy – β – D – glucopyranoside

【英文名】Chitotriose

【化学结构】



【分子式和分子量】$C_{21}H_{47}N_3O_{13}$，549

【来源】

虾、蟹等几丁质去乙酰化后得到的壳聚糖经部分水解得到。

【ADME/Tox.】[1]

1. 吸收

给大鼠灌胃甲壳三糖，吸收缓慢；30、100、300mg·kg^{-1}剂量的 F_{0-4h}分别为 0.7% ± 0.4%、1.0% ± 0.4%、1.0% ± 0.3%。

2. 代谢

给大鼠灌胃或静脉注射甲壳三糖，在给药后 4h 内的血浆和排泄的尿液中皆未检测到葡萄糖胺，提示甲壳二糖在大鼠体内不能被代谢。

3. 排泄

给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量灌胃甲壳三糖，给药后 48 h 内尿液中排泄量是给予剂量的 90%以上。

4. 药代动力学

给大鼠按 30、100、300mg·kg^{-1}剂量灌胃甲壳三糖，得到如下药代动力学参数。

30mg·kg^{-1}剂量组：t_{max} = （0.8 ± 0.2） h，Cp_{max} = （0.7 ± 0.5） mg·mL^{-1}，AUC_{0-4h} = （1.6 ± 1.4） mg·h^{-1}·mL^{-1}，$AUMC_{0-4h}$ = （2.4 ± 2.5） mg·h^{2}·mL^{-1}，MRT = （1.6 ± 0.4） h，MAT = （1.2 ± 0.4） h，K_a = （0.90 ± 0.30） h^{-1}，F_{0-4h} = 0.7% ± 0.4%。

100mg·kg^{-1}剂量组：t_{max} = （0.9 ± 0.2） h，Cp_{max} = （2.4 ± 1.0） mg·mL^{-1}，AUC_{0-4h} =

(6.3 ± 2.5) mg·h^{-1}·mL^{-1}, $AUMC_{0-4h}$ = (11.3 ± 4.2) mg·h^2·mL^{-1}, MRT = (1.8 ± 0.1) h, MAT = (1.4 ± 0.1) h, K_a = (0.70 ± 0.05) h^{-1}, F_{0-4h} = 1.0% ± 0.4%。

300mg·kg^{-1}剂量组: t_{max} = (0.9 ± 0.2) h, Cp_{max} = (10.7 ± 4.3) mg·mL^{-1}, AUC_{0-4h} = (20.0 ± 6.7) mg·h^{-1}·mL^{-1}, $AUMC_{0-4h}$ = (28.7 ± 8.8) mg·h^2·mL^{-1}, MRT = (1.4 ± 0.1) h, MAT = (1.1 ± 0.1) h, K_a = (0.93 ± 0.10) h^{-1}, F_{0-4h} = 1.0% ± 0.3%。

给大鼠按 100mg·kg^{-1}剂量静脉注射甲壳三糖，血药行为呈一级动力学过程，血药浓度-时间曲线符合一室模型，主要药代动力学参数为: AUC_{0-4h} = (656 ± 105) mg·h^{-1}·mL^{-1}, CL_{tot} = (155 ± 26) mL·h^{-1}·kg^{-1}, $AUMC_{0-4h}$ = (238 ± 55) mg·h^2·mL^{-1}, MRT = (0.36 ± 0.05) h, K_{el} = (2.8 ± 0.4) h^{-1}, $t_{1/2}$ = (0.25 ± 0.03) h, V_d = (65 ± 9) mL·kg^{-1}。

从静脉给药的药代动力学参数分布体积较小和半衰期较短，提示甲壳三糖在大鼠血中清除迅速。从 MRT 计算得知吸收速率常数小于 1.0h^{-1}，比消除速率常数小。

【生物活性】

该类药物对细菌[2,3]和真菌[4]的生长具有抑制作用；对 CCl_4 诱导的大鼠肝损伤有保护作用，对羟自由基补捉活性的 IC_{50}为 55μM，提示甲壳三糖有抗氧化作用[5~7]；还有抗突变[8]和诱导白血病细胞分化[9]等作用。

【分析方法】

HPLC 法分析大鼠血浆和尿液中甲壳二糖和甲壳三糖。详进“甲壳二糖”项。

参 考 文 献

1. Chen AS, Taguchi T, Okamoto H, *et al*. Pharmacokinetics of chitobiose and chitotriose administered intravenously or orally to rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2005, 28 (3): 545 ~ 548
2. Hirano S, Nagao N. Effects of chitosan, pectic acid, lysozyme, and chitinase on the growth of several phytopathogens. *Agric. Biol. Chem.*, 1989, 53 (11): 3065 ~ 3066
3. Choi BK, Kim KY, Yoo YJ, *et al*. *In vitro* antimicrobial activity of a chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 18 (6): 553 ~ 557
4. Kendra DF, Hadwiger LA. Characterization of the smallest chitosan oligomer that is maximally antifungal to *Fusarium solani* and elicits pisatin formation in *Pisum sativum*. *Exp. Mycol.*, 1984, 8 (3): 276 ~ 281
5. Xue C, Yu G, Hirata T, *et al*. Antioxidative activities of several marine polysaccharides evaluated in a phosphatidylcholine - liposomal suspension and organic solvents. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1998, 62 (2): 206 ~ 209
6. Je JY, Park PJ, Kim SK. Free radical scavenging properties of hetero - chitooligosaccharides using an ESR spectroscopy. *Food Chem. Toxicol.*, 2004, 42 (3): 381 ~ 387
7. Chen AS, Taguchi T, Sakai K, *et al*. Antioxidant activities of chitobiose and chitotriose. *Biol. Pharm. Bull.*, 2003, 26 (9): 1326 ~ 1330
8. Nam KS, Choi YR, Shon YH. Evaluation of the antimutagenic potential of chitosan oligosaccharide: Rec, Ames and Umu tests. *Biotechnol. Lett.*, 2001, 23 (12): 971 ~ 975
9. Pae HO, Seo WG, Kim NY, *et al*. Induction of granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia cells (HL - 60) by water - soluble chitosan oligomer. *Leuk. Res.*, 2001, 25 (4): 339 ~ 346

茯苓聚糖

【英文名】Pachyman

【化学结构】

分子量约为370，000，结构为线性的（1→3）－β－D－葡萄糖，包含9～10个（1→6）连接的β－D－吡喃葡萄糖分支，且支链为（1→6）－β－D连接[1]。

【来源】

茯苓 *Poria cocos*（Schw.）Wolf. 的干燥菌核[1]

【ADME/Tox.】

按1μ$C_i \cdot g^{-1}$剂量给小鼠灌胃茯苓聚糖，血药放射活性－时间曲线符合动力学二室模型，主要药代动力学参数[2]为：$t_{1/2}K_a = 1.805 \times 10^{-1}$h，$t_{1/2\alpha} = 3.063$ h，$t_{1/2\beta} = 1.044 \times 10^{-2}$h，$K_{21} = 6.681 \times 10^{-2}h^{-1}$，$K_{12} = 1436 \times 10^{-1}h^{-1}$，$K_{10} = 249 \times 10^{-21}h^{-1}$，$V_B = 1.112 \times 10^{-2}$ mL·g^{-1}（小鼠），$V_C = 3.283 \times 10$ mL·g^{-1}（小鼠），$V_d = 7.8 \times 10$ mL·g^{-1}（小鼠），$t_n = 8.622 \times 10^2$，$C_{max} = 6.410 \times 10^2$ dpm·mL^{-1}，$CL = 7.382 \times 10$ dpm·h^{-1}·g^{-1}（小鼠），$AUC = 3.278 \times 10^4$ dpm·mL^{-1}·h^{-1}。

给小鼠灌胃［^{3}H］－茯苓聚糖尿素，吸收半衰期为11 min，吸收快，但茯苓聚糖对照组无此吸收作用，可能是由于茯苓聚糖不溶于水和体液，导致灌胃难以吸收。由于尿素的助溶作用，使茯苓聚糖在体内吸收增加。

给家兔按313mg·kg^{-1}剂量静脉注射羧甲基茯苓多糖，其血药浓度－时间曲线符合一室开放模型，主要药代动力学参数[3]为：$t_{1/2\alpha}$ =（4.49 ± 0.48）h，K =（0.156 ± 0.016）h^{-1}，Vd =（2.85 ± 1.4）L。给药48 h后血液中的羧甲基茯苓多糖基本消失。

【生物活性】

茯苓多糖对肿瘤细胞的增殖具有抑制作用，如从菌核中提取出的分子量约为160 kDa的多糖在15μg·mL^{-1}浓度时对人白血病U937和HL－60细胞增殖的抑制率分别为87.3%及74.7%，亦可使U937细胞和HL－60细胞转化为成熟的单核细胞或者巨噬细胞，转化率分别为66.6%和49.4%[4]。其抑制肿瘤细胞生长的作用机理可能为：对于离体培养的人早幼粒白血病细胞（HL－60）的酪氨酸蛋白激酶（TPK）活力有抑制作用，对磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶（PTPP）活力有激活作用，可使HL－60细胞酪氨酸蛋白磷酸化水平下降。对肿瘤细胞膜生化特性的改变，可使细胞膜唾液酸含量升高，膜磷脂含量降低，膜磷脂脂肪酸成分发生明显改变[5]。在其他的研究报告[6～9]中，茯苓多糖PSH_{11}和十种水溶性杂多糖皆呈现出对小鼠肉瘤S_{180}细胞的生长有很强的抑制活性，且PSH_{11}还有抗艾氏腹水瘤细胞生长的作用。但是，亦有报道天然的茯苓聚糖本身无抗肿瘤作用[10]，但经过结构改造，如水解得到线性的（1→3）－β茯苓次多糖（pachymaran）经羧甲基化、磺酰化得到新的茯苓多糖显示出较强的抗癌活性[11]。

茯苓多糖还能增强荷瘤小鼠巨噬细胞的吞噬功能，增加ANAE阳性淋巴细胞数，明显使小鼠脾脏抗体分泌细胞数PFC增多[12]；对淋巴细胞膜相CR活性有增强作用，其机制与

淋巴细胞膜相 CD35 活性有关[13]。羧甲基茯苓多糖能诱导 IL－2[14]、IL－6、TNF[15]、IFN－α[16,17]和 IFN－γ[18]产生，其效果颇佳。给小鼠腹腔注射茯苓糖肽 PCSC，能促进小鼠体内 NO 的生成，并剂量依赖性地提高离体小鼠腹腔巨噬细胞和小鼠类巨噬细胞系 RAW 264.7 细胞中 NO 含量，且通过细胞膜受体 CD14、TLR4、CR3 和 p38 激酶，提高细胞核因子 kB/Rel（NF－κB/Rel）的活性，强烈诱导促 NO 合酶（iNOS）蛋白和 mRNA 的表达[6,19]。

羧甲基茯苓多糖有广泛的生物学活性[3]。如具有抗肿瘤作用，对 ICR/JCL 品系小鼠肿瘤 U－14、昆明种小鼠 S－180 肉瘤、昆明种小鼠 H_{22}肝癌、C57 纯系小鼠 Lewis 肺癌等皆有抑制作用；能明显抑制体外培养的小鼠肿瘤细胞的增殖。羧甲基茯苓多糖能增强小鼠腹腔巨噬细胞的功能，拮抗免疫抑制剂醋酸可的松对昆明种小鼠腹腔巨噬细胞功能的抑制，增强荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞的功能，诱导昆明种小鼠腹腔巨噬细胞产生肿瘤坏死因子－α，对小鼠溶血空斑及特异玫瑰花形成细胞有促进作用，能增强小鼠迟发型超敏反应。羧甲基茯苓多糖还有抗辐射作用、抗病毒作用。对四氯化碳中毒小鼠的肝功能有保护作用，能提高大鼠肝的再生能力。羧甲基茯苓多糖还有催眠作用。羧甲基茯苓多糖对人血抗癌细胞因子有诱生和促诱生作用，如对类淋巴细胞 S801、S7811 与 Namalwa 细胞干扰素－α、人外周血淋巴细胞干扰素－γ、人外周血淋巴细胞白细胞介素－2、人外周血淋巴细胞白细胞介素－6、人外周血淋巴细胞肿瘤坏死因子－α、人外周血淋巴细胞的粒－巨噬细胞集落刺激因子等。急性毒性试验中，按 15 $g\cdot kg^{-1}$（0.6 $g\cdot mL^{-1}$）剂量给小鼠灌胃一次羧甲基茯苓多糖，观察七天，小鼠活动如常，皆存活，无异常反应。以不同剂量给小鼠静脉注射羧甲基茯苓多糖一次，观察七天后的死亡率，按改良寇氏法测得羧甲基茯苓多糖 LD_{50}为（3.13±0.14）$g\cdot kg^{-1}$。小鼠死亡前中毒症状为活动减少，四肢无力，抽搐、呼吸微弱而停止，在 1～2 天内死亡。对兔和犬的长期毒性试验中，各实质脏器皆未见有病理变化。按 250mg·kg^{-1}剂量腹腔注射，对小鼠无致突变作用，对大鼠无致畸胎作用。

【分析方法】

同位素标记法测定茯苓聚糖在小鼠体内的药代动力学参数[2]。

【附记】

茯苓聚糖含有少量 β－(1→6) 葡聚糖支链的 β－(1→3)－*D*－葡聚糖，经化学修饰切去茯苓聚糖分子主链上的 β－(1→6) 葡聚糖支链后得到 β－(1→3)－*D*－葡聚糖称为茯苓多糖。再对茯苓多糖硫酸化得到硫酸化茯苓多糖（sulfationpachymaran）。未经化学结构改造的茯苓聚糖生物活性低（对肿瘤抑制率仅 0.3%），不溶于水，难于对其进行深入的药理研究及其临床制剂应用研究，而硫酸化茯苓多糖能溶于水，某些生物活性更高或出现新的活性。硫酸化茯苓多糖具有抗凝血作用，还有增强机体免疫功能、抗肿瘤、抗病毒等活性，对 S－180 肿瘤细胞株细胞生长有显著地抑制作用[20]。按 2 $g\cdot kg^{-1}$剂量给家兔灌胃硫酸化茯苓多糖，给药后在测定的时间段内（0.33～8h）硫酸化茯苓多糖在家兔血浆中皆有分布，给药 1.5h 时达到血药浓度峰值[21]。

参　考　文　献

1. Narui T, Takahashi K, Kobayashi M, *et al*. A polysaccharide produced by laboratory cultivation of *Poria cocos* Wolf. *Carbohydrate Research*, 1980, 87: 161～163

2. 戴荣兴，方军，谢炳华，等. 茯苓聚糖的氚离子束标记及其在小鼠体内的药物代谢动力学研究. 中成药，1989，11（9）：6～7
3. 陈春霞. 羧甲基茯苓多糖研究进展. 中国食用菌，2005，24（1）：17～20
4. Chen YY，Chang HM. Antiproliferative and differentiating effects of polysaccharide fraction from fu－ling（*Poria cocos*）on human leukemic U937 and HL－60 cells. *Food and Chemical Toxicology*，2004，42：759～769
5. 杨江苏，秦旭平，张娜，等. 两种真菌多糖对 HL－60 细胞酪氨酸蛋白磷酸化作用的影响. 中国药学杂志，2000，35（5）：303～305
6. Lee KY，Jeon YJ. Polysaccharide isolated from *Poria cocos* sclerotium induces NF－$_k$B/Rel activation and iNOS expression in murine macrophages. *International Immunopharmacology* 2003，3：1353～1362
7. Kanayama H，Adachi N，Fukai Y，*et al*. Studies on the antitumor polysaccharides from the mycelia of *Poria cocos* Wolf. *Yakugaku Zasshi*，1986，106（3）：199～205
8. Kanayama H，Togami M，Adachi N，*et al*. Studies on the antitumor active polysaccharides from the mycelia of *Poria cocos* Wolf. Ⅲ Antitumor activity against mouse tumors. *Yakugaku Zasshi*，1986，106（4）：307～312
9. Jin Y，Zhang LN，Zhang M，*et al*. Antitumor activities of heteropolysaccharides of *Poria cocos* mycelia from different strains and culture media. *Carbohydrate Research*，2003，338：1517～1521
10. Warsi SA，Whelan WJ. Structure of pachyman，the polysaccharide component of *Poria cocos*. *Chem*. *And Ind*.，1957：1573
11. 赵吉福，么雅娟，陈英杰，等. 磺酰化新茯苓多糖的制备及抗肿瘤作用. 沈阳药科大学学报，1996，13（2）：125～128
12. 吕苏成，孔玮，曹巧琍，等. 茯苓多糖对荷瘤小鼠及老年人和肿瘤患者免疫功能影响的探讨. 当代医师杂志，1996，1（9）：5～7
13. 刘景田，党小军，张洁，等. 中药多糖增强淋巴细胞免疫效应与机制研究. 中国药学杂志，1999，34（12）：807～809
14. 盛伟华，杨吉成，高跃明，等. 羧甲基茯苓多糖对 IL－2 促诱生效应的实验与临床研究. 中国肿瘤生物治疗杂志，1996，3（1）：51～54
15. 缪竞诚，杨吉成，盛伟华，等. 羧甲基茯苓多糖对淋巴细胞产生细胞因子的促诱生作用. 中成药，1999，21（12）：639～641
16. 孙万邦，张忆雄，杨吉成，等. 羧甲基茯苓多糖的干扰素促诱生效应. 遵义医学院学报，1995，18（1）：8～10
17. 钱农，杨吉成，盛伟华，等. 人参多糖及其皂甙等 5 种中药提取物促诱生人干扰素的研究. 苏州医学院学报，1997，17（1）：31～32
18. 汤建平，杨吉成，盛伟华，等. 羧甲基茯苓多糖对人体外周血淋巴细胞分泌 IFN－α 和 IFN－γ 的调节作用及中间体制备. 中国生化药物杂志，1998，19（2）：69～73
19. Lee KY，You HJ，Jeong HG，*et al*. Polysaccharide isolated from *Poria cocos sclerotium* induces NF－κB/Rel activation and iNOS expression through the activation of p38 kinase in murine macrophages. *International Immunopharmacology*，2004，4：1029～1038
20. 赵吉福，么雅娟，陈英杰，等. 磺酰化新茯苓多糖的制备及抗肿瘤作用. 沈阳药科大学学报，1996，13（2）：125～127
21. 高贵珍，焦庆才，李绪亮，等. 家兔血浆中硫酸化茯苓多糖血药浓度的测定. 中国药学杂志，2005，40（2）：134～136

D－聚甘酯

【化学名】*D*－聚甘露糖醛酸－6－丙二酯－2，3－硫酸酯钠盐

【英文名】*D*－Polymannuronicate

【化学结构】

酸性多糖，在藻酸双酯钠基础上经结构改造而成的，相对分子量为3500～4500[1]。

【来源】

海洋生物褐藻酸经降解、分级、纯化，得到的*D*－聚甘露糖醛酸再经酯化、硫酸化而制得的一种低分子量的多糖类化合物[2,3]。

【ADME/Tox.】

1. 分布

按12.5mg·kg^{-1}（12 MBq·kg^{-1}）剂量给小鼠灌胃^{3}H－*D*－聚甘酯，给药后0.5h即可透过血脑屏障，给药后48 h在脑内仍然保持较高的浓度。除肾脏外，其在脑中的分布显著高于其他组织与器官。在中脑的分布显著高于脑的其他部位（大脑、间脑、脑桥、延髓和小脑）。给药后3h，脑内的D－聚甘酯95.8%以原形存在，有较低的代谢率。给小鼠等量的^{3}H－D－聚甘酯和不同量的D－聚甘酯，随着D－聚甘酯剂量增加，脑内的放射活性逐渐减小，提示D－聚甘酯可能通过受体以饱和转运机制透过血脑屏障[1]。

2. 药代动力学

按每次400mg、每日1次、连续10天给志愿受试者连续口服*D*－聚甘酯片，*D*－聚甘酯血药浓度－时间曲线符合一级吸收、一级消除的二房室模型，主要药代动力学参数[4]为：

首次给药后：$A=(4.099\pm0.632)$ mg·L^{-1}，$\alpha=(0.858\pm0.078)$ h^{-1}，$B=(0.390\pm0.078)$ mg·L^{-1}，$\beta=(0.037\pm0.004)$ h^{-1}，$K_a=(1.441\pm0.109)$ h^{-1}，Lag－time$=(0.039\pm0.007)$ h，$V/F=(200.353\pm20.057)$ L，$t_{1/2\alpha}=(0.814\pm0.074)$ h，$t_{1/2\beta}=(18.934\pm1.760)$ h，$t_{1/2}K_a=(0.483\pm0.038)$ h，$K_{21}=(0.191\pm0.026)$ h^{-1}，$K_{10}=(0.167\pm0.023)$ h^{-1}，$K_{12}=(0.536\pm0.069)$ h^{-1}，$AUC_{0\sim\infty}=(12.195\pm1.912)$ mg·h^{-1}·L^{-1}，$AUC_{0\sim\tau}=(8.275\pm1.253)$ mg·h^{-1}·L^{-1}，$CL=(33.496\pm5.060)$ L·h^{-1}，t_{max}（c）$=(1.039\pm0.096)$ h，t_{max}（o）$=(0.977\pm0.075)$ h，C_{max}(c)$=(1.041\pm0.107)$ mg·L^{-1}，C_{max}(o)$=(1.425\pm0.106)$ mg·L^{-1}，$MRT=(14.007\pm1.103)$ h。

末次给药后：$A=(4.534\pm2.073)$ mg·L^{-1}，$\alpha=(0.742\pm0.254)$ h^{-1}，$B=(0.496\pm0.094)$ mg·L^{-1}，$\beta=(0.035\pm0.002)$ h^{-1}，$K_a=(1.694\pm0.278)$ h^{-1}，Lag－time$=(0.006\pm0.0032)$ h，$V/F=(160.220\pm22.2742)$ L，$t_{1/2\alpha}=(0.872\pm0.142)$ h，$t_{1/2\beta}=(19.977\pm1.098)$ h，$t_{1/2}K_a=(0.419\pm0.0691)$ h，$K_{21}=(0.182\pm0.123)$ h^{-1}，$K_{10}=(0.157\pm0.029)$ h^{-1}，$K_{12}=(0.510\pm0.107)$ h^{-1}，$AUC_{0\sim\infty}=(16.534\pm2.9522)$ mg·h^{-1}·L^{-1}，$AUC_{0\sim\tau}=(10.602\pm1.6052)$ mg·h^{-1}·L^{-1}，$CL=(24.807\pm3.8552)$ L·h^{-1}，t_{max}(c)$=(0.969\pm0.109)$ h，t_{max}(o)$=(0.977\pm0.075)$ h，C_{max}(c)$=(1.401\pm0.1252)$ mg·L^{-1}，C_{max}(o)$=(1.798$

± 0.1432）$mg \cdot L^{-1}$，$MRT = (14.585 \pm 0.551)$ h，$R = 1.264 \pm 0.058$，$FI = 1.554 \pm 0.061$。

连续口服 *D* - 聚甘酯片，平均稳态血药浓度为（0.442 ± 0.067）$mg \cdot L^{-1}$，稳态血药浓度 - 时间曲线下面积 AUC_{ss}为（10.602 ± 1.605）$mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$，累积比 *R* 为 1.261 ± 0.031，波动系数 *FI* 为 1.554 ± 0.061。给药后第 7 天达到稳态，体内未见蓄积。受试者服药期间除发生部分凝血活酶时间（aPTT）延长正常的药理治疗效应外，未发现其它可能与药物有关的不良事件。从而提示连续口服 *D* - 聚甘酯片 400mg 可安全耐受。

用 aPTT 法研究了 D - 聚甘酯在大鼠体内的药动学[5]，亦研究了中国健康成年男性志愿者单次口服 D - 聚甘酯片（分别口服 400mg、500mg、600mg）的药代动力学[6,7]。

3. 毒性和/或不良反应

D - 聚甘酯在 $40mg \cdot kg^{-1}$剂量以下对大鼠无胚胎毒性和致畸性作用[8]。健康志愿者单次口服 D - 聚甘酯片（50、100、150、200、300、400、500、600mg 和 800mg），比较安全，耐受性较好[9]。

【生物活性】

本品能延长受试动物凝血酶原时间（PT）、降低纤维蛋白原含量（FIB）和抑制血小板聚集，有抗血栓和抗动脉粥样硬化作用。

【分析方法】

同位素标记法测定 D - 聚甘酯在小鼠组织中的分布[1]。应用免疫荧光比浊法测定给予人 D - 聚甘酯片后不同时间点血浆的部分凝血活酶时间（aPTT），据随行测定的 aPTT - 血浆浓度标准曲线，计算相应的血药浓度。在 $0.05 \sim 10mg \cdot L^{-1}$浓度范围内呈良好的线性关系（$r = 0.9957$）；最低检测浓度为 $0.05mg \cdot L^{-1}$，回收率在 91.48% ~ 105.67%之间，日内日间变异小于 13%[6,7]。

参 考 文 献

1. 刘栋，管华诗. D - 聚甘酯在各脏器的分布特点及其透过血脑屏障机制的研究. 中国海洋药物，1999，(2)：35 ~ 39
2. 纪明候. 海藻化学. 北京：科学出版社，1997
3. Stanford ECC. On algin: a new substame of tained from some of the cormoner species of marine algae. *Chem. News*，1983，47：254
4. 王睿，方翼，耿美玉，等. 中国健康志愿者连续口服 D - 聚甘酯片药动学研究. 中国药学杂志，2003，38 (8)：613 ~ 616
5. Geng MY，QI X，Xin XL，*et al*. Pharmacokinetic profiles of marine sulfuted polysaccharide *D* - polymanuronate sulfate in Wistar rats. *Asian J. Drug Metab. Pharmacoki. Net.*，2001，1 (1)：48
6. 王睿，方翼，李雪梅，等. D - 聚甘酯片在中国健康志愿者药代动力学研究. 中国临床药理学杂志，2002，18 (5)：363 ~ 367
7. 方翼，王睿，耿美玉，等. D - 聚甘酯片延长人体 aPTT 时间药效动力学研究. 中国海洋药物，2003，(3)：48 ~ 50
8. 谢寅，马轶涛，彭新杰，等. D - 聚甘酯的大鼠胚胎毒性和致畸性研究. 癌变·畸变·突变，1999，11 (6) 309 ~ 310
9. 郎森阳，李雪梅，王睿，等. 单次口服 D - 聚甘酯片的Ⅰ期临床安全性及耐受性研究. 中国新药杂志，

2003，12 (4)：288 ~ 291

南 沙 参 多 糖

【英文名】Radix adenophorae polysaccharides

【来源】

泡沙参 *Adenophora potaninii* Korsh. 的根[1]

【ADME/Tox.】

给家兔按 2g·kg^{-1}剂量灌胃南沙参多糖，血药浓度 - 时间曲线呈口服二室药代动力学模型，主要药代动力学参数[2]为：$\alpha = (0.024 \pm 0.019)\ min^{-1}$，$\beta = (0.029 \pm 0.002)\ min^{-1}$，$K_a = (0.057 \pm 0.024)\ min$，$K_{21} = (0.023 \pm 0.018)\ min^{-1}$，$K_{12} = (0.004 \pm 0.002)\ min^{-1}$，$K_{10} = (0.029 \pm 0.003)\ min^{-1}$，$AUC = (2166.37 \pm 356.31)\ g \cdot min^{-1} \cdot mL^{-1}$，$t_{1/2\alpha} = (40.97 \pm 19.36)\ min$，$t_{1/2\beta} = (23.97 \pm 1.51)\ min$。

家兔灌胃南沙参多糖后，约 20 min 达到最大血药浓度，吸收速度快，约 40min 后清除速率减慢。

【生物活性】

泡沙参多糖可明显提高小鼠溶血素抗体生成水平，按 0.5 ~ 2 g·kg^{-1}剂量腹腔给药可使巨噬细胞的吞噬百分率及吞噬指数显著增加，亦能对抗 DXM 免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数降低，部分对抗 DXM 免疫抑制小鼠免疫器管的重量减轻。证明沙参多糖有增强机体非特异性免疫功能的作用。南沙参多糖可使免疫抑制小鼠脾细胞分泌抗体的能力、血清凝集素水平及溶血素产生能力得到恢复。证明南沙参多糖有促进和改善正常及免疫抑制小鼠的体液免疫功能作用。用南沙参多糖给小鼠灌胃一周，再用^{60}Co 射线照射，发现南沙参多糖有明显升高白细胞和抗幅射的作用[1]。

【分析方法】

家兔血中南沙参多糖浓度的紫外分光光度法分析[2]。

仪器：上海分析仪器厂产 751G 型分光光度计。

测定条件：扫描范围为 430 ~ 520 nm，$\Delta\lambda = 2 \sim 5$ nm。

标准溶液的配制：精密称取 105℃干燥至恒重的葡萄糖标准品 49.9mg，置于 100mL 容量瓶中，加蒸馏水溶解并稀释至刻度，摇匀。精密量取 0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、5.00mL，分别置与 50 mL 容量瓶中，加蒸馏水至刻度，摇匀，即得。

工作曲线的绘制：精密量取上述各种浓度的标准溶液各 1.00 mL，另精密量取蒸馏水 1.00mL 作为空白对照置于刻度试管之中，并加入 80% 苯酚试剂 0.10 mL，迅速加入浓硫酸 2.50mL，放置约 10 min 后摇匀，于 25 ~ 30℃水浴保温 20 min，在波长 490 nm 处测定其吸收度，得回归方程 $C = 182.15A - 3.97$ ($r = 0.9928$)。

换算因子求算：精密称取南沙参多糖 21.1mg 置于 100.00 mL 的容量瓶中，用蒸馏水溶解并稀释至刻度，精密量取 10.00 mL 置于 50.00 mL 容量瓶中，用蒸馏水稀释至刻度。精密量取 1.00 mL 迅速加入 80% 的苯酚试剂 0.10 mL 和浓硫酸 50 mL，放置约 10 min 后于 25 ~ 30℃的水浴中恒温 20 min，在波长 490 nm 处测定其吸收度 A 值，计算稀释液中葡萄

糖的浓度。

换算因子 $f = W/C \times D$

式中 C 为南沙参多糖分解成葡萄糖的浓度；W 为南沙参多糖重量；D 为稀释因子，求算得 f = 1.532。

本法在 10μg·mL^{-1}、20μg·mL^{-1}、30μg·mL^{-1}三个浓度的平均回收率为 100%。

参 考 文 献

1. 宋义虎. 南沙参研究进展. 兰州医学院学报，1997，23 (1)：62～64
2. 杜林. 南沙参多糖在家兔体内药物动力学的研究. 中华实用中西医杂志，2003，3 (8)：1170～1171

硒 酸 酯 多 糖

【英文名】κ – Selenocarrageenan

【异名】硒化卡拉胶

【化学结构】

由微量元素硒与天然产物硫酸酯多糖通过化学合成的方法制备得到的含硒的生物活性多糖[1]。

【ADME/Tox.】

1. 药代动力学

给志愿受试者餐前按 10、30、50、100mg 剂量单次口服硒酸酯多糖（相当于硒 100、300、500、1000μg），每一剂量组 3 人，共 12 人；按 50mg 剂量早餐后半小时单次口服硒酸酯多糖（相当于硒 500μg），共 3 人。一次口服硒酸酯多糖胶囊后，得出硒酸酯多糖在人体内的药代动力学模型为一室模型，主要药代动力学参数[2]：

餐前 10mg 剂量组：A = 19.21 ng·mL^{-1}，K_e = 0.03h^{-1}，K_a = 0.73 h^{-1}，Lag time = 0.20h，$t_{1/2}K_a$ = 0.95h，$t_{1/2}K_e$ = 22.52h，t_{max} = 4.72h，C_{max} = 16.01mg·mL^{-1}，AUC = 597.72 ng·h^{-1}·mL^{-1}，CL/F_S = 0.02L·h^{-1}，V/F_C = 5.54mg·L^{-1}·kg^{-1}。

餐前 30mg 剂量组：A = 20.87 ng·mL^{-1}，K_e = 0.03 h^{-1}，K_a = 1.15h^{-1}，Lag time = 0.14h，$t_{1/2}K_a$ = 0.60h，$t_{1/2}K_e$ = 25.56 h，t_{max} = 3.47h，C_{max} = 18.61mg·mL^{-1}，AUC = 751.29 ng·h^{-1}·mL^{-1}，CL/F_S = 0.04 L·h^{-1}，V/F_C = 14.75mg·L^{-1}·kg^{-1}。

餐前 50mg 剂量组：A = 22.69 ng·mL^{-1}，K_e = 0.03 h^{-1}，K_a = 0.97h^{-1}，$t_{1/2}K_a$ = 0.72h，$t_{1/2}K_e$ = 25.22h，t_{max} = 3.79h，C_{max} = 19.87mg·mL^{-1}，AUC = 802.23ng·h^{-1}·mL^{-1}，CL/F_S = 0.06 L·h^{-1}，V/F_C = 22.68mg·L^{-1}·kg^{-1}。

餐前 100mg 剂量组：A = 50.14 ng·mL^{-1}，K_e = 0.03h^{-1}，K_a = 0.78 h^{-1}，Lag time = 0.22h，$t_{1/2}K_a$ = 0.89 h，$t_{1/2}K_e$ = 21.96 h，t_{max} = 4.50h，C_{max} = 42.03mg·mL^{-1}，AUC = 5124.03 ng·h^{-1}·mL^{-1}，CL/F_S = 0.07 L·h^{-1}，V/F_C = 20.78mg·L^{-1}·kg^{-1}。

餐后 50mg 剂量组：A = 27.64 ng·mL^{-1}，K_e = 0.03 h^{-1}，K_a = 0.63 h^{-1}，$t_{1/2}K_a$ = 1.10h，$t_{1/2}K_e$ = 26.44h，t_{max} = 5.27h，C_{max} = 23.07mg·mL^{-1}，AUC = 1010.58 ng·h^{-1}·mL^{-1}，

$CL/F_S = 0.05\ L \cdot h^{-1}$，$V/F_C = 18.88mg \cdot L^{-1} \cdot kg^{-1}$。

健康人口服硒酸酯多糖，其在体内转运和消除等近似一级过程，其速率常数不受剂量影响，表现在剂量与峰浓度及曲线下面积呈一定的比例关系。给药后硒酸酯多糖在体内迅速吸收，4～5h 左右血药浓度达峰值，半衰期大约为 21～26h。各剂量 C_{max} 及 AUC 随剂量的增加而增加，达峰时间及其他各常数 K_e、K_a、$t_{1/2}K_a$、$t_{1/2}K_e$ 等均接近。饭前与饭后口服硒酸酯多糖胶囊 50mg 所测得的各项数值相近，提示进食对硒酸酯多糖在正常人药代动力学无明显影响。

给家兔灌胃硒酸酯多糖胶囊的体内过程为一室模型[3]。

2. 排泄[2]

按上述剂量给予正常人一次口服硒酸酯多糖，其在体内排泄较慢。在不同剂量，硒酸酯多糖在尿中的累积排泄率基本接近。给药后 24h 尿中累积排泄率为 9.97%～20.67%，给药后 96h 在尿中累积排泄率为 34.78%～41.10%，提示硒经尿排泄是一条重要途径。此外，亦不能完全排除硒酸酯多糖有一定体内蓄积的可能性。

【生物活性】

本品能分解体内过氧化物，消除自由基，保护和稳定细胞膜、微粒体膜和溶酶体膜。刺激免疫球蛋白的产生，促进 T 淋巴细胞的增殖，增强机体对疾病的抵抗能力，且有双向免疫调节功能。本品能干扰病毒对宿主靶细胞的粘附，抑制病毒抗原的表达，抑制逆转录酶活性。本品还能刺激肿瘤坏死因子的产生，增强天然杀伤细胞的活力。

【分析方法】

微机催化极谱法测定人血清硒[4]。

【附记】

本品对肝炎、心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤等有预防作用和治疗作用，减轻化疗和放疗对肿瘤患者的毒性及不良反应。

参 考 文 献

1. 林正杰，王雨．硒酸酯多糖——一种新型的有机硒化合物，微量元素分析与应用．武汉：同济医科大学出版社，1993：34～36
2. 徐兵河，宋雪梅，孙燕．硒酸酯多糖正常人体药代动力学．中国新药杂志，1998，7（3）：174～176
3. 张建芳，徐惠南，吕玉真，等．硒卡拉胶胶囊在兔体的生物利用度．上海医科大学学报，1996，22（增刊）：37～39
4. 杨树德，林跃文，刘群，等．微机催化极谱法测定人血清硒．中华医学检验杂志，1991，14（6）：336～337

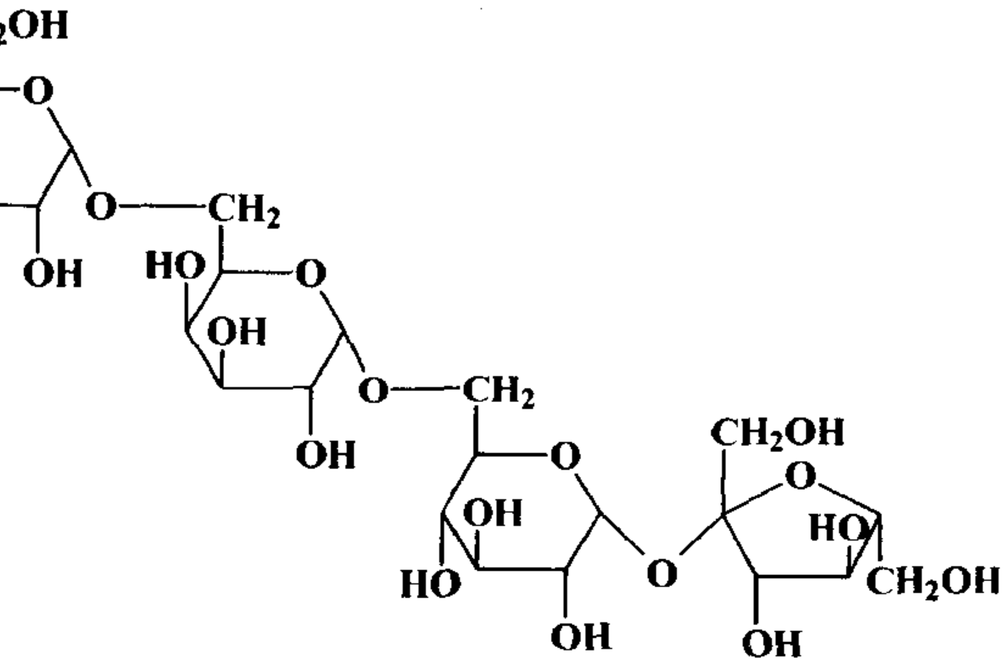
水　苏　糖

【化学名】β－D－Fructofuranosyl－O－α－D－galactopyranosyl－（1→6）－O－α－D－galactopyranosyl－（1→6）－α－D－glucopyranoside

【英文名】Stachyose

【异 名】水苏四糖

【结构式】



【分子式及分子量】$C_{24}H_{42}O_{21}$，666

【来源】

1．地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch．的块根[1]

2．紫地黄 *Rehmannia glutinosa*（Gaertn.）Libosch.var.*purpurea* Makino 的块根[2,3]

【ADME/Tox.】

1．吸收[4,5]

将水苏糖注入十二指肠，给药后 1h 内以一定的速度吸收，以后呈缓慢吸收趋势，2h 时吸收已达平衡，吸收率约为 10%。小鼠灌胃给予水苏糖，吸收较快，15 min 在血中即可测到其浓度，但吸收不规则。由血药浓度－时间曲线下面积求得的吸收率为 3.75%。

大鼠原位肠灌流模型中，水苏糖在胃、十二指肠、空肠和回肠的吸收率分别为 6.03%、13.80%、8.33%和 0.53%，在大肠内不吸收。正常组及卡那霉素抑菌组的小鼠灌服水苏糖 3 h 后，两组肠内的水苏糖残存量分别为 8.6%和 93.4%。水苏糖在胃肠道中可能会降解为三聚糖而被吸收，提示未吸收的水苏糖在肠内被肠内细菌破坏。亦有报道[5]水苏糖等一些寡糖在胃肠道不吸收而经肠道细菌代谢为 CO_2、H_2、短链脂肪酸等。

从以上结果得出：水苏糖口服吸收快，但很少；主要吸收部位在小肠上部；生物利用度为 3.82%。

2．药代动力学

按 $2g\cdot kg^{-1}$剂量给小鼠灌胃水苏糖，主要药代动力学参数[4]为：$C_{max}=39.9mg\cdot L^{-1}$，$t_{max}=2.0h$，$t_{1/2}=0.57h$，$MRT=1.78h$，$AUC=9.00mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$，$V_d=0.02L\cdot kg^{-1}$，$CL_{tot}=0.01L\cdot h^{-1}\cdot kg^{-1}$，$F=3.82\%$。按 $200mg\cdot kg^{-1}$剂量给小鼠静脉注射水苏糖，主要药代动力学参数[4]为：$t_{1/2}=0.62h$，$MRT=0.62h$，$AUC=240mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$，$V_d=0.52L\cdot kg^{-1}$，$CL_{tot}=0.82L\cdot h^{-1}\cdot kg^{-1}$。水苏糖在体内消除较快，半衰期约为 40min。

【生物活性】

水苏糖对亚临床肝性脑病和肝性脑病有一定预防作用[6,7]，临床观察对亚临床肝性脑病具有治疗作用[8]。水苏糖可作为低热能糖替代物，糖尿病＼高血脂患者食用；在肠胃中

发酵分解后能释放出乳酸和醋酸，可刺激肠胃蠕动，达到缓解便秘的作用；能刺激肠道中有益菌增殖，杀灭有害菌，建立新的菌群平衡，增强倡导的自静功能，分解并排出滞留在肠道中的“三废”等有害物质。达到净化肠道的效果；水苏糖性质稳定、耐酸碱，在“靶向给药”的医药技术中作为稳定剂使用，特别对肺部及大肠疾病的治疗有效；水苏糖还具有抑制腹泻、降低血清胆固醇、增强免疫力等作用。

【分析方法】

高效液相色谱/柱后荧光衍生化法测定小鼠口服和静脉注射水苏糖后的血药浓度[4]

仪器：美国光谱物理 P1000 色谱泵，LC－5A 色谱泵，RF－530 荧光检测器，日本岛津 C－R3A 积分仪。

样品分析：取血浆 100μL 放于离心试管中，加 1mol/L 高氯酸 60μL，在 10000rpm 离心 2min，取上清液加入 1mol/L NaOH 40μL，100μL 用于色谱分析，其他样品过滤后直接进样分析。

【化学结构谱学数据】

水苏糖：白色粉末（氯仿－甲醇），mp 166～169℃[1]。^{1}H－NMR（400MHz，D_2O）δ：末端半乳糖基：4.99（1H，d，$J_{1,2}$＝4.0 Hz，Gla－H－1），3.81（1H，d，$J_{2,3}$＝10.0Hz，Gla－H－2），3.84（1H，d，$J_{3,4}$＝3.0 Hz，Gla－H－3），3.98（1H，d，$J_{4,5}$＝1.0 Hz，Gla－H－4），4.00（1H，dd，$J_{5,6a}$＝7.0 Hz，$J_{5,6b}$＝7.0 Hz，Gla－H－5），3.74（2H，d，$J_{6a,6b}$＝13.0 Hz，Gla－H－6）；内侧半乳糖基：4.99（1H，d，$J_{1,2}$＝4.0 Hz，Gla－H－1），3.83（1H，d，$J_{2,3}$＝10.0 Hz，Gla－H－2），3.91（1H，d，$J_{3,4}$＝3.0 Hz，Gla－H－3），4.04（1H，d，$J_{4,5}$＝1.0 Hz，Gla－H－4），4.14（1H，dd，$J_{5,6a}$＝5.0 Hz，$J_{5,6b}$＝8.0 Hz，Gla－H－5），3.72（1H，d，$J_{6a,6b}$＝11.0 Hz，Gla－H_a－6），3.87（1H，d，$J_{6b,6a}$＝11.0 Hz，Gla－H_b－6）；葡萄糖基：5.42（1H，d，$J_{1,2}$＝4.0Hz，Glc－H－1），3.57（1H，d，$J_{2,3}$＝10.0Hz，Glc－H－2），3.75（1H，d，$J_{3,4}$＝9.0 Hz，Glc－H－3），3.53（1H，d，$J_{4,5}$＝10.0 Hz，Glc－H－4），4.06（1H，dd，$J_{5,6a}$＝9.0 Hz，$J_{5,6b}$＝4.0 Hz，Glc－H－5），3.67（1H，d，$J_{6a,6b}$＝13.0 Hz，Glc－H_a－6），4.05（1H，d，$J_{6b,6a}$＝13.0 Hz，Glc－H_b－6）；果糖基：3.67（2H，Fru－$H_{a,b}$－1），4.22（1H，d，$J_{3,4}$＝9.0 Hz，Fru－H－3），4.06（1H，d，$J_{4,5}$＝9.0 Hz，Fru－H－4），3.89（1H，dd，$J_{5,6a}$＝7.0 Hz，$J_{5,6b}$＝4.0 Hz，Fru－H－5），3.77（1H，d，$J_{6a,6b}$＝12.0 Hz，Fru－H_a－6），3.83（1H，d，$J_{6b,6a}$＝12.0 Hz，Fru－H_b－6）。^{13}C－NMR（400MHz，D_2O，25℃）δ：末端半乳糖基：100.6（Gal－C－1），71.1（Gal－C－2），72.3（Gal－C－3），72.0（Gal－C－4），73.8（Gal－C－5），63.9（Gal－C－6）；内侧半乳糖基：101.2（Gal－C－1），71.2（Gal－C－2），72.1（Gal－C－3），72.1（Gal－C－4），71.6（Gal－C－5），69.3（Gal－C－6）；葡萄糖基：94.9（Glc－C－1），73.8（Glc－C－2），75.5（Glc－C－3），72.3（Glc－C－4），74.1（Glc－C－5），68.7（Glc－C－6）；果糖基：64.2（Fru－C－1），106.6（Fru－C－2），79.1（Fru－C－3），76.8（Fru－C－4），84.1（Fru－C－5），65.3（Fru－C－6）[1,9,10]。^{13}C－NMR（100 MHz，D_2O，80℃）δ：末端半乳糖基：101.0（Gal－C－1），71.2（Gal－C－2），72.6（Gal－C－3），72.1（Gal－C－4），73.7（Gal－C－5），63.9（Gal－C－6）；内侧半乳糖基：101.3（Gal－C－1），71.3（Gal－C－2），72.3（Gal－C－3），72.2（Gal－C－4），71.7（Gal－C－5），69.5（Gal－C－6）；葡萄糖基：

94.9 (Glc - C - 1), 73.9 (Glc - C - 2), 75.7 (Glc - C - 3), 72.4 (Glc - C - 4), 74.1 (Glc - C - 5), 69.1 (Glc - C - 6); 果糖基: 64.7 (Fru - C - 1), 106.6 (Fru - C - 2), 79.8 (Fru - C - 3), 76.8 (Fru - C - 4), 84.2 (Fru - C - 5), 65.2 (Fru - C - 6)[9]。^{13}C - NMR (100 MHz, D_2O, 80℃) 驰豫时间 (sec): 末端半乳糖基: 1.12 (Gal - C - 1), 0.84 (Gal - C - 2), 0.78 (Gal - C - 3), 0.95 (Gal - C - 4), 0.90 (Gal - C - 5), 0.98 (Gal - C - 6); 内侧半乳糖基: 0.79 (Gal - C - 1), 0.73 (Gal - C - 2), 0.73 (Gal - C - 3), 0.71 (Gal - C - 4), 0.69 (Gal - C - 5), 0.46 (Gal - C - 6); 葡萄糖基: 0.82 (Glc - C - 1), 0.71 (Glc - C - 2), 0.72 (Glc - C - 3), 0.90 (Glc - C - 4), 0.69 (Glc - C - 5), 0.46 (Glc - C - 6); 果糖基: 0.53 (Fru - C - 1), 5.8 (Fru - C - 2), 0.85 (Fru - C - 3), 0.94 (Fru - C - 4), 0.82 (Fru - C - 5), 0.64 (Fru - C - 6)[9]。

参 考 文 献

1. 王慧森, 李更生, 刘明, 等. 鲜地黄中环烯醚萜苷的分离鉴定. 中医研究, 2005, 18 (4): 17 ~ 19
2. Tomoda M, Kato S, Onuma M. Water - soluble constituents of Rehmanniae radix. I. Carbohydrates and acids of *Rehmannia glutinosa* f. *hueichingensis*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19 (7): 1455 ~ 1460
3. Tomoda M, Tanaka M, Kondo M. Water - soluble constituents of Rehmannia radix. Ⅱ. Constituents of roots of Rehmannia glutinosa var purpurea. *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19 (11): 2411 ~ 2413
4. 郑年新, 阮金秀, 张永祥, 等. 地黄寡糖的吸收动力学研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (6): 444 ~ 446
5. Southgate DAT. Digestion and metabolism of sugars. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, 62 (Suppl): 203 - 211s
6. 李瑞军, 唐晓山, 杨昭徐. 中药提取物水苏糖对临床/亚临床肝性脑病的预防作用. 中国新药杂志, 2001, 10 (6): 428 ~ 430
7. 李瑞军, 唐晓山, 杨昭徐. 中药提取物水苏糖对临床/亚临床肝性脑病的预防作用. 肝脏, 2002, 7 (Suppl): 86
8. 李瑞军, 吕栋, 廖胜东, 等. 中药提取物水苏糖治疗亚临床肝性脑病 30 例. 中国新药杂志, 2003, 12 (6): 469 ~ 471
9. MyIntyre DD, Vogel HJ. Complete assignment of the ^1H - NMR spectrum of stachyose by two - dimensional NMR spectroscopy. *J. Nat. Prod.*, 1989, 52 (5); 1008 ~ 1014
10. Allerhand A, Doddrell D. Carbon - 13 Fourier transform nuclear magnetic resonance. VI. Strategies in the application of partially relaxed Fourier transform nuclear magnetic resonance spectroscopy in assignments of carbon - 13 resonances of complex molecules. Stachyose. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93 (11): 2777 ~ 2779

银 耳 多 糖

【英文名】Tremella polysaccharide

【化学结构】

酸性杂多糖, 其主链为 (1→3) - 甘露糖 (Man), 主链的 2, 4, 6 位上连接有葡萄糖 (Glc)、葡萄糖醛酸 (GlcA) 等组成的侧链[1]。

【来源】

1. 银耳 *Tremella fuciformis* Berk 的子实体[1]

【ADME/Tox.】[2]

1. 吸收

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃^{3}H－银耳多糖（Tp），仅有微量（约 0.4%）通过胃肠道入血而被器官吸收；绝大部分^{3}H－Tp 是以原型通过胃肠道进入血液。给药后 120 min 时血药浓度达峰值，随后逐渐下降。但与给药量相比，即使在峰值时血药浓度也极低。

2. 分布

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃^{3}H－银耳多糖或 FITC－^{125}I－Tp，给药 3h 后可在心、肝、脾、肺、肾、胃、肠、甲状腺、脑、脊髓等器官中发现，绝大部分样品仍停留在胃肠道中，通过胃肠排出体外。吸收后的 FITC－^{125}I－Tp 主要分布在肝、肾中。静脉给药和灌胃给药的器官分布结果相似，各器官对 Tp 的摄取能力不同。肝、肾、脾摄取能力最高，肺和心也有较强的摄取能力，但在脑、脊髓、睾丸中的分布量极低。

3. 代谢

按 20mg·kg^{-1}剂量给大鼠灌胃^{3}H－银耳多糖，进入血液中的^{3}H－Tp 在 180min 绝大部分与原多糖分子量相同，小部分发生了降解。在 240min 时，平均分子量有所降低，但不明显。表明绝大部分^{3}H－Tp 是以原型通过胃肠道进入血液，吸收过程中可发生轻微的降解。

4. 排泄

给大鼠静脉注射银耳多糖，其在血中清除的速率较慢，绝大部分由肾脏排出体外，但排入尿中的银耳多糖分子量改变不明显，大部分只发生了轻微降解（平均分子量下降 2000～3000）。

5. 药代动力学

分别按 5 和 10mg·kg^{-1}剂量给大鼠静脉注射 FITC－^{125}I－Tp，低剂量组约在给药后 150 min 血药浓度下降到 50%；而高剂量组则在给药后 300 min 才下降到 50%。给药 480 min 后，仍分别有 20%和 40%的样品残存在血液中。提示 Tp 在血液中的清除速度很慢。

【生物活性】

有抗肿瘤[3]、降血糖[4]、增强免疫功能[5]、激活人单核细胞产生 IL－1、IL－6 和 TNF[1]等作用。

参　考　文　献

1. Gao QP, Seljelid R, Chen HQ, *et al*. Characterisation of cytokines stimulating active acidic heteroglycan from Tremella fuciformis berk. *Carbohydr. Res.*, 1996, 288: 135～142
2. 高其品，陈慧群，王坤，等. 银耳多糖在大鼠体内的吸收、分布和排除. 中国中药杂志，2002，37 (3)：205～208
3. Ukai S, Hivose K, Kiho T. *et al*. Polysaccharides in fungi. Ⅱ. Structural analysis of acidic heteroglycans from *Tremella tuciformis Berk*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, 25: 338～340
4. 薛惟建，鞠彪，王淑如，等. 银耳多糖和木耳多糖对四氧嘧啶糖尿病小鼠高血糖的防治作用. 中国药科大学学报，1989，20 (3)：181～183
5. 邓文龙，廖渝英. 银耳多糖的免疫药理研究. 中草药，1984，15：23～26

索　　引

中文索引

A

阿尔泰银莲花　162
阿根廷马兜铃　1785
阿根廷槭果木　1584
阿江榄仁树　769
阿勒颇　1409
阿诺梯花椒　1408
阿托品　1291
阿魏酸　270
埃及猪屎豆　1269
矮茶素　466
矮茶素Ⅰ号　466
矮飞燕草　720
矮麻黄　1777，1782
矮牵牛花　709
矮向日葵　518
矮杨梅　807，870
艾　869
艾蒿益母草　1767
爱草脑　158
爱单脑　158
安德逊翠雀　1724
安徽翠雀　1724
安拉素　136
安纳巴松　1310
桉树脑　783
桉叶素　783
1,8－桉叶素　783
桉油精　783
桉油素　783
2－氨基乙磺酸　85
暗黄猪屎豆　1252
暗黄猪屎豆碱　1252
凹猪屎豆　1269
奥道拉姆海芒果　1193
奥可梯木　1564
奥可梯木种碱　1564
奥里根荷包牡丹　1492
奥斯索　450
澳洲鸡骨常山　1630
澳洲茄　1754
澳洲茄胺　1754
澳洲茄次碱　1754

B

八角枫　1310
八角枫碱　1310
八角黄皮　450
八角茴香　136，159
八角莲　365
八厘麻毒素　912
巴比氏翠雀　1724
巴东栎　550
巴旦杏　1809
巴豆　924
巴兰玫瑰树　1581
巴马亭　1521
巴天酸模　204，207，213，217，766
巴西千里光　1263
巴西吐根　1556，1559
白菖蒲　774
白车轴草　1146
白刺　1443

白刺花 1347，1352，1368，1371，1375，1383
白果两岐五加 969
白果内酯 890
白果内酯 A 881
白果内酯 B 885
白果五加苷 968
白花败酱 844
白花春黄菊 485
白花杜鹃 575
白花前胡 462
白花罂粟 1449
白花油麻藤 1770
白桦脂醇 963
白桦脂酸 965
白及 383
白金雀花碱 1368
白茎香料 897
白藜芦 1760
白藜芦醇 128
白藜芦醇苷 113
白敛素 606
白亮羊蹄甲 1332
白曼陀罗 1292，1307
白毛茛 1503
白茅 268
白蓬草达素 1485
白皮松 786
白千层 108
白球茎秋海棠 972
白屈菜 1385，1513，1507，1525
白瑞香素 441
白芍 772
白芍苷 772
白芍药甙 772
白舌草 782
白水仙 1826
白松果菊 167
白苏 164
白头婆 1250
白头翁 967
白酰胺 1408
白鲜 1408
白鲜碱 1408
白泻根 972
白羊草 539
白杨黄素 502
白杨素 502
白叶藤碱 1406
白英 255
白羽扇豆碱 1368
白桩菇 972
白芷素 455
百合 1791
百里香 153，481
百两金 466
百蕊草 505，580，581
百蕊草素Ⅲ 579
斑地锦 439
斑点獐芽菜 471
斑蝥 779
斑蝥素 779
斑子麻黄 1776，1781
板蓝根注射液 7
半夏 1777
半枝莲 481，487，493，505，511，542
包公藤 1295
包公藤甲素 1295
包瑞山油柑 1436
保山乌头 1698
抱茎苦荬菜 481，505，511
抱茎獐牙菜 851，856，471，507
鲍登氏尼润 1338
北枫枳 606
北苍术 542
北草乌 1710，1720
北柴胡 869，583
北葱 709
北豆根碱 1464
北豆根苏林碱 1468
北方乌头 1716
北海当归 1672
北刘寄奴 485，268
北马兜铃 869，1798，1806
北美短叶松 913

北山豆根碱 1464
北乌头 1698
北细辛 149，155，159，162，164，248
北玄参 831，839
北野菊 481
贝加灵 492
苯乙烯 92
苯乙烯氧化物 94
秕鳞八角莲 365
荜茇 1321
秘鲁古柯 1297
蓖麻 1846
蓖麻毒素 1846
蓖子杉 1254
蝙蝠葛 1464，1468，1480，1549
蝙蝠葛碱 1464
蝙蝠葛苏林碱 1468
扁桃甙 1809
变粉绿色翠雀 1724
变灌木状玄参 831
变黑小扁豆 1332
变红丛赤壳 119
变叶裸果 1683
变异石松 1687
遍地金 550
(－)－表儿茶精 676
(－)－表儿茶精 3－*O*－没食子酸酯 684
(－)－表没食子酰儿茶精 693
(－)－表没食子酰儿茶精 3－*O*－没食子酸酯 695
别伯斯提 1443
滨海全能花 1275
滨海全能花碱 1275
滨蒿 445，511
滨蒿内酯 444
槟榔 1311
槟榔碱 1311
冰片 774
兵豆 1332
柄果唐松草 1503
并没食子酸 769
并头草 595
波尔定 1490
波斯石蒜 1820
波细亚猪屎豆 1269
波叶大黄 126
波状毛蕊花 839
菠菜 1672
博路都树 1491
博落回 1525
薄荷 284
薄叶乌头 1714
檗状美登木 1683
补骨烯 458
补骨脂 455，458，462
补骨脂内酯 458
补骨脂素 458
不分枝嘉兰 1791
不鲁生 1618
布昌美登木 1683
布加贝母 1757
布克豆 1594
布朗氏翠雀 1724
布里克玫瑰树 1581
布氏龙胆 823

C

蚕豆 1770
蚕豆小粒变种 1770
菜豆 709，718，723
糙叶败酱 340，344
草红藤 606
草麻黄 1777，1782
草棉 227，1765
草原大戟 576
侧金盏花 448
茶 671，676，685，693，695，1666，1675，1678
茶碱 1677
茶芎 200
α－查茄碱 1748
柴胡 1126，1130，1134，1137，1142
柴胡皂苷－a 1125
柴胡皂苷－b_1 1130
柴胡皂苷－b_2 1134

柴胡皂苷-c 1136
柴胡皂苷-d 1142
柴胡状千里光 1266
柴樟 224
缠绕黄檀 649
蝉翼藤 264，270
潺槁树 268
潺槁树里菲木姜子 1490
蟾蜍灵 1149
蟾蜍色胺 1566
蟾酥碱 1566
菖蒲 90，232
长白瑞香 441
长白山石杉 1687
长苞凹舌兰 99
长柄石杉 1687
长春胺 1645
长春多灵 1648
长春花 1569，1649，1653，1656，1661
长春花胺 1645
长春花碱 1656
长春碱 1656
长春新碱 1660
长春油麻藤 1770
长梗蝉翼藤 1359
长梗粗榧 1237
长梗藜芦 1760
长茎金耳环 143，1785，1798
长蒴黄麻 279
长序砂仁 788，789
长叶糙苏 279
长叶长春花 1649，1653
长叶车前 810
长叶松 896
长叶烯 895
长柱唐松草 1503
长籽马钱 1622，1639，1642
常山 1438
β-常山碱 1438
常山碱乙 1438
超群荷包牡丹 1492
朝鲜当归 445，462
朝鲜槐 128
朝鲜冷杉 406
朝鲜连翘 352
朝鲜淫羊藿 406，540，554
车前 810
陈皮甙 601
橙花叶素 1193
橙皮苷 601
匙叶甘松 897
齿苞筋骨草 511
齿果酸模 213
齿叶黄皮 159
齿叶美登木 1683
重齿毛当归 450，462
臭马比木 1332
臭牡丹 896
樗鸡 1592
樗叶花椒 1408
川赤芍 772，791，765
川滇腊树 429
川楝 1052
川楝素 1052
川南地不容 1492
川芎 261，270，1814
川芎挥发油 13
川芎嗪 1814
川郁金 164，166
穿琥宁 909
穿龙薯蓣 1177
穿鞘菝葜 128
穿心莲 903，917，920
穿心莲丙素 920
穿心莲内酯 903
穿心莲新苷 920
穿心莲乙素 903
垂盆草 511，540，276
垂穗石松 1313
垂子买麻藤 128
春根藤 358
次甙甲 1205
次黄芩素 541
次乌头碱 1709

刺菜蓟 279，385
刺茶美登木 1683
刺果甘草 788
刺槐 479，571
刺槐苷 571
刺槐黄素 479
刺槐素 479
刺激油麻藤 1770
刺李 1809
刺凌德草 1250
刺凌德草碱 1249
刺芒柄花 655
刺芒柄花素 654
刺葡萄 129
刺楸 1107，1112
刺楸皂苷 B 1107
刺楸皂苷 H 1112
刺沙蓬 1765
刺山柑 1281
刺乌头碱 1715
刺五加 278，356，358，383
刺痒黎豆 1770
刺叶小檗 1455
刺异叶花椒 158，1408
葱 84
楤木皂苷 A 1055
粗糙龙胆 823
粗榧 1254
粗榧碱 1237，1254
粗梗胡椒 1321
粗果白蓬草碱 1485
粗果唐松草 1485，1488
粗糠柴 466
粗毛淫羊藿 554，583
粗叶悬钩子 550，769
催吐萝芙木 1630
翠雀 1724
翠雀花素 720
翠雀花素 3－*O*－β－D－葡萄糖苷 722
翠雀花素 3－*O*－β－芸香糖苷 725

D

打碗花 1521
大阿米 462
大八角 155，162，164
大苞栝楼 972
大车前 595
大豆 1146，637，642，660，723
大豆黄苷 637
大豆黄素 641
大豆黄酮 642
大豆黄酮苷 637
大豆皂苷Ⅰ 1146
大红罂粟 1533
大花萝芙木 1630
大花落新妇 466
大花清明花 1197
大花栀子 1221
大花紫薇 769
大黄檗 1455
大黄酚 217
大黄根酸 217
大黄素 206
大黄素甲醚 212
大黄酸 196
大茴香醚 136
大活 445，462
大戟醇 924
大咖啡 1666
大狼毒 439
大麻 408，412，416，422，427
大麻二酚 412
大麻酚 408
大麻萜酚 427
大麻叶泽兰 1250
大蒜 84
大蒜辣素 84
大尾摇碱 1260
大尾摇碱 *N*－氧化物 1262
大雪花莲 1820
大血藤 777，789，870
大叶白麻 383
大叶茶 1666
大叶过山龙 896
大叶萝芙木 1630

大叶马兜铃 1798
大叶马蹄香 143，1785
大叶木兰 333，346
大叶山蚂蝗 1578
大叶蛇葡萄 606
大叶唐松草 1485
大叶藤 1634
大叶猪屎豆 1269
大叶猪屎豆碱 1269
大油麻藤 1770
大紫丹参 284
丹参 75，170，184，284，291，298
丹参酚酸 A 298
丹参醌Ⅱ 183
丹参醌$Ⅱ_A$ 183
丹参素 74
丹参素注射液 8
丹参酸甲 298
丹参酮$Ⅱ_A$ 183
丹酚酸 B 镁盐 290
丹皮酚 249
单蕊古柯 1297
单叶红豆 649
单叶芸香 450
单猪屎豆碱 1268
单子麻黄 1777，1781
胆酸 1155
淡黄色莲 1338
蛋黄色海罂粟 1492
当归 260，270
当药甙 855
当药苦甙 850
党参 458
党参次碱 1247
党参碱 1246
倒刺普特木 1683
倒提壶 1250
稻 709
得卡瑞花椒 1408
灯盏花 511
灯盏花乙素 523
灯盏乙素 523
狄吉妥辛 1169
地不容 1459
地蚕 487，493，542
地胆草 511，539
地耳草 550，388
地稔 765
地高辛 1172
地黄 1864
地椒 789
地下车轴草 649
蒂巴因 1553
滇藁本 261
滇钩藤 1628
滇黄芩 486，502，542
滇南美登木 1683
滇芹 149
滇西乌头 1716
颠茄 1304，1307
靛红丁 1266
靛玉红 1650
蝶酰谷氨酸 1672
丁公藤 1295
丁公藤碱Ⅱ 1295
丁公藤注射液 6，7
丁基苯酞 260
丁基酞内酯 260
丁香 146，153，870
丁香酚 146
丁香罗勒 153，786
丁香树脂酚 382
丁香酸 275
丁香烯 869
丁香油酚 146
丁香油酚甲醚 149
钉头果 1186
钉头果苷 1186
东北红豆杉 1727
东北蛇葡萄 606
东北延胡索 1500
东北珍珠梅 96，542
东当归 91，260，1672
东方山尖子 1263

东方小扁豆 1332
东方洋地黄 1173
东莨菪 1307
东莨菪碱 1306
东莨菪酮 444
东瑞宁 444
东亚绢藓 873
冬虫夏草 1666
冬凌草 934，940
冬凌草甲素 934
冬凌草素 934
冬凌草乙素 939
冬青 255
冬青叶美登木 1683
冬青叶十大功劳 1503
陡头菌 892
豆豉草 507
豆花藤碱 1458
豆梨 96
毒扁豆 1602
毒扁豆碱 1602
毒毛旋花 1203
独行菜 1791
杜衡 143，149，164，248
杜松 774
杜仲 809，964，965，279，356，358，383
短柄乌头 1698
短萼黄连 1502
短萼灰叶 756
短花猪屎豆 1263
短片藁本 270
短穗兔耳草 511
短葶飞莲 523
短筒兔耳草 167
短尾细辛 149，807
短叶红豆杉 1727
短叶苏木酚 439
短柱八角 155，162，164
对甲氧基苯丙烯 158
对羟基桂皮酸 267
对香豆酸 267
盾叶鬼臼 365
钝角草 1475，1564
多被银莲花 965
多变小冠花 448
多花胡枝子 1578
多花蔷薇 356
多花芍药 765
多花蟹甲草 1252
多花蟹甲草碱 1251
多裂栝楼 972
多裂骆驼蓬 479，1600
多舌飞蓬 1681
多叶唐松草 1503，1521
多痣普特木 1683

E

峨眉黄连 1502，1521
峨眉千里光 1263
峨眉千里光 A 碱 1263
峨嵋黄连 1521
莪黄醇 873
莪术 232，1814
莪术醇 873
鹅去氧胆酸 1153
鹅绒藤 583
鹅绒委陵菜 1153
恩其明 1337
儿茶 671，676
(+)-儿茶精 671
儿茶素 671
儿茶酸 671
二甲翠雀花苷 728
二甲翠雀花素 3，5-二葡萄糖苷 728
二甲基吗啡 1554
N，*N*-二甲基色胺 1577
6，7-二甲氧基香豆素 444
二聚细辛醚 90
二粒小麦 540
二硫化砷 1832
3，4-二羟基苯乙酮 239
11α，13-二氢堆心菊内酯 899
二氢奎尼丁 1414
二氢麦角隐亭 1616

二氢吴茱萸新碱 1431
二氢杨酶素 606

F

番红花酸 1217，1221
番爵床碱 1440
番木鳖甙 840
番木鳖苷 840
番茄 1740
番茄苷 1740
番茄碱苷 1740
番茄碱糖甙 1740
番茄素 1740
番泻苷 A 186
番泻苷 B 186
番泻苷 C 194
反魂草 96
反式藏红花酸 1217，1221
反式肉桂酸 264
防风 458，462
防己 1549
防己碱 1549
防己马兜铃 1785，1798，1806
飞燕草 1724
非斯酮 212
非洲防己 1521
非洲防己碱 1521
费菜 96
粉背薯蓣 1177
粉防己 1480，1799
粉防己碱 1480
粉绿腊梅 1389
粉色西番莲 1584
粉叶小檗 1502
枫香槲寄生 502
风车藤 471
风藤 342
风痛宁 7
风痛宁片 14
风箱树 1625，1634
蜂胶 479，482，502
佛波醇 924
佛手 789，601
佛手配质 466
伏生紫堇 270，1503，1507，1528
茯苓 1856，975
茯苓聚糖 1856
福德马兜铃 1799
福桔 92
福建茶素 606
腐肉翠雀 1724
附子理中丸 13
复方花粉油剂 16

G

甘草 1076
甘草酸 1075
甘草甜素 1076
甘草皂苷 1076
甘葛藤 1146，637
甘松 897
甘肃槐树 1371
甘肃黄芩 487，493，542
甘西鼠尾草 170，184
柑橘 786
柑橘甙 603
柑醛 781
赶山鞭 396
橄榄 439
杠柳 1203
杠柳甙 1203
杠柳毒甙 1203
杠柳毒苷 1203
杠柳苷 1203
赣皖乌头 1716
赣乌头碱 1715
刚毛狼尾草 709
高粗榧碱 1256
高翠雀 1724
高大麻黄 1777，1781
高飞燕草 1724
高哈林通碱 1256
高加索白鲜 1412
高家索买润得拉花 1791

高咖啡 1666
高丽槐 628
高良姜 580，581，595，588
高良姜黄素 594
高良姜素 594
高三尖杉酯碱 1256
高山黄华 1344
高山唐松草 1485
高乌甲素 1715
高乌头 1716
藁本 260
葛 571，619，637
葛根黄素 618
葛根素 618
汞甘 1828
贡菊 505
钩果草 814，831，839
钩果草苷 830
钩藤 1625，1634
钩藤碱 1634
钩樟醇 774
狗牙花 920
枸骨 1666，550
枸骨叶冬青 279
枸桔 604
枸橘 601
枸杞 481，1765
枸棘 159
菰腺忍冬 279
古柯 1296
古柯碱 1296
古林黄连 1502
古伦朴根碱 1502
瓜木 765
关奥马兜铃 1798，1806
关附甲素 1703
管花龙胆 823，855
管花马兜铃 1785，1799，1806
贯叶金丝桃 471，550，573，676
贯叶金丝桃素 397
贯叶连翘 471，388，396，397
灌木状黄檀 660
灌木状马利筋 1186
光果甘草 1076，443，655
光果莸 523
光决明 264
光皮木瓜 964，965
光叶丁公藤 279
光叶蛇葡萄 606
光叶猪屎豆 1263
光枝勾儿茶 564
广豆根 628，642，1347，1352
广藿香 870，897，505
广藿香醇 897
广金钱草 507
广美晶甲 1682
广西莪术 873，876
广枣 765
癸酰乙醛 73
鬼箭锦鸡儿 575，577
鬼臼 365
鬼臼毒 365
鬼臼毒素 365
鬼臼素 365
鬼臼脂素 365
鬼针草 549
贵州金丝桃 388
桂枝汤 16
桂林紫薇 964
桂皮醇 223
桂皮醛 224
桂皮酸 264
桂皮酰梓醇苷 846

H

哈巴俄苷 838
哈巴苷 830
哈伯因 1686
哈尔醇 1599
哈尔酚 1599
哈尔满 1593
哈尔明 1596
哈尔明碱 1595
哈林通碱 1254

哈马灵 1584
哈梅灵 1584
哈明碱 1596
海滨全能花 1338
海胆甙 167
海岛棉 227
海风藤 896
海风藤酮 341
海轮碱Ⅱ 1462
海南粗榧 1237，1254，1257
海南裂叶山龙眼 96
海南蒲桃 1672
海南砂 807
海南线果兜铃 1799
海帕乌头碱 1709
海人草 1267，1765
海人草酸 1267
海棠素 387
海棠因 549
海罂兰 1497
海罂粟碱 1497
汉防己 1480
汉防己甲素 1480
汉防己碱 1480
汉黄芩黄素 541
汉黄芩素 541
汉黄芩素苷 547
旱柳 255
旱芹 485，505，260，481
蒿脑 158
蒿属香豆精 444
诃子 769
何首乌 122，126，197，204，207，213，217，322
和厚朴酚 332
和乌胺 1446
河南鼠尾草 184
河朔荛花 957
河套大黄 126
核果粗榧 1237，1257
荷包地不容 1492
荷包牡丹碱 1492
鹤草酚 230
黑百合 1750，1754
黑边假龙胆 823，851，507
黑茶藨 716，718，723，726
黑辰砂 1831
黑藁本 162，164
黑果越桔 129，720，723
黑桐桃 577
黑接骨木 718
黑壳楠 1492
黑眶蟾蜍 1150，1161，1165，1208，1566
黑藜芦 1791
黑龙骨 1203，1213
黑麦草 1569
黑面神 96
黑牧豆树 1594
黑三棱 655
黑水当归 445，462
黑熊 1210
黑叶猴耳 96
黑羽扇豆 1385
衡州乌药 1492
红八角莲 588
红百金花 851，855
茈草 577
红参 406
红车轴草 628，642，649，655，665，1672
红果萝芙木 1630
红旱莲 550，564，588
红蒿 869
红花 729，734，740
红花黄素 A 729
红花黄素 B 734
红橘素 532
红麻 588
红楠 671
红娘子 1628
红色金鸡纳树 1403，1405，1418，1423
红松 896，913，1521
红藤山乌龟 1492
红纹马先蒿 168
红腺忍冬 279

红心大白菊 869
红直獐牙菜 823，507
荭蓼 511
后莫哈林通碱 1256
厚果歌培尔槐 1351
厚果唐松草 1485，1488
厚果唐松草碱 1487
厚果唐松草次碱 1485
厚朴 333，346
厚朴酚 346
厚叶岩白菜 96
胡黄连 847，849
胡黄连苦甙Ⅰ 846
胡黄连苦甙Ⅱ 849
胡黄连苦苷Ⅰ 846
胡黄连苦苷Ⅱ 849
胡椒 146，155，166，1321
胡椒酚甲醚 158
胡椒碱 1321
胡芦巴 1332，507，540
胡芦巴碱 1332
胡萝卜 448
胡桃楸 613
胡秃子酸 769
湖北黄精 1177
湖北十大功劳 1513
湖北石杉 1687
葫芦 972
葫芦苦素 B 971
葫芦素 B 971
槲皮苷 573
槲皮黄素 587
槲皮素 587
槲皮素－3－半乳糖甙 549
虎耳草 96
虎耳草素 466
虎杖 114，128
虎杖甙 114
互生叶野决明 1344
花椒毒内酯 462
花椒毒素 462
花椒碱 1412
华北白桦 965，964
华北大黄 126
华蟾毒精 1161
华蟾毒它灵 1165，1208
华钩藤 255，1625，1634
华南忍冬 279
华千金藤 1493，1528
华山参 1292
华山松 896，913
华细辛 149，164
华绣球 1438
滑桃树 1683
桦木醇 963
桦木脑 963
化州柚 604
怀槐 660
怀庆地黄 168
淮通马兜铃 1799
淮枝 79
槐 564，628，665，667
槐胺 1382
槐定 1377
槐定碱 1377
槐苷 667
槐根碱 1371
槐果碱 1371
槐黄甙 667
槐属甙 667
槐树 580，581，588
环常绿黄杨碱 D 1744
环锦熟黄杨碱 D 1744
环维黄杨星 D 1744
环氧长春碱 1653
黄柏 1513，1503，1521
黄菖蒲 175
黄豆苷元 642
黄豆黄素 659
黄杜鹃 912
黄萼鸡蛋果 1809
黄腐醇 742
黄瓜 972
黄花倒水莲 1118

黄花倒水莲皂苷 C 1118
黄花海罂粟 1492，1497
黄花蒿 226，859，869
黄花棘豆 1368
黄花夹竹桃 1193，1205
黄花夹竹桃次甙甲 1205
黄花夹竹桃次甙乙 1193
黄花夹竹桃次苷甲 1205
黄花夹竹桃次苷乙 1193
黄花石蒜 1336
黄花铁线莲 255
黄花乌头 1698，1703，1710
黄花烟草 1313
黄花远志 1118
黄华碱 A 1385
黄夹次甙甲 1205
黄夹次甙乙 1193
黄金石 1832
黄堇 1528
黄精 383
黄连 1513，1502，1521
黄连素 1513
黄连藤 1521
黄龙胆 823，855
黄毛杜鹃 912
黄毛耳草 841
黄皮 1240
黄皮树 1521
黄皮酰胺 1239
黄芪甲甙 959
黄芪甲苷 959
黄芪皂甙甲 959
黄芪皂苷甲 959
黄耆 1765
黄芩 486，493，523，547，542
黄芩甙 523
黄芩苷 492
黄芩苷元 486
黄芩黄素 486
黄芩素 486
黄芩素甙 523
黄色黄素 510
黄山药 1177
黄石 1832
黄示灵 510
黄蜀葵花 549
黄藤 1503，1521
黄藤素 1521
黄香草木犀 1146
黄幸夹甙次甙甲 1205
黄杨木生物碱Ⅰ 1744
黄叶地不容 1503，1521，1528
黄叶槐 1347
黄羽扁豆 628，1385
黄原毒 462
黄樟 155
黄樟醚 154
灰罗勒 782
茴香 136，159，284
茴香醚 136
茴香脑 136
蛔蒿油素 783
火刺普特木 1683
火炬松 913
火山生芸香草 1048
藿香 159，897，284

J

鸡蛋参 383
鸡蛋果 1584，1592，1594，1596，1809
鸡豆黄素 A 649
鸡骨常山 1630
鸡冠石 1832
鸡屎藤 96，818
积雪草 896
棘苷 530
蒺藜 1177，1594，1596，1600
戟菜 73，573
几内亚胡椒 166，1321
戟叶蓼 573
荠菜 601，1773
加防己 1464
加兰他敏 1819
加拿大接骨木 709

加杨 502
夹竹桃 1197
夹竹桃甙 1196
夹竹桃苷 1196
夹果蕨贯众 482
家黑种草 136
嘉兰 1791
甲苯氢醌 119
甲基丁香酚 149
甲基丁香油酚 149
3－甲基环十五烷酮 1232
13－甲基豆蔻酸 81
甲基加味醇 158
甲基牛扁碱 1723
甲基氢醌 119
13－甲基－十四烷酸 81
N－甲基烟酸内盐 1332
甲壳二糖 1852
甲壳三糖 1854
甲氧呋豆素 462
8－甲氧基补骨脂素 462
甲氧基欧芹酚 450
甲氧基欧芹素 450
6－甲氧基－2－$\Delta^{10'}$－顺十七烯－1，4－苯醌 174
假贝母 406
假苇芨 1321
假地枫皮 155，162，164
假黄花远志 1118
假马齿苋 542
假密环菌 437
假木贼碱 1310
假欧瑞香 358
假石蒜碱 1335
尖萼耧头菜 481，507
尖距紫堇 1507
尖裂片海罂粟 1492
尖吻蝮 1841
尖叶番泻 186，194
尖叶马兜铃 1798
坚硬山马茶 1645
剪秋箩毛蕊花 1217，479
碱地蒲公英 255，270，279
建瓴汤 12
剑状长春花 1653
箭毒碱 1462
箭毒素 1462
箭叶淫羊藿 554
江南牡丹草 1370
姜 244，774，782，789
[6]－姜酚 243
姜黄 164，166，232，876
姜黄素 232
姜辣素 244
[6]－姜烯酚 243
降哈尔满 1569
降真香碱 1436
角状茎曼陀罗 1304
接骨木 844
结香 1773
金灯藤 268
金果榄 1521
金花小檗 1513
金合欢素 479
金鸡纳树 1403，1405，1415
金鸡尼丁 1403
金鸡宁 1405
金链花碱 1344
金龙胆草 255，275
金钱草 1146
金钱吊乌龟 1449，1455，1513，1471，1533，1540
金钱吊乌龟碱 1458
金荞麦 511
金雀儿碱 1344
金雀花 1344，628，1385
金雀花碱 1344，1385
金雀异黄素 628
金森脑泰 13
金沙青叶胆 851
金丝梅 550
金丝桃苷 549
金丝桃素 387
金丝桃属素 387

金粟兰 155
金线吊乌龟
金英花碱 1506
金钟花 352
锦鸡儿 104，655
锦葵花苷 728
近东罂粟 1540
近心形垂克里西 1480
近无柄金丝桃 550
京尼平苷 818
九分散 13
九节菖蒲 143
九里香 870，450
九莲小檗 1513
桔皮甙 601
菊 240，774，278
菊叶千里光 1278
菊叶薯蓣 1177
枸橼 804，601
具色紫金牛 765
具爪黄连 1502
D－聚甘酯 1859
卷柏 96，255，481，270，276
卷丹 1200
卷圈苏铁 1813
决明 207，213，217
蕨叶蓼本 149，162，164

K

咖啡 1332，1666
咖啡碱 1666
咖啡酸 254
咖啡因 1666
卡桔醇 248
卡明萝芙木 1630
卡披槭果木 1584
卡瓦胡椒 264
β－咔啉 1569
咯尔巴阡狭叶水仙 1274，1275
(＋)－3－蒈烯 780
柯柯碱 1675
科克崖椒 1413
可待因 1532
可卡因 1296
可可 1675
可可豆碱 1675
可可碱 1675
可可树 705
克里尼千里光 1264
克鲁九节木 1557，1559
克什米尔翠雀 1716
克氏雪花莲 1820
孔石莼 224
枯茗醛 226
枯醛 226
苦翠雀 1724
苦地丁 1507
苦豆草 1342，1371，1377，1383
苦豆碱 1342
苦豆子 1313，1344，1352，1347，1367，1375
苦干草碱甲 1371
苦瓜 1845
α－苦瓜子蛋白 1845
苦栎白蜡树 429，434
苦楝 671
苦楝素 1052
苦参 1342，742，1347，1352，1367，1368，1371，1375，1378，1383
苦参碱 1347
α－苦参碱 1347
苦参素 1351
苦参烯碱 1371
苦杏仁苷 1809
库拉索芦荟 220
库叶红景天 223，766
库页云杉 114
块茎酢浆草 1584
块茎水苏 1281
宽苞十大功劳 1513，1521
宽皮桔 533
宽叶买麻藤 128
宽叶十大功劳 1513
奎尼丁 1417
奎宁 1423

昆明马兜铃 1798，1806
昆明山海棠 948
阔叶十大功劳 1513
阔叶榆绿木 769

L

拉库尔金叶树 1569
拉马宁碱 1366
拉普乌头碱 1715
腊梅 774，1389
腊梅碱 1389
辣椒 1750，1786
辣椒碱 1786
辣椒辣素 1786
莱曼碱 1366
莱曼宁 1366
蓝桉 226，784，869，613，765，279，356
蓝蓟亭 1250
蓝堇碱 1506
蓝忍冬 709，716，718
β－榄烯 876
榄香素 164
β－榄香烯 875
榄香脂素 164
莨菪 1292，1307
莨菪碱 1304
劳兰氏千里光 1278
老鸦瓣 1791
酪胺 1773
雷公藤 948，953，383
雷公藤多苷 13
雷公藤甲素 947
雷公藤内酯 948
雷公藤内酯醇 948
雷公藤内酯酮 953
雷公藤羰内酯 953
雷公藤酮 953
雷氏衣藻 1791
雷藤酮 953
藜芦 1760
藜芦碱 1759
李 1809
醴肠 1313
力可拉敏 1826
丽春花 1452，1540
丽江麻黄 1776，1781
丽江山慈姑 1791
丽江紫堇 1507
利血平 1629
痢止蒿 479，481
栎精 587
栎素 573
荔枝 1672
连翘 340，356，383
莲 1446，1477
莲心碱 1477
莲叶桐 1488
楝叶玉葡萄 606
凉粉草 255
两面针 1408
亮菌甲素 437
亮叶杨桐 481
辽东楤木 1055
辽乌头碱 1714
裂环异落叶松脂素 374
裂环异落叶松脂素双糖苷 377
裂叶苣荬菜 479，583
林麝 1232
灵砂 1831
菱叶红景天 540
楸木毒素 912
羚羊感冒胶囊 18
留兰香 869
琉璃苣 284
硫化汞 1829，1831
瘤毛獐牙菜 851
柳穿鱼 1440
柳叶槐 1347
六茜素 119
六味地黄汤 63
龙胆 851
龙胆苦苷 822
龙胆泻肝丸 64
龙葵 1752

龙葵胺 1750
龙葵碱 1752
龙脑 774
龙牙草 231
龙眼独活 428
龙爪藜豆 1770
蒌叶胡椒 146
露蕊乌头 1698
芦丁 563
芦荟大黄素 204
芦荟大黄素苷 219
芦荟苷 219
芦荟素 219
芦荟泻素 204
芦苇 540
芦竹 1566，1578
颅痛定 1528
陆地棉 227
鹿蹄草 119
鹿蹄草素 118
路路通 765
吕宋豆 1619
吕宋青藤 1492
绿花鹿蹄草 119
绿原酸 278
氯化亚汞 1828
卵叶美登木 1683
卵叶芍药 772，791
卵圆长春花 1649，1653，1661
轮生丰花草 1559
轮生山香 284
罗布麻 671
罗汉柏变种 352
罗汉果 583
罗汉松脂素 352
罗勒 149，159，718，284
罗思地安嘉兰 1791
萝芙木 571
螺波斯石蒜 1338
洛诺生 1653
络石藤 385
络石藤苷 385
络氏贝母 1757
骆驼刺 1773
骆驼蒿 1584
骆驼蓬 1443，1584，1592，1596，1600
骆驼蓬酚 1592
骆驼蓬碱 1584
落叶松皮素 406
落叶松皮酸 406
落叶松脂醇 344

M

麻黄 1773
l – 麻黄碱 1776
麻黄汤 16
马都拉猪屎豆 1252
马兜铃 1785，1798，1806
马兜铃内酰胺Ⅰ 1784
马兜铃酸 1806
马兜铃酸Ⅰ 1798
马兜铃酸Ⅱ 1806
马蓝 964，1651
马栗树皮甙 434
马栗树皮素 428
马蔺 175
马蔺子甲素 174
马铃薯 720，1748，1750，1752
马鹿 85
马钱 1619
马钱素 840
马钱子 841，1622，1639，1642
马钱子碱 1618
马钱子碱 *N* – 氧化物 1621
马钱子散 19
马桑 765
马麝 1232
马蹄金 406
马蹄香 1799
马尾松 807，340
马缨丹 1117
马缨丹烯 A 1116
马属松 340
马辛 248

吗啡 1539
买麻藤 128，149，159
买麻藤碱 1446
麦冬 1200
麦冬皂苷 D' 1199
麦黄酮 539
麦角胺 1612
麦角菌 1610，1612，1614，1616，1773
麦角新碱 1614
麦芽醇 406
麦芽酚 406
曼陀罗 1304
蔓马缨丹 1117
芒 540
芒柄花黄素 655
芒果 471
芒果甙 471
芒果苷 471
芒果素 471
芒松 502
杧果 1672
莽草宁 178
猫豆 1770
毛草龙 481，511
毛大丁草 96
毛当归 450
毛地黄酮 510
毛冬青 1104
毛冬青甲素 1104
毛防己碱 1549
毛钩藤 1634
毛花洋地黄 1169，1173
毛节缬草 149，164
毛金丝桃 388
毛里求斯文殊兰 1338
毛萝 140
毛脉萝 128
毛脉酸模 268
毛木防己 1475
毛平车前 810
毛蕊花 810
毛穗藜芦 129
毛叶轮环藤 1455，1471，1480
毛叶木姜子 807
毛叶香茶菜 934
毛獐牙菜 823，507
矛状叶山金车 900
茅苍术 859
玫瑰树碱 1580
梅 1809
梅花鹿 81，85
梅宇崖椒 1408，1413
美登碱 1682
美登木素 1682
美登素 1682
美国含羞草 1578
美花乌头 1710
美黄芩 523
美丽长柱琉璃草 1269
美丽荷包牡丹 1492
美丽金丝桃 388
美丽欧洲红豆杉 1727
美丽獐牙菜 851
美丽猪屎豆 1269
美女樱 720
美坦生 1682
美洲鬼臼 365
美洲血根草 1525
蒙古黄芪 959
蒙古栎 766
蒙古莸 839
孟买肉豆蔻 665
迷迭香 807，284
迷迭香酸 284
迷延胡索 1500
密花豆 655，665
密花美登木 1683
密蒙花 167，479，481
绵毛红花 278
绵毛马兜铃 1798
棉酚 227
棉子醇 227
棉子酚 227
酪酊槭果木 1584

膜被水仙 1791
膜果麻黄 1777，1781
膜荚黄芪 959，655
膜孔筛藤 1521
没食子酸 765
没药树 226
茉莉状茄 1754
莫罗忍冬甙 844
莫罗忍冬苷 844
莫罗氏忍冬 844
莫诺甙 844
莫诺苷 843
墨汁鬼伞 1765
母菊 485
母菊碱 1347
牡丹 250，964，965
牡丹酚 249
木豆 481，511
木防己 1475
木防己碱 1474
木蝴蝶 486，502
木桔 445，448，462
木橘 1408
木蓝 1651
木棉 471
木通甲素 1798
木通马兜铃 267，1798，1806
木犀草素 510
木香 162
木香马兜铃 1798
木香薷 155
木贼麻黄 1776，1781
牧马豆 1344
苜蓿 1281
苜蓿素 539
穆坪马兜铃 1798

N

那可丁 1452
纳托耳氏翠雀 1724
南丹参 284，298
南方红豆杉 336，1727
南方山荷叶 365
南方菟丝子 255，268
南瓜 1249，1332
南瓜子氨酸 1248
南轮环藤 1462
南美木防己 1462
南欧千里光 1277
南沙参多糖 1861
南桃秋海棠 972
南天竹 1507
内华依瓦菊 518
尼泊尔黄花木 628，642
尼葛林 1578
尼古丁 1313
泥胡菜 481
泥沼木姜子 1490
念珠藤 358
宁夏枸杞 268
宁夏太白贝母 1757
柠檬 782，786，598，601
柠檬醛 781
柠檬烯 786
牛蒡子 301，304，352，374
牛蒡子苷 303
牛蒡子苷元 301
牛黄清心丸 8
牛磺胆酸 1210
牛磺酸 85
牛尾蒿 859
牛至 284，1799，1806
农吉利 1269
农吉利甲素 1269
农吉利碱Ⅰ 1269
女贞叶马钱 1622，1639
女贞子 481

O

欧白鲜 1408
欧夹竹桃 1197
欧夹竹桃苷 1196
欧锦葵 728
欧莲素 1196

欧马桑 709
欧前胡 450
欧芹酚甲醚 450
欧乌头 1698
欧细辛 143
欧洲赤松 159，777
欧洲红豆杉 340，1727
欧洲李 255
欧洲女贞 1403，1405
欧洲七叶树 1058，573
欧洲千里光 1277，1278
欧洲酸樱桃 709，279
欧洲甜樱桃 709
欧洲小檗 1455
欧洲越桔 720
欧洲云杉 336

P

爬岩红 96，810
牌钱草 1578
α－蒎烯 805
β－蒎烯 806
攀缘指叶紫堇 1507
盘基网柄菌 1791
炮弹树 1651
炮弹树碱 B 1650
泡沙参 1861
佩干宁 1440
佩兰 92，896
喷瓜 972
蓬莪术 777，876
披针叶胡椒 164
披针叶黄华 1344，1368，1385
披针叶野决明 1385
砒霜 1835
霹雳萝芙木 1630
皮达维草 1413
皮塔金鸡纳树 1403
枇杷 279，1809
啤酒花 742
平贝母 1757，1763
平铺杜鹃 114
匍匐十大功劳 1503，1521
葡萄 114，129，705
葡萄柚 604
普鲁托品 1506
普托品 1506

Q

七叶甙元 428
七叶苷 434
七叶灵 434
七叶内酯 428
七叶内酯二甲醚 444
七叶树皂苷 Ia 1057
七叶亭 428
七叶一枝花 1177
齐墩果君 1196
齐墩果树 1403，1405
齐汉宁花椒 1413
奇异松果菊 167
蕲蛇酶 1841
麒麟竭 902，913
千金藤 1475
千金藤素 1458
千里光菲灵碱 1278
千里光碱 1276
千里光宁 1276
千里光宁碱 1276
千里碱 1276
千里因 1276
前陶品 1506
前鸦片碱 1506
黔岭淫羊藿 554
羟黄酮 510
23－羟基白桦脂酸 967
10－羟基癸烯酸 77
10－羟基－2－癸烯酸 77
羟基红花黄素 A 739
羟基华蟾毒精 1165
7－羟基－4′－甲氧基异黄酮 655
7－羟基罗汉松脂素 336
羟基喜树碱 1397
10－羟基喜树碱 1397

7-羟基香豆素 448
7-羟基香茅醛 785
13a-羟基羽扇豆碱 1369
羟基栀子甙 815
乔桧 502
乔木山小桔 1413
乔木状花椒 1408，1578
乔松 913
荞麦 507，564
茄 1332，720
茄次碱 1750
茄啶 1749
茄碱 1752
茄解定 1754
芹菜 260
芹菜苷 484
芹菜苷元 481
芹菜甲素 260
芹菜配质 481
芹菜素 481
芹菜素 7-*O*-β-D-葡萄糖苷 504
芹黄素 481
芹叶老鹳草 439
秦艽 823
秦椒 783
秦岭翠雀花 1724
秦岭大黄 197，204，207，213，217
秦岭岩白菜 96
秦皮甲素 434
秦皮乙素 428
青风藤 1549
青风藤碱 1549
青果 445，765
青蒿 869，443
青蒿素 858
青钱柳 769
青蛇藤 1203
青藤 1799
青藤碱 1548
青心酮 239
青叶胆 851，855，507
氢化奎尼定 1414
轻粉 1828
清藤 1549
秋水仙 1791
秋水仙碱 1790
球穗千斤拔 604
苣荬菜 429
苣叶丹参 284
去甲骆驼蓬碱 1592
去甲伪麻黄碱 1772
去羟栀子甙 818
去氢骆驼蓬碱 1596
(+)-去氢松香酸 913
去氢土莫酸 975
去氢吴茱萸碱 1571
去氢延胡索素 1500
去氢紫堇碱 1500
全反式维A酸 1225
全缘碱 1263
全缘千里光 1263
全缘千里光碱 1263
全缘叶元胡 1507
拳参 676
犬玄参 839
缺刻叶茴芹 445
雀梅藤 276
群体药物动力学 50

R

染料木 628
染料木黄酮 628
染料木素 628
染料木素-4′-葡萄糖甙 667
染料木因 628
人参 978，992，999，1002，1004，1010，1020，1030，1040，1044
人参皂苷-A 1010
人参皂苷-Rb_1 978
人参皂苷-Rb_2 991
人参皂苷-Rc 999
人参皂苷-Rd 1002
人参皂苷-Re 1004
人参皂苷-Rg_1 1010

人参皂苷 - Rg_2 1020
人参皂苷 - Rg_3 1030
人参皂苷 - Rh_1 1040
人参皂苷 - Rh_2 1044
忍冬 550，279
刃藜芦醇 108，128
日本扁柏 896，613
日本侧耳 892
日本菖蒲 140
日本粗榧 1254
日本当药黄素 507
日本当药素 507
日本榧树 301
日本厚朴 333，346
日本黄连 340，356
日本栝楼 972
日本连香树 606
日本鹿蹄草 96
日本落叶松 913
日本马醉木 912
日本七叶树 1058
日本山豆根 1347，1377，1351
日本十大功劳 1455，1513，1471，1521
日本薯蓣 1177
日本桃叶珊瑚 809
日本囊吾 1276
日本乌头 1446，1720
日本小檗 1455，1513
日本杨梅 575
日本獐牙菜 851，856，507
茸毛钩藤 1635
柔毛淫羊藿 554
鞣花酸 769
肉苁蓉 167
肉豆蔻 146，149，153，155，162，164，166，789，870
肉豆蔻醚 162
肉桂 92，264
肉桂酸 264
肉色栓菌 975
汝兰 1493
乳茄 1740
软毛独活 458
瑞大尼拉木 1491
瑞香 441，448
瑞香狼毒 441，304，352
瑞香内酯 441
瑞香素 441

S

塞勒罗勒 136，159
赛葍苕 1292
三白草 769
三出延胡索 1507
三花龙胆 823
三尖杉 1237，1254，1257
三尖杉碱 1237
三尖杉酯碱 1253
三角叶风毛菊 511
三角叶黄连 1502
三距矮翠雀 1724
三裂碱 1474
三裂木防己碱 1474
三七 978，1040，1044
三七草 1276，1278
三七皂甙 - E_1 978
三七皂苷 C_1 1010
三氧化二砷 1835
三叶马鞭草 807
三叶木防己碱 1474
三叶素 1474
伞花丁香 723
p - 伞花烃 91
伞菌 892
伞菌醇 892
伞茄 1754
伞形花内酯 448
伞形梅笠草 912
伞形屈曲花 972
伞形酮 448
伞叶排草 897
桑 108，1672
桑苷 A 108
桑菊饮 16

沙棘 1594
沙梨 96
沙漠绢蒿 481，511
沙枣 671，676，1594，1596
砂蓝刺头 964
砂生槐树 1352
砂钻苔草酚 A 104
山白松 502
山萆薢 1177
山扁豆 204，207，213
山茶 671，676
山地蒿 429
山豆根 1352，1367
山豆根碱 1464
山胡椒 1492
山椒 1413
山金车 900
山蒟 342
山莨菪 1292
山莨菪碱 1284
山里红 964，549
山岭麻黄 1776，1781
山柰 774，580，581，588
山柰甙 582
山柰酚 579
山柰酚 - 3，7 - 二鼠李糖甙 582
山柰酚 4′ - 甲基醚 581
山柰苷 582
山柰黄素 579
山柰黄酮醇 579
山柰素 579，581
山葡萄 511，705
山桃 1809
山莴苣 279
山延胡素 1497
山刈叶 450，1409
山银花 511，540
山樱桃 671
山油柑 1436
山油柑碱 1435
山楂 765
山茱萸 841，844，856
珊瑚菜 255，458，462，279
珊瑚兰 99
陕甘小檗 1455
芍药 128，250，772，791
芍药醇 249
芍药甙 791
芍药苷 791
芍药内酯甙 772
少副萼千里光 1266
少花桂 155
蛇床子 450
蛇床子素 450
蛇岛乌头 1698
蛇根草 1391，1594
蛇根碱 1629
蛇根木 1628，1630
蛇麻 742
蛇麻醇 742
蛇莓 439，583
蛇葡萄 128，964
蛇葡萄素 606
蛇苔 153
蛇足石杉 1687
射干 660
麝鼠 1232
麝香保心丸 15
麝香草 613，284
麝香酮 1232
伸梗獐牙菜 851，471
参附注射液 13
深裂翠雀 1724
深绿卷柏 482
深山紫堇 1528
肾茶 429，284
肾叶臭菘 255
升白宁 158
升麻 255，429，270
生理药物动力学模型 19
生物效应法 12
生原禅宁 A 649
圣草次甙 597
圣草次苷 597

圣草酚 7 - *O* - β - 芸香糖苷 597
圣罗勒 284
诗人水仙 1275
石菖蒲 90，140，143，158，777，869
石胆草 255，765，270，275
石吊兰 518
石吊兰素 518
石虎 1431，1432，1571，1574，1606
石黄 1832
石榴 815，818，439，766，769
石榴红九节木 1556，1559
石龙芮 445
石楠藤 342
石杉 1687
石杉碱甲 1686
石松 1313，1687
石蒜 1336，1860，1826
石蒜胺 1826
石蒜胺碱 1820
石香薷 92，774
石血 385
石岩枫 466
石竹烯 869
β - 石竹烯 869
时辰药代动力学 33
矢车菊苷元 3，5 - 二葡萄糖苷 717
矢车菊苷元 3 - *O* - β - D - 葡萄糖苷 709
矢车菊苷元 3 - *O* - β - D - 芸香糖苷 716
使君子 1332
士的宁 1638
士的宁 *N* - 氧化物 1641
柿叶草 1118
柿叶草皂苷 C 1118
手性药物动力学 45
手掌参 1177
疏风定痛丸 13
疏花毛萼香茶菜 284
疏花缬草 270
疏毛吴茱萸 1431，1432，1571，1574，1606
鼠李 583，685
鼠掌老鹳草 439
薯蓣皂苷 1176
薯蓣皂素 1176
树棉 227
树脂半日花 264，270
双斑獐牙菜 856
双黄连注射液 7
双穗麻黄 1776，1781
双氢杨梅树皮素 606
双叶细辛 774
水菖蒲 143，149
水飞蓟 1774
水蜡树 511，356
水母雪莲 1791
水生千里光 1276，1278
水苏碱 1281
L - 水苏碱 1281
水苏四糖 1864
水苏糖 1863
水仙 223，1336
水杨梅 840
水蛭 1840
水蛭素 1839
睡菜 841，964，965
丝瓜 972，481
司巴丁 1385
斯巴丁 1385
斯帕亭 1385
斯特伦伯石蒜 1820
斯替维甙 942
四翅槐 1347
四川清风藤 1281
四川石杉 1687
四季豆 723
四甲基吡嗪 1814
四君子汤 63
四逆汤 15，29
2，3，5，4′ - 四羟基二苯乙烯 - 2 - *O* - β - *D* - 葡萄糖苷 122
四羟基黄酮 579
四氢巴马汀 1527
Δ^8 - 四氢大麻酚 422
Δ^9 - 四氢大麻酚 416
四氢掌叶防己碱 1528

四物汤 15
四叶萝芙木 1630
似番樱桃叶芸香草 1408
松风草 1408
松果菊 167
松果菊苷 167
松香酸 901
松叶金丝桃 255，270
松脂醇 355
松脂醇双葡萄糖苷 357
菘蓝 275，340，1651
菘蓝千里光 1266
菘蓝千里光碱 1265
苏合香烯氧化物 94
苏木蓝 965
苏铁 1813
苏铁苷 1813
苏子油乳剂 7
酸橙 804，533，604
酸模 507
酸枣 685，1513，1501
酸枣仁 530
蒜辣素 84
蒜藜芦 1750
蒜素 84
穗花牡荆 810
梭砂贝母 1757

T

台湾马兜铃 1798
台湾香薷 92
台湾油点草 709
唐古特马尿泡 1304
唐古特山莨菪 1284，1289，1307
唐松草 1488
唐松草次碱 1485
唐松草达素 1485
唐松草碱 1487
唐松草卡品碱 1487
唐松草新碱 1485
糖菊甙 942
桃 1809
桃耳七 365
桃金娘醛 788
桃叶买润得拉花 1791
桃叶珊瑚 809
桃叶珊瑚苷 809
桃状芒果 471
藤黄 468
β－藤黄素 468
藤黄酸 468
梯里亚可拉 1471
体内药物浓度法 6
天虫碱 1310
天麻 99
天麻甙 99
天麻苷 99
天麻钩藤饮 12
天麻素 99
天蓬子 1292
天山大黄 128
天山花楸 1809
天山梭子芹 140，166
天师栗 1058，428，434
天仙子 1304
天仙子胺 1304
天仙子碱 1304
天阳石 1832
田基黄甙 549
田麦角碱 1610
甜菜 1765
甜菜碱 1764
甜茶 942
甜茶素 942
甜橙 786，533，1452
甜瓜 972
甜菊苷 A 930
甜叶菊 930，942
甜叶菊苷 942
铁棒锤 1698，1710
铁色箭 1826
铁线莲状党参 1247，1248
铁轴草 479
挺茎遍地金 550

挺茎金丝桃 396，397
通城虎 1799
通脱木 1055
桐棉 227
铜色树 1405
童氏落新妇 466
筒箭毒次碱 1462
痛风麻疯树 1814
痛经口服液 15
头刺草 507
头花千金藤 1513，1459，1471，1475，1480，1540
头花千金藤碱 1458
秃疮花 1507
秃毛冬青 240
秃叶黄皮树 1528
土大黄 126
土大黄苷 126
土丁桂 1765
土肉桂 583
土坛树 1556，1559
吐根 1556，1559
吐根酚碱 1556
吐根碱 1559
兔耳草 540
菟丝子 549，356
退热碱 1438
脱肠草素 443
脱水穿心莲内酯 917
椭圆玫瑰树 1581
椭圆玫瑰树碱 1580
拓木 1281

W

瓦布贝母 1757
歪环防己 1475
外卷唐松草 1485，1488，1503
弯萼金丝桃 550
弯曲天南星 1791
蜿蜒香茅 149
豌豆 1332
万寿菊 276
王贝母 1757
网脉丁香 168
网脉五层龙 471
望春花 155
望江南 204，207，213，217
威拉尔玫瑰树 1581
微缺美登木 1683
微生物法 17
维生素 P 563
伪金丝桃素 395
d - 伪麻黄碱 1781
伪人参皂苷 - F_{11} 1049
伪石蒜碱 1335
尾穗苋 1764
温都林 1648
温莪术 777，873
温郁金 164，166，876
文多林 1648
文朵灵碱 1648
文冠木 606，685
问荆 1313
莴笋花 1177
喔斯脑 450
窝儿七 365
沃贡宁 541
沃氏灰毛豆 756
沃氏雪花莲 1820
乌桕 769
乌头 1698，1710，1719
乌头胺 1697
乌头碱 1698
乌头原碱 1697
乌药 774
巫山淫羊藿 554
无柄果钩藤 1634
无刺柯桠豆 665
无梗茄 1748
无梗五加 275
无花果 458
无患子 481
无饰萝芙木 1630
无叶豆碱 1385

吴茱萸 1431，1432，1571，1574，1578，1606
吴茱萸胺 1574
吴茱萸次碱 1606
吴茱萸碱 1573
吴茱萸新碱 1432
梧桐 1765
蜈蚣掌 220
五福花 844
五加皮甙 G 1203
五灵胶囊 8
五脉白千层 769
五色草 709
五室忍冬 841
五味子 308，317，322
五味子醇甲 322
五味子醇乙 308
五味子素 322
γ－五味子素 317
五味子素 A 308
五味子素 B 317
五味子乙素 317

X

西北蔷薇 519
西贝碱 1757
西贝母碱 1757
西贝母碱苷 1763
西贝素 1757
西贝素甙 1763
西贝素苷 1763
西伯利亚 896
西伯利亚红松 913
西豆根甲碱 1371
西伐丁 1759
西法安生 1458
西胡芦 1249
西红花 1217，1221
西红花苷－1 1221
西红花酸 1217
西门肺草 284
西南忍冬 255
西南石韦 471
西洋参 978，1040，1044，1049
西藏鬼臼 365
西藏红豆杉 1727
西藏中麻黄 1776，1781
西藏猫乳 613
希腊杠柳 1203
硒化卡拉胶 1862
硒酸酯多糖 1862
锡兰肉桂 223
锡生藤 1462
喜马红景天 540
喜树 1391，1398
喜树碱 1390
喜阴悬钩子 718
细胞毒素－14 1838
细长南美豆 264
细梗十大功劳 1513，1503
细脉小檗 1454
细深山紫堇 1500
细圣米水仙 1791
细穗香薷 869
细小长春花 1649
α－细辛醚 142
β－细辛醚 139
细辛脑 139，142
α－细辛脑 142
细叶桉 226
细叶骆驼蓬 1443
细叶蒈 507
细叶十大功劳 1455，1513，1521
细叶香桂 155
细叶小檗 1502
细叶益母草 1767
细毡毛忍冬 255，279
虾夷乌头 1714，1720
狭序唐松草 255
狭叶当归 445，462
狭叶番泻 186，194，197，204，207，213
狭叶锦鸡儿 104
狭叶青蒿 159
狭叶忍冬 841
狭叶水仙亭碱 1273

狭叶唐松草 1485，1503
狭叶越桔 128
狭叶紫锥菊 167
下乌头碱 1709
夏枯草 284
夏腊梅 1389
夏腊梅碱 1389
夏雪片莲 1820
仙鹤草 231
仙鹤草酚 230
仙人球甙 167
纤细薯蓣 1177
显齿蛇葡萄 484，606，613，765
显脉香茶菜 934，940
显轴买麻藤 507
显柱乌头 1698
蚬壳花椒 1408
线柄黄连 1502
腺点金丝桃 388
腺曲白芷 450
相伴毒代动力学 40
相仿松果菊 167
相思豆 1849
相思豆毒素 1848
相思子 1332，476，521
相思子素Ⅱ 521
相思子素 2″－*O*－β－D－芹菜糖苷 476
香菜 92
香草酰梓醇苷 849
香橙 804
香椿 1052
香豆素二甲醚 444
8－*O*－*p*－香豆酰基爪钩草苷 813
香旱芹 786
香茅 782，785，786
(－)－香茅醛 782
香青 523
香青兰 479，511，383
香唐松草 1471
香唐松草碱 1471
香叶烯 789
香圆 804
橡皮苷 573
消旋毒藜碱 1310
消旋去甲基乌药碱 1446
小波斯石蒜 1338
小檗胺 1456
小檗碱 1513
小长春花 1645，1653
小地榆 766，769
小花八角 155，158，164
小花盾叶薯蓣 1177
小花黄堇 1528
小花金鸡纳树 1405
小花萝芙木 1630
小活络丸 15
小金丝桃 396
小蜡树 583
小连翘 388
小麦 279
小麦黄素 539
小蔓长春花 1630，1645
小蒜 709
小唐松草 1485
小团扇花序九节木 1389
小萱草 171
小叶白蜡树变种 429，434
小叶荷包牡丹 1492
小叶黄杨 1744
小叶莲七 365
小叶买麻藤 128，1332，1446
小叶野决明 1344
小越桔 129
小猪屎豆 1269
效量半衰期法 18
效应半衰期法 19
心草 140，166
心叶黄花稔 1443，1777，1782
心叶青牛胆 1503
心叶球花 810
心叶山麻杆 769
心叶淫羊藿 583
辛菲草 1250
辛可尼丁 1403

辛可宁 1405
辛夷 356
新长春碱 1661
新穿心莲内酯 920
新穿心莲素 920
新疆贝母 1757
新疆假紫草 178
新疆芍药 772，791
新疆鼠尾草 284
新疆一枝蒿 511
新乌头碱 1719
新烟碱 1310
兴安杜鹃 153
星果草 1502
杏 1809
雄黄 1832
熊果 96
熊果甙 96
熊果酚甙 96
熊果苷 96
熊去氧胆酸 1213
须花翠雀 1724
徐长卿 250
叙利亚马利筋 1313
续随子 429，441
玄参 831，839
悬垂木防己 1475
旋扭乌头 1710
雪花莲 1820
雪片莲 1820
雪上一枝蒿 1709
血根碱 1524
血红白叶藤 1406
血竭 128
血水草 1524
熏黄 1832
寻甸党参 539，542

Y

鸭跖草 267
鸭咀花 1764
鸭嘴花 1440，1442
鸭嘴花碱 1440
鸭嘴花碱酮 1442
鸭嘴花酮 1442
鸭嘴花酮碱 1442
鸭嘴花种碱 1440
鸭嘴花种酮 1442
牙克贝千里光 1278
崖椒 462，1408
崖椒碱 1412
亚硫酸氢钠穿心莲内酯 910
亚麻 340，344，352，356，374，378
γ－亚麻酸 79
亚油酸 80
亚洲文殊兰 1338
烟草 1310，1313
烟碱 1313
荼碱 1313
延胡索 1500，1507，1528
延胡索乙素 1528
延命草 940
芫花 957，481
芫花萜 957
芫花酯甲 957
岩白菜 466
岩白菜内酯 466
岩白菜宁 466
岩白菜素 466
眼睛蛇 1838，1839
眼睛蛇神经毒素 1839
艳山姜 774
阳春砂 788，789，807，896
扬子毛茛 429
扬子小连翘 550
杨梅 575，577
杨梅甙 577
杨梅苷 577
杨梅黄素 575
杨梅黄酮 575
杨梅树皮素 575
杨梅酮 575
洋常春藤 1559
洋葱 709

洋地黄 1169
洋地黄毒苷 1168
洋槐苷 571
洋茴芹 136，159
洋蓟 279
洋金花 1304
洋芹素 481
洋玉兰 333，347
氧化补骨脂内酯 462
氧化槐果碱 1375
氧化苦参碱 1351
药动学和药效学结合模型 27
药根碱 1502
药理效应法 14
药托根茎素 1502
药物累积法 12
药西瓜 972
药用大黄 204，207，213，217，676，766
药用倒提壶 1250
药用蒲公英 279
药用球果紫堇 1507
药用鼠尾草 255，284
药用紫草 178
野百合 1269
野百合碱 1269
野靛碱 1344
野葛 1146，628，637，642，660
野胡萝卜 140
野黄芩甙 523
野决明 1344
野玫瑰树 1581
野生紫苏 284
野梧桐 466，564
野芝麻 279，1774
叶底珠 1359
叶酸 1672
叶下珠 439，766，769
夜合花 356，383
夜花灰毛豆 1774
腋生热带龙胆 851
一年蓬 268
一品红 275
一野百合碱 1269
一叶萩 1359
一叶萩碱 1358
一枝黄花 573
伊贝碱甙 A 1762
伊贝碱苷 A 1761
伊贝母 1763，1762
伊比利亚栎 588
伊卡亚马钱 1619，1639
伊犁贝母 1757
伊犁小檗 1455
依卡亚马钱 1639
依索隆木 1462
仪花 114
宜昌细辛 155，777，869
遗传药代动力学 41
异补骨脂内酯 455
异补骨脂素 455
异常野桐 1683
异橙皮甙 603
异丁香酚 153
异粉防己碱 1471
异钩藤碱 1624
异汉防己碱 1471
异荭草素 507
异黄樟醚 158
异槲香素 166
异落叶松脂醇 339
异羟基洋地黄毒甙 1172
异型叶萝芙木 1452，1630
异性唐松草 1488
异叶蛇葡萄 654
异叶益母草 1767
异栀子甙 815
异株矮麻黄 1776，1781
益母草 1281，275，1767
益母草碱 1767
益智 788，804，807
薏苡 87
薏苡仁油 87
茵陈蒿 445
阴行草 485

淫羊藿 550，554
淫羊藿甙 553
淫羊藿苷 553
淫羊藿素 553
银耳 1867
银耳多糖 1866
银黄冲剂 8
银黄口服液 40
银黄片 40
银黄注射液 40
银翘散 16
银杏 881，885，890，671，676
银杏苦内酯 B 885
银杏内酯 889
银杏内酯 A 881
银杏内酯 B 885
银叶树 583
银珠 1831
隐杯伞 892
隐杯伞菌 892
隐丹参醌 170
隐丹参酮 170
隐陡头菌素 892
印度枸桔 1412
印度鬼臼 365
印度马兜铃 1785，1798，1806
印度七叶树 1058
印度山荆子 1809
印度天芥菜 1261，1262
印度天芥菜碱 1260
印度天芥菜碱 *N* - 氧化物 1261
印度田皂角 1332
印度玉蕊 1321
印黄芩甙 523
英国山楂 1809
罂粟 1449，1452，1507，1533，1540，1554
罂粟碱 1449
樱黄素 664
樱桃状番茄 1740
鹰爪 613
鹰爪豆 1344，1385
鹰爪豆碱 1385
鹰嘴豆 649
鹰嘴豆芽素 A 649
硬毛金丝桃 576
硬毛帽柱木 1625
硬毛木防己 1475
硬崖豆藤 756
硬紫草 178
柚 604
柚苷 603
柚皮苷 603
有色九节木 1389
有用果豆 760，756
右旋长松叶烯 895
余甘子 769
鱼藤 756，760
鱼藤素 756
鱼藤酮 759
鱼腥草素 73
羽扇豆毒碱 1368
羽扇豆碱 1368
羽扇豆烷宁 1368
玉桂萜 789
玉桂烯 789
玉米 709
ω - 芋螺毒素 SO_3 1850
育亨宾 1627
育亨宾碱 1627
郁金 232，876，1814
御岳乌头 1714
鸢尾醌 174
鸢尾酮 174
元宝草 550，388
元胡 1528
园柏 481
原阿片碱 1506
原麝 1232
原矢车菊苷元 B_2 705
圆盘埃及千里光 1276
圆盘叶下珠 1359
圆穗兔耳草 972
圆叶鹿蹄草 96，119
圆叶帽柱木 1634

月桂 146，149，153，164
月桂树 1492
月桂烯 789
月见草 79
月见草油乳剂 20
月亮霉素 892
越桔 96
越橘 671
粤蛇葡萄 606
云南甘草 655
云南狗牙花 383
云南红豆杉 340，374，1727
云南黄连 1502
云南萝芙木 1630
云南美登木 1683
云南羌活 462
云南鼠尾草 291
云杉新甙 114
芸香 448，458，462，564，1409，1413
芸香苷 563
芸香果碱 1606

Z

赞氏龙胆 844
藏红花素 1217，1221
藏茴香 786
藏麻黄 1777，1782
窄膜麻黄 1776，1781
窄膜麻黄 1776，1781
窄叶水甘草 1645
窄叶鲜卑华 270
窄叶羽扇豆 1146
粘毛黄芩 487，502，542，547
展萼金丝桃 550
獐牙菜苷 855
獐牙菜苦甙 850
獐牙菜苦素 850
樟醇 774
樟柳碱 1289
樟脑罗勒 518
樟烯 777
樟叶木防己 1475
掌叶半夏 851
掌叶大黄 186，194，197，204，207，213，217，676
掌叶防己 1503，1521
掌叶防己碱 1521
胀果甘草 655
沼生大戟 576
浙江七叶树 1058，428，434
针葵 540
针状依瓦菊 518
镇肝熄风汤 12
正鸡纳树 1405
证治药代动力学 32
枝穗大黄 766
知母 471
知母宁 471
栀子 815，818，1217，1221
栀子甙 818
栀子苷 814
栀子糖甙 815
脂蟾毒配基 1208
脂肝宁胶囊 59
直立长春花 1645
直立婆婆纳 810
智利茄 1304
智翼山五加 969
枳木具子 481
中国红豆杉 1727
中国萝芙木 1630
中华补血草 765
中华大蟾蜍 1150，1161，1165，1208，1566
中华苦荬菜 505
中华七叶树 1057，428，434
中间石杉 1687
中间型连翘 304
中麻黄 1776，1781
中乌头碱 1719
中药胃肠动力学 35
中药血清药理学 37
钟花树 136
种子藜芦 108
舟山新木姜子 1490

皱边石杉 1687
皱波状猪屎豆 1252
皱纹唐松草 1485
朱栾 604
朱砂 1829
朱砂莲 1799
朱砂莲甲素 207
朱砂莲乙素 212
珠仔树 1594
猪去氧胆酸 1189
猪屎豆碱 1269
猪屎豆灵 1269
竹 507
竹节人参皂苷Ⅳ 1055
竹节人参皂苷－Ⅳc 1004
竹叶椒 1408，1413
爪钩草苷 838
爪钩草酯甙 830
爪哇帽柱木 1625
锥花小檗 1454
准噶尔乌头 1697
准噶尔无叶豆 479，481
紫草醌 178
紫草宁 178
紫草素 178
紫草酸镁 B 290
紫地黄 1864
紫丁香 268
紫萼路边青 765
紫翻荔枝 1564
紫根素 178
紫槲皮苷 563
紫花茄 1177
紫花獐牙菜 851
紫堇 1525
紫苜蓿 540，642，655
紫杉醇 1727
紫杉叶素 613
紫苏 1864，804，523，284
紫苏醛 804
紫穗槐 655
紫藤 1344
紫乌头 1698
紫朱草 284
棕熊 1213
总状升麻 270
祖师麻 441
祖师麻甲素 441
醉茄 429
左旋多巴 1770
左旋马鞭草烯酮 807
佐佐木千金藤 1459

英文及拉丁文索引

A

Abelmoschus manihot L. Medic 549

Aberel 1225

Abies koreana 406

Abietic acid 901

Abrin 1848

Abrus precatorius L. 476, 521, 1849, 1332

Abrusin 2″ – *O* – β – D – Apioside 476

Acacetin 479

Acacia catechus (L.) Willd. 671, 676

Acacia rigidula Benth. 1578

Acanthopanax chiisanensis 969.

Acanthopanax divaricatus var. *albeofructus* 969

Acanthopanax senticosus (Rupr. et Maxim.) Harms 278, 356, 383, 358

Acanthopanax sessiliflorus (Rupr. et Maxim.) Seem. 275

4 – Acetocatechol 239

Acetopyrocatechal 239

Acetylandromedol 912

Achillea leptophylla Bieb. 507

Aconine 1697

Aconitine 1698

Aconitum brachypodum Diels 1698

Aconitum bullatifolium Lévl. var. *homotrichum* W. T. Wang 1709

Aconitum bulleyanum Diels 1716

Aconitum callianthum 1710

Aconitum carmichaeli Debx. 1698, 1710, 1719

Aconitum chinense Auct. non Paxt. 1698

Aconitum coreanum (Lévl.) Raipaics 1698, 1703, 1710

Aconitum episcopale Lévl. 1698

Aconitum fauriei 1698

Aconitum finetianum Hand. – Mazz. 1716

Aconitum fischeri Reichb. 1714

Aconitum gymnandrum Maxim. 1698

Aconitum japonicum Thunb. 1720, 1446

Aconitum kusnezoffii Reichb. 1698, 1710, 1720

Aconitum mitakense Nakai 1714

Aconitum nagarum Stapf. 1698

Aconitum napellus L. 1698

Aconitum pendulum Busch 1698, 1710

Aconitum septentrionale Koelle 1716

Aconitum sinomontanum Nakai 1716

Aconitum soongaricum Stapf. 1697

Aconitum stylosum Stapf 1698

Aconitum tortuosum 1710

Aconitum yesoense Nakai 1714, 1720

Acorus calamus L. 90, 143, 149, 232, 774

Acorus calamus L. var. *angustatus* 140

Acorus gramineus Soland. 90, 140, 143, 158, 777, 869

Acorus tatarinowii Schott. 143

Acronychia baueri Schott 1436

Acronychia pedunculata (L.) Miq. 1436

Acronycine 1436

Adenophora potaninii Korsh 1861

Adhatoda vasica Nees 1764, 1440, 1443

Adina rubella Hance 840

Adinandra nitida Merr. ex Li 481

Adonis amurensis Reg. et Radde 448

Adoxa moschatellina L. 844

Aegle marmelos Corr. 445, 448, 462, 1408, 1412

Aeschynomene indica 1332

Aesculetin 428

Aesculin 434

Aesculus chinensis Bunge 428, 434, 1057

Aesculus chinensis Bunge var. *chekiangensis* (Hu et Fang) Fang 428, 434, 1058

Aesculus hippocastanum L. 573, 1058

Aesculus indica L. 1058

Aesculus turbinata Bl. 1058

Aesculus wilsonii Rehd. 428, 434, 1058

Agastache rugosa (Fisch. et Mey.) O. Kuntze 159,

284, 897
Agkistrodon acutus enzyme 1841
Agrcangelisia loureiri (Pier.) Diels 1521
Agrimonia pilosa Ledeb. 231
Agrimophol 230
Agroclavine 1610
Airol 1225
Ajuga lupulina Maxim. var. *major* Diels 479, 511
Ajuga forrestii Diels 479, 481
Aknoten 1225
Alangium chinense (Lour.) Harms 1310
Alangium lamarckii Thwaites 1556, 1559
Alangium plantanifolium (Sieb. et Zucc.) Harms 765
Alangium salviifolium (L. f.) Wanger 1556, 1559
Albiflorin 772
Alchornea cordifolia 769
Alhagi psudoalhagi (M. B.) Desv. 1773
Alkaloid S - D 1263
d - Alkanin 178
Allicin 84
Allium cepa L. 709
Allium fistulosum L. 84
Allium satium L. 84
Allium schoenoprasum L. 709
Allylanisole 158
Aloe arborescens var. *natalensis* Berger 220
Aloe vera L. 220
Aloe - emodin 204
Aloin 219
Aloperine 1342
Alpinia officinarum Hance 580, 581, 588, 595
Alpinia oxyphylla Miq. 788, 804, 807
Alpinia speciosa K. Schum. 774
Alserin 1629
Alstonia constricta F. Muell. 1630
Alstonia yunnanensis Diels 1630
Alyxia sinensis Champ. ex Benth. 358
Amaranthus caudatus L. 1764
Amarin 971
Ammi majus L. 462
Ammoidin 462
Amomum longiligulare T. L. Wu 807
Amomum thyrsoidlum Gagnep. 788, 789
Amomum villosum L. 788, 789, 807, 896
Amorpha fruticosa L. 655
Ampelopsin 606
Ampelopsis megalophylla Diels et Gilg. 606
Ampelopsis brevipedunculata (Maxim.) Trautv. 128, 511, 606, 964
Ampelopsis brevipedunculata (Maxim.) Trautv. var. *hancei* Rehd. 606
Ampelopsis cantoniensis (hook. et Arn.) Planch 606
Ampelopsis grossedentata (Hand - Mazz) W. T. Wang 484, 765, 613, 606
Ampelopsis humulifolia var. *heterophylla* (Thunb.) K. Koch. 765
Ampelopsis meliaefolis Kudo 606
Ampelopsis Radix 606
Amsonia angustifolia Michx. 1645
Amygdalin 1809
Amygdaloside 1809
Anabasine 1310
Anadenanthera colubrine (Vell.) Brenan 264
Anaphalis sinica Hance 523
Anchusa officinalis L. 284
Andira inermis (Wright) H. B. K 665
Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees. 903, 917, 920
Andrographolide 903
Andrographolide sodium bisulphite 910
Andromedotoxin 912
Anemarrhena asphodeloides Bge. 471
Anemone altaica Fisch. ex C. A. Mey. 162
Anemone raddeana Regel. 964, 965
trans - Anethole 136
Angelica acutiloba (Sieb. et Zucc.) Kitag. 91, 260, 1672
Angelica acutiloba var. *sugiyama* Hikino 1672
Angelica amurensis Schischk. 445, 462
Angelica anomala Lallem. 445, 462
Angelica dahurica (Fisch. Ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 445, 462
Angelica genuflexa Nutt. 450
Angelica gigas Nakai 445, 462

Angelica pubescens Maxim. 450
Angelica pubescens Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan 450, 462
Angelica sinensis (Oliv.) Diel. 260, 270
Angelonia integerrima Spreng 839
Anise camphor 136
Anisocycla grandidieri H. Bn. 1475
Anisocycla jollyana (Pierre) Diels 1475
Anisodamine 1284
Anisodine 1289
Anisodus luridus Link et Otto 1292
Anisodus tanguticus (Maxim.) Pascher 1284, 1289, 1307
Annona purpurea L. 1564
Anogeissus latifolia 769
Anthemis nobilis L. 485
Anthropodesoxycholic acid 1153
Apigenin 481
Apigetrin 505
Apiin 484
Apium graveolens L. 260
Apium graveolens L. var. *dulce* DC. 481, 485, 505, 260
Apocynum lancifolium Rus. 588
Apocynum venetum L. 671
Aquilegia oxysepala Trautv. et Mey. 481, 507
Aragoa cundinamarcensis 809
Aralia armata 1056
Aralia chinensis 1056
Aralia cordata 1056
Aralia decaisneana 1056
Aralia echinocaulis 1056
Aralia spinifolia 1056
Aralia elata (Miq.) Seem. 1055
Aralia fargesii Franch. 428, 445
Araliopsis tabouensia 1574
Araloside A 1055
Arbutin 96
Arbutoside 96
Archin 207
Arctigenin 301
Arctiin 303
Arctium lappa L. 301, 304, 352, 374
Arctostaphylos uva – ursi L. Spreng 96
Ardisia colorata Roxb. 765
Ardisia crispa (Thunb.) A. DC. 466
Areca catechu L. 1311
Arecoline 1311
Aribine 1593
Arisaema curvatum Kunth. 1791
Aristolactam Ⅰ 1784
Aristolochia acutifolia Duchtr. 1798
Aristolochia argentina Griseb. 1785
Aristolochia contorta Bunge 869, 1798, 1806
Aristolochia debilis Sieb. et Zucc. 1785, 1798, 1806
Aristolochia fangchi Y. C. Wu ex L. D. Chow et S. M. Hwang 1785, 1798, 1809
Aristolochia indica L. 1785, 1798
Aristolochia kaempferi Willd. 1798
Aristolochia kankauensis Sasaki 1798, 1806
Aristolochia kunmingensis C. Y. Cheng et G. S. Ma 1798
Aristolochia longerhizomatosum C. F. Liang et C. S. Yang 1798
Aristolochia manshuriensis Kom. 267, 1798, 1806
Aristolochia mollissima Hance 1798
Aristolochia moupinensis Franch. 1798
Aristolochia shimadai Hayata 1798
Aristolochia tagala Champ. et Schlecht. 1799
Aristolochia tuberose C. F. Liang et S. M. Huang 1799
Aristolochia tubiflora Dunn. 1785, 1799, 1806
Aristolochic acid 1806, 1798
Aristolochic acid Ⅰ 1798
Aristolochic acid Ⅱ 1806
Aristolochine 1798
Armillariella tabescens (Scop. Ex Fr.) Sing. 437
Armillarisin A 437
Arnica lonchophylla Greene ssp. *lonchophylla* Maguire 900
Arnica montana L. 900
Arolisic acid 466
Arsenic 1835

Artabotrys hexapetalus (L. f.) Bhandari 613
Artemisia annua L. 226, 859, 869
Artemisia apiacea Hance 443, 869
Artemisia argyi Lévl. et Vant. 869
Artemisia capillaries Thunb 445
Artemisia dracunculus L. 159
Artemisia montana Pamp. 429
Artemisia rupestris L. 511
Artemisia scoparia Waldst. et Kit. 445, 511
Artemisia subdigitata Mattf. 859
Artemisinin 858
Arundo donax L. 1566, 1578
Asarabacca camphore 142
Asarin 142
α – Asarone 142
β – Asarone 139
Asarum camphore 142
Asarum caudigerellum C. Y. Cheng et C. S. Yang 149, 807
Asarum caulescence Maxim. 774
Asarum europaeum L. 143
Asarum forbesii Maxim. 143, 149, 164, 248
Asarum heterotropoides Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. 149, 155, 159, 162, 164, 248
Asarum ichangense C. Y. Cheng et C. S. Yang 155, 777, 869,
Asarum longerhizomatosum C. F. Liang et C. S. Yang 143, 1785
Asarum maximum Hemsl. 143, 1785
Asarum sieboldii Miq. 149, 164
Asclepias fruticosa R. Br. 1186
Asclepias syriaca 1313
Asebotoxin 912
Asteropyrum peltatum (Franch.) Drumm. et Hutch 1502
Astilbe macroflora Hayata 466
Astilbe thunbergii Maxim. 466
Astragaloside Ⅳ 959
Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge. 655, 959, 1765
Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 959
AT – 1840 1338
Atractylodes chinensis (DC.) Koidz 542
Atractylodes lancea (Thunb.) DC. 869
Atropa belladonna L. 1304, 1307
Atropanthe sinensis (Hemsl.) Pascher 1292
Atropine 1292
Aucuba chinensis Benth. 809
Aucuba japonica Thunb. 809
Aucubin 809
Aucuboside 809
Aurantiin 603
Aureine 1276
Austrapine 1629
Azedarachin 1052

B

Bacopa monnieri (L.) Wettst. 542
Baicalein 486
Baicalin 492
Banisterine 1596
Banisteriopsis argentea C. B. Robinson 1584, 1596
Banisteriopsis caapi (Spruce ex Griseb.) Morton 1584
Banisteriopsis inebrians Morton 1584, 1596
Baogongteng A 1295
Baphicacanthus cusia (Nees) Bremek. 964, 1651
Baptitoxine 1344
Barbaloin 219
Baros camphor 774
Bauhinia candicans 1332
Beaumontia grandiflora Wall. 1197
Begonia nantoensis Lai & Chung 972
Begonia tuberhybrida var. *alba* 972
Belamcanda chinensis (L.) DC. 660
Benzoaric acid 769
Benzoylmethylecgonine 1296
Berbamine 1454
L – Bebeerine 1462
Berbericinine 1521
Berberine 1513
Berberis aggregata Schneider 1454
Berberis dictyoneura Schneid 1454

Berberis francisci – ferdinandi Schneid 1455
Berberis heterobotrys 1455
Berberis iliensis M. Pop. 1455
Berberis julianae Schneid. 1513
Berberis poiretii Schined. 1502
Berberis pruinosa Franch. 1502
Berberis pseudothunbergii P. Y. Li. 1455
Berberis sibirica Pall. 1455
Berberis thunbergii DC. 1455, 1513
Berberis vulgaris L. 1455
Berberis wilsonae Hemsl. 1513
Berchemia polyphylla Wall. var. *leioclada* Hand. – Mazz. 564
Bergenia crassifolia (L.) Fritsch. 96
Bergenia purpurascens (Hook. f. et Thoms.) Engl. 466
Bergenia scopulosa T. P. Wang 96
Bergenin 466
Bergenit 466
Beta vulgaris L. 1765
Betaine 1764
Betula platyphylla Sukatshev var. *japonica* (Sieb.) Hara 964, 965
Betulin 963
Betulinic acid 965
Betulinol 963
Bicolorin 434
Bidens bipiunata L. 549
Biebersteinia multifida DC. 1443
Bignonia indica L. 486
Biochanin A 649
Biochanin B 655
Bilobalid 890
Bilobalide 889
(–) – Bilobalide 890
Bisarcin 90
Bleekeria vitiensis 1581
Bletilla striata (Thunb.) Reichb. f. 383
BN 52051 885
BN52021 885
Boenninghausenia albiflora (Hook.) Meissn. 1408
Bolbostemma paniculatum (Maxim.) Franquet 406
Boldine 1490
Bombax malabaricum DC. 471
Borago officinalis L. 284
endo – 2 – Bornanol 774
Borneol 774
Bornyl alcohol 774
Boronia inornata subsp. *leptophylla* 1409
Borreria verticillata 1559
Brevifolin 439
Breynia fruticosa (L.) Hook. f. 96
Brucine 1618
Bryonia alba L. 972
Bothriochloa ischaemun (L.) Keng 539
Buddleia officinalis Maxim. 167, 479, 481
Buddleoflauonol 479
Bufalin 1149
Bufo bufo gargarizans Cantor 1150, 1161, 1165, 1208, 1566
Bufo melanostictus Schneider 1150, 1161, 1165, 1208, 1566
Bufolin 1149
Bufotenine 1566
Bupleurum chinese DC. 583, 869
Bupleurum falcatum L. 1126, 1130, 1134, 1137, 1142
Burkea africana Hook. 1594
Butylphthalide 260
3 – Butylphthalide 260
Buxus microphylla Sieb. et Zucc. var. *sinica* Rehd. et Wils. 1744

C

Cacalia floridana A. Gray 1252
Cadabine 1281
Caffeic acid 254
Caffeine 1666
5 – Caffeoylquinic acid 278
Cajanus cajan L. Millsp. 481, 511
Cajeputene 786
Cajeputol 783
Calomelas 1829
Calycanthine 1389

Calycanthus floridus L 1389
Calycanthus glances Willd. 1389
Calycophyllum spruceanum 841
Calystegia hederacea Wall. 1521
Camellia japonica L. 671, 676
Camellia sinensis O. Ktze. 671, 676, 685, 693, 696, 1666, 1675, 1678
Camellia sinensis var. *assantlea* 1666
endo - 2 - Camphanol 774
Camphene 777
Camphol 774
Camptotheca acuminata Decne. 1391, 1398
Camptothecin 1391
Camptothecine 1391
Canarium album (Lour.) Raeusch 439, 765, 445
Cannabidiol 412
Cannabigerol 427
Cannabinol 408
Cannabis sativa L. 408, 413, 416, 422, 427
Cannabiscetin 575
Cannogenin α - L - thevetoside 1205
Cantharides camphor 779
Cantharidin 779
Capparis spinosa L. 1281
Capsaicin 1786
Capsella bursa - pastoris (L.) Medic. 601, 1773
Capsicum frutescens L. 1786
Caragana chamlagu Lam. 104
Caragana jabata (Pall.) Poir. 575, 577
Caragana sinica (Buchoz) Rehd. 104, 655
Caragana stenophylla 104
2 - Carboline 1568
4 - Carboline 1568
β - Carboline 1568
Cardigin 1168
Cardiopetalum calophllum 1464
Carditoxin 1168
(+) - 3 - Carene 780
Δ^3 - Carene 780
Careya arborea Roxb. 1321
Carthamus lanatus L. 278
Carthamus tinctorius L. 729, 734, 740
Carum carvi L. 786
Caryophyllene 869
(-) - β - Caryophyllene 869
Caryopteris mongholica 839
Caryopteris tangutica Maxim. 523
Caseanine 1528
Casei factor 1672
Cassia acutifolia Del. 186, 194
Cassia angustifolia Vahl. 186, 194, 197, 204, 207, 213
Cassia laevigata Willd. 264
Cassia mimosoides L. 204, 207, 213
Cassia occidentalis L. 204, 207, 213, 217
Cassia tora L. 207, 213, 217
(+) - Catechin 671
Catechinic acid 671
Catechuic acid 671
Catharanthus lanceus 1653
Catharanthus longifolius Pich. 1649, 1653
Catharanthus ovalis Mgf. 1649, 1653, 1661
Catharanthus pusillus G. Don 1653
Catharanthus roseus G. Don 1568, 1649, 1656, 1661
Centaurium erythraea Rafn. 851, 855
Centella asiatica (L.) Ur - ban 897
Cephaeline 1556
Cephaelis acuminata Karsten 1556, 1559
Cephaelis ipecacuanha A. Richard 1556, 1559
Cephalanthus occidentalis L. 1625, 1634
Cephalaria leucantha Schrad. 507
Cephalotaxine 1237
Cephalotaxus drupacea Sieb. Et Zucc. 1237, 1257
Cephalotaxus fortunei Hook. f. 1237, 1254, 1257
Cephalotaxus hainanensis Li 1237, 1254, 1257
Cephalotaxus harringtonia K. Koch. 1237, 1254
Cephalotaxus harringtonia var. *drupacea* (Sieb. & Zucc.) Koidzumi 1254
Cephalotaxus oliveri Mast. 1254
Cepharanone A 1806
Cepharanthine 1458
Cepharanthium 1458
Cerbera manghas L. 1193

Cerbera odollam Gaertn. 1193
Cercidiphyllum japonicum Sieb. et Zucc. 606
Cervus elaphus Linnaeus 85
Cervus nippon Temminck 81, 85
Cevadine 1759
α – Chaconine 1748
Chaenomeles sinensis (Thouin) Koehne 964, 865
Chamaecyparis obtusa (Sieb. et Zucc.) Endl. 613, 896
Chavica roxburghii Miq. 1321
Chelidonium majus L. 1385, 1507, 1513, 1525
Chenodeoxycholic acid 1153
Chiisanoside 969
Chikusetsusaponin Ⅳ 1055
Chikusetsusaponin – Ⅳc 1004
Chimaphila umbellata (L.) Barton 912
Chimonanthus praecox (L.) Link 774, 1389
Chinonin 471
Chitobiose 1852
Chitotriose 1854
Chlamydomonas reinhardtii 1791
Chloranthus spicatus (Thunb.) Makino 155
Chlorogenic acid 278
Choerospondias axillaris (Roxb.) Burtt et Hill 765
Cholaic acid 1210
Cholalic acid 1156
Cholic acid 1155
N – Choloyltaurine 1210
Cholyltaurine 1210
Chondodendron tomentosum R. & P. 1462
Chrysanthemum morifolium Ramat. 505, 240, 278, 774
Chrysin 502
Chrysophanic acid 217
Chrysophanol 217
Chrysophyllum lacourtianum 1568
Chuanliansu 1052
Chuanxiongzine 1814
Cicer arietinum L. 649
Cichorigenin 428
Cimicifuga foetida L. 429, 255, 270
Cimicifuga racemosa L. 270
Cinchona ledgeriana Moens 1403, 1405, 1415
Cinchona micrantha R. & P. 1405
Cinchona officinalis L. 1405
Cinchona pitayensis Wedd. 1403
Cinchona succirubra Pav. 1403, 1405, 1418, 1423
Cinchona tucujensis 1403
Cinchonidine 1403
Cinchonine 1405
Cinchovatine 1403
Cinene 786
1, 8 – Cineol 783
Cineole 783
Cinnabar 1829
Cinnamaldehyde 224
Cinnamene 92
Cinnamic acid 264
trans – Cinnamic acid 264
trans – Cinnamic aldehyde 224
Cinnamol 92
Cinnamomum cassia Presl. 92, 224, 264
Cinnamomum osmophloeum Kanehira 224, 583
Cinnamomum pauciflorum Nees 155
Cinnamomum porrectum (Roxb.) Kosterm. 155
Cinnamomum subavenium Miq. 155
Cinnamomum tamala (Ham.) Nees et Eberm. 224
Cinnamomum zeylanicum Blume 223
6′ – *O* – *trans* – Cinnamoylcatalpol 846
Cinnamyl alcohol 223
trans – Cinnamyl alcohol 223
Cinobufagin 1161
Cinobufotalin 1165
Cinobufotenine 1566
Cirmtin 601
Cissampelos pareira L. 1462
Cistanche deserticola Y. C. Ma 167
Citral 781
(–) – Citronellal 783
Citrus grandis (L). Osbeck var. *tomentosa* Hort 604
Citrullus cococynthis Schrad. 972
Citrus aurantium L. 533, 604, 804
Citrus decumana Murr. 604
Citrus grandis (L.) Osbeck 604

Cistus ladaniferus L. 264, 270
Citrus limon (L.) Burm. f. 598, 601, 782, 786
Citrus medica L. 601
Citrus medica L. var. *sarcodactylis* (Noot.) Swingle 601, 789
Citrus paradisi Macfad. 604
Citrus reticulate Blanco. 533
Citrus sinensis (L.) Osbeck 533, 786, 1452
Citrus tangerina Hort. ex Tanaka 92
Citrus wilsmii Tanaka 804
Clathrotropis glaucophylla Cowan 1344, 1368
Clausena anisata (Willd.) Oliv. 450
Clausena dunniana Lévl. 159
Clausena lansium (Lour.) Skeels 1240
Clausenamide 1239
Claviceps purpurea (Fr.) Tulasne 1773, 1610, 1612, 1615, 1616
Clematis intricata Bunge 255
Clerodendron bungei Steud. 896
Clerodendranthus spicatus (Thunb.) C. Y. Wu. 429, 284
Clitocybe illudens 892
Cnidium monnier (L.) Cusson 450
Cocaine 1296
β – Cocaine 1296
L – Cocaine 1296
Cocculus diversifolius Miq. 1549
Cocculus hirsutus Diels 1475
Cocculus laurifolius DC. 1475, 1492
Cocculus pendulus (Forsk) Diels 1475
Cocculus sarmentosus Diels 1475
Cocculus trilobus DC. 1475
Coculine 1549
Codeine 1532
Codicept 1532
Codonopsine 1246
Codonopsinine 1247
Codonopsis clematidea (Schrenk) Clarke 1247, 1248
Codonopsis convolvulacea Kurz. 383
Codonopsis pilosula (Franch.) Nannf. 458
Codonopsis xundianensis Wang ZT et Xu GJ 539, 542
Coeloglossom viride (L.) Hartm. var. *bracteatum* (Willd.) Richter 99
Coffea arabica L. 1666, 1332
Coffea excelsa 1666
Coffea liberica Bull. 1666
Coffearin 1332
Coix lachryma – jobi L. var. *mayuen* (Roman) Stapf. 87
Colalin 1156
Colchicine 1791
Colchicine methyl ether 1791
Colchicum autumnale L. 1791
Colchicum hierosolymitanum 1791
Colchicum tunicatum 1791
Colocynthis valgaris 972
Columbin 1521
Commelina communis L. 267
Commiphora myrrha Engl. 224, 226
Comptonella microcarpa (Perkins) Hartley 1409
Conocephalum conicum L. Dumort. 153
omega – Conotoxin SO_3 1850
Consolida ajacis (L.) Schur. 1724
Consolida scleroclada (Boiss.) Schrod. 1698
Conyza blinii Lévl. 255, 275
Conyza dunniana Lévl. 255
Coprinus atramentarius (Bull.) Fr. 1765
Coptis chinensis Franch. 1502, 1513, 1521
Coptis chinensis Franch. var. *brevisepala* W. T. Wang et Hsiao 1502
Coptis chinensis var. *unguiculata* 1502
Coptis deltoidea C. Y. Cheng et Hsiao 1502
Coptis gulinensis 1502
Coptis japonica Makino 340, 356
Coptis linearisepala 1502
Coptis omeiensis (Chen) C. Y. Cheng 1502, 1521
Coptis teeta Wall. 1502
Coptis teetoides C. Y. Cheng 1502
Corallodiscus flabellata B. L. Burtt 255, 765, 270, 275
Corchorus olitorius L. 279
Cordioxil 1172
Cordyceps sinensis (Berk) Sacc. 1666
Coriandrum sativum L. 92

Coriaria myrtifolia L. 709
Coriaria nepalensis Wall. 765
Coriaria sinica Maxim. 765
Cornus officinalis Sieb. et Zucc. 841, 844, 856
Coronilla varia L. 448
Corrigen 1196
Corydalis ambigua Cham. et Schlecht. 1500
Corydalis ambigua Cham. et Schlecht. var. *amurensis* Maxim 1500
Corydalis B 1528
Corydalis bulbosa DC. 1497, 1500
Corydalis bungeana Turcz. 1507
Corydalis decumbens (Thunb.) Pers. 270, 1503, 1507, 1507, 1528
Corydalis delavayi Franch. 1507
Corydalis incise (Thumb.) Pers. 1525
Corydalis pallida (Thunb) Pers. 1528
Corydalis pallida Pers var. *tenuis* Yatabe 1500
Corydalis racemosa (Thunb) Pers. 1528
Corydalis remota Fisch. Ex Maxim. 1497
Corydalis repens Mandl. Et Muhl. 1507
Corydalis sheareri S. Moore 1507
Corydalis ternate 1507
Corydalis yanhusuo W. T. Wang 1500, 1507, 1528
Corydinine 1507
Coryophyllic acid 146
Coscinium fenestratum 1521
Costus lacerus Gagnep. 1177
p – Coumaric acid 267
8 – *O* – *p* – Coumaroylharpagide 814
Couroupita guianensis Aubl. 1651
Couroupitine B 1650
Crataegus oxyacantha Linn. 1809
Crataegus pinnatifida Bge. var. *major* N. E. Br. 549, 765, 964
Crinum asiaticum L. 1338
Crinum augustum 1338
Crispatine 1252
Cristapurat 1168
Crocetin 1217
α – Crocetin 1217
α – Crocin 1221
Crocin – 1 1221
Crocus sativus L. 1217, 1221
Crotalaria aegyptiaca 1269
Crotalaria assamica Benth. 1269
Crotalaria breviflora DC. 1263
Crotalaria burhia 1269
Crotalaria crispate F. Muell. ex Benth 1252
Crotalaria fulva Roxb. 1252
Crotalaria hastata var. *orientalis* 1263
Crotalaria incana L. 1263
Crotalaria madurensis Wight 1252
Crotalaria nana Burm. 1269
Crotalaria retusa L. 1269
Crotalaria sessiliflora L. 1269
Crotalaria spectabilis Roth. 1269
Crotaline 1269
Croton tiglium L. 924
Cryptolepine 1406
Cryptolepis sanguinolenta 1406
Cryptotanshinone 170
Crystalline 1168
Crystodigin 1168
Crystoserpine 1629
Cucumis melo L. 972
Cucumis sativus L. 972
Cucurbita pepo L. 1249
Cucurbita moschata Duch. 1249, 1332
Cucurbitacin B 971
Cucurbitin 1248
Cucurbitine 1248
Cudrania cochinchinensis Lour. 159
Cudrania tricuspidate (Carr.) Bur. 1281
Cumaldehyde 226
Cuminal 226
Cuminaldehyde 226
Cuminum cyminum L. 786
Curcuma aromatica Salisb. 232, 873, 876, 1814
Curcuma kwangsiensis S. G. Lee et C. F. Liang 873, 876
Curcuma longa L. 164, 166, 232, 876
Curcuma phaeocaulis Val. 777, 876
Curcuma sichuanensis 164, 166

Curcuma wenyujin Y. H. Chen et C. Ling 164, 166, 777, 876
Curcuma zedoaria (Berg.) Rosc. 232
Curcumin 232
Curcumol 873
Curine 1462
Cuscuta australis R. Br. 255, 268
Cuscuta chinensis Lam. 549, 356
Cuscuta japonica Choisy. 268
Cuscutin 466
Cyanidenon 510
Cyanidin 3, 5 – diglucoside 717
Cyanidin 3 – glucoside 709
Cyanidin 3 – *O* – β – rutinoside 716
Cyanidol 671
Cyathocline purpurea Buch – Ham. ex D. Don. 869
Cycas circinalis L. 1813
Cycas revolute Thunb. 1813
Cycasin 1813
Cyclea barbata (Wall.) Miers 1455, 1462, 1471, 1480
Cyclea peltata 1480
Cyclea tonkinensis Gagnep. 1462
Cyclocarya paliurus (Batal.) Iljinskaja 769
Cyclopia subternata 471
Cyclosan 387
Cyclowerol 387
Cyclovirobuxine D 1744
Cymbopogon citratus (DC.) Stapf. 782, 785, 786
Cymbopogon flexuosus Nees ex Steud. 149
p – Cymene 91
p – Cymol 91
Cynanchum chinense R. Br. 583
Cynara cardunculus L. 279, 383
Cynara scolymus L. 279
Cynoglossum amabile Stapf et Drumm. 1250
Cynoglossum creticum Miller. 1250
Cynoglossum officinale L. 1250
Cytisine 1344
Cytisus osmariensis (Coss.) Ball. 1344
Cytisus scoparius Link 1385
Cytotoxin – 14 1838

D

Dactylicapnos scandens Hutch. 1507
Daemonorops draco Blume 902, 913
Daidzein 641
Daidzin 637
Daizeol 642
Dalbergia frutescens 660
Dalbergia volubilis Roxb. 649
Danshensu 74
Daphne genkwa Sieb. et Zucc. 481, 957
Daphne giraldii Nitsche 441
Daphne koreana Nakai 441
Daphne odora Thunb. 441, 448
Daphne pseudo – mezereum A. Gr. 358
Daphnetin 441
Datura ceratocaula 1304
Datura metel L. 1292, 1304, 1307
Datura stramonium L. 1304
Daucus carota L. 140
Daucus carota L. var. *sativa* DC. 448
Dauricine 1464
Daurisoline 1468
Davoxin 1172
d – Deethyl pseudoephedrine 1773
Deguelin 756
Dehaasia triandra Merr. 1455
(+) – Dehydroabietic acid 913
Dehydroandrographolide 917
Dehydrocorydaline 1500
Dehydroevodiamine 1571
Dehydrotumulosic acid 975
Deinagkistrodon acutus 1841
Delartine 1723
Delphinidin 720
Delphinidin 3 – *O* – β – D – glucopyranoside 723
Delphinidin 3 – *O* – β – rutinoside 725
Delphinium ajacis L. 1724
Delphinium andersonii Gray. 1724
Delphinium anhweiense W. T. Wang 1724
Delphinium barbeyi Huth. 1724
Delphinium brownii 1724

Delphinium cashmirianum Royle 1716
Delphinium consolida L. 720
Delphinium delavayi Franch var. *pogonanthum* (Hand. – Mazz.) W.T.Wang 1724
Delphinium dissectum Huth. 1724
Delphinium elatum L. 1724
Delphinium excelsum Reichenb. 1724
Delphinium giraldii Diels 1724
Delphinium glaucescens Rybd. 1724
Delphinium grandiflorum L. 1724
Delphinium nuttallianum 1724
Delphinium stapeliosum 1724
Delphinium tricorne Michaux 1724
Delphinium triste Fisch. 1724
Delsemidine 1723
(±) – Demethyl coclaurine 1446
Dendranthema lavandulifolium 481
Dendranthema morifolium (Ramat.) Tzvel. 869
14 – Deoxy – 11, 12 – didehydroandrographolide 917
Derris trifoliata Lour. 756, 760
Desmethylemitine 1556
Desmodium gangeticum (L.) DC. 1578
Desmodium pulchellum Benth ex Baker 1578
Desmodium styracifolium (Osbeck) Merr. 507, 1146
Desoxymesaconitine 1709
DHC 1500
Dicentra eximia 1492
Dicentra formosa Walp 1492
Dicentra oregana Eastwood 1492
Dicentra pusilla Sieb. et Zucc. 1492
Dicentrine 1492
Dichondra renpens Forst. 406
Dichroa febriguga Lour. 1438
β – Dichroine 1438
Dicranostigma leptopodium (Maxim.) Fedde 1507
Dictamnine 1408
Dictamnus albus L. 1408
Dictamnus caucasicus 1412
Dictamnus dasycarpus Turcz. 1408
Dictyostelium discoideum Raper. 1791
Diditoflavone 510
Diferuloylmethane 232
Digacin 1172
Digenea simplex (Wulf.) C. Ag. 1765
Digenic acid 1267
Di – gentiobiose ester of crocetin 1221
Digilong 1168
Digimed 1168
Digimerck 1168
Digisidin 1168
Digitalin 1168
Digitaline nativelle 1168
Digitalis lanata Ehrh. 1169, 1173
Digitalis orientalis Lam. 1173
Digitalis purpurea L. 1169
Digenea simplex (Wulf.) C. Ag. 1267
Digitophyllin 1168
Digitoxin 1168
Digoxin 1172
trans – Dihydroquercetin 613
α – dihydroergocriptine 1616
α – dihydroergocryptine 1616
Dihydromyricetin 606
Dihydroevocarpine 1431
Dihydroharmine 1584
11α, 13 – Dihydrohelenalin 899
Dihydropsychotrine 1556
Dihydroquinidine 1414
3, 4 – Dihydroxyacetophenone 239
3α, 7α – Dihydroxy – 5β – cholanic acid 1153
L – 3, 4 – Dihydroxyphenylalanine 1770
2, 5 – Dihydroxytoluene 119
Dilanacin 1172
2, 3 – Dimethoxystrychnidin – 10 – one N^b – Oxide 1621
N, *O* – Dimethylactinodaphnine 1492
N, *N* – Dimethylserotonin 1566
N, *N* – Dimethyltryptamine 1578
3, 3 – Dimethyl – 2 – methylenenorcamphane 777
Dioscin 1176
Dioscorea collettii Hook. f. var. *hypoglauca* (Palibin) Pei et Ting 1177
Dioscorea composita Hemsl. 1177
Dioscorea gracillima Miq. 1177

Dioscorea hypoglauca Palibin 1177
Dioscorea japonica Thunb. 1177
Dioscorea nipponica Mak. 1177
Dioscorea parviflora C. T. Ting. 1177
Dioscorea tokoro Mak. 1177
Diphylleia sinensis Li 365
Diplolophium buchanani 162, 164
Ditaven 1168
Dixina 1172
DMT 1578
L – Dopa 1770
Docynia delavayi (*Franch.*) *Schneid.* 502
Dracaena cochinensis (*Lour.*) *S. C. Chen* 128
Dracocephalum moldavuca *L.* 479, 511, 383
Duchesnea indica (*Andr.*) *Focke.* 439, 583
Dysosma furfuracea *Bao* 365
Dysosma veitchii (*Hemsl. et Wils.*) *Fu.* 588
Dysosma versipellis (*Hance*) *M. Cheng* 365

E

ECG 684
Ecballium elaterium A. Rich. 972
Echinacea angustifolia 167
Echinacea pallida Nutt. 167
Echinacea paradoxa 167
Echinacea simulata 167
Echinacoside 167
Echinatine 1250
Echinops gmelinii Turcz. 964
Eclipta prostrata L. 1313
Edgeworthia chrysantha 1773
EGC 693
EGCG 695
Elaeagnus angustifolia L. 671, 676, 1594, 1596
β – Elemene 876
(–) – β – Elemene 876
Elemicin 164
Elephantopus scaber Linn. 511, 539
Elephantorrhiza goetzei 128
Ellagic acid 769
Ellipticine 1580
Elsholtzia ianthina 869
Elsholtzia oldhami Hemsl. var *argvi* Migo 92
Elsholtzia stauntonii Benth. 155
Emetine 1559
Emodin 206
Encordin 1205
Enicostemma axillare subsp. *axillare* 851
Entodon okamurae Broth. 873
Enullachrome 434
Eomecon chionantha 1525
Ephedra distachya L. 1776, 1781
Ephedra equisetina Bunge 1776, 1781
Ephedra gerardiana Wall. 1776, 1781
Ephedra intermedia Schrenk ex Mey. 1776, 1781
Ephedra intermedia var. *tibetica* Srapf. 1776, 1781
Ephedra lepidosperma C. Y. Cheng 1776, 1781
Ephedra likiangensis Florin 1776, 1781
Ephedra lomatolepis Schrenk 1776, 1781
Ephedra minuta var. *dioeca* C. Y. Cheng 1776, 1781
Ephedra monosperma Gmel. Ex Mey. 1777, 1781
Ephedra procera C. A. Mey. 1777, 1781
Ephedra przewalskii Stapf. 1777, 1781
Ephedra saxatilis Royle ex Florin 1777, 1782
Ephedra sinica Stapf 1773, 1777, 1782
Ephedra vulgaris Rich. 1777, 1782
d – ψ – Ephedrine 1781
l – Ephedrine 1776
(–) – Epicatechin 676
(–) – Epicatechin 3 – *O* – gallate 684
Epicatechol 676
(–) – Epigallocatechin 693
(–) – Epigallocatechin – 3 – gallate 695
Epimedium acuminatum Franch. 553, 583
Epimedium brevicornum Maxim. 550, 553, 583
Epimedium koreanum Nakai 406, 540, 553
Epimedium leptorrhizum Stearn. 553
Epimedium pubescens Maxim. 553
Epimedium sagittatum (Sieb. et Zucc.) Maxim. 553
Epimedium wushanense T. S. Ying 553
6, 7 – Epoxytropine tropate 1306
Equisetum arvense 1313
Eremosparton songoricum (*Litv.*) *Vass.* 479, 481

Ergobasine 1614
Ergoklinine 1614
Ergometrine 1614
Ergonovine 1614
Ergosteterine 1614
Ergotamine 1612
Ergotocine 1614
Ergotrate 1614
Erigeron annuus (*L.*) *Pers.* 268
Erigeron multiradiatus (Wall.) Benth. 481
Erigeron breviscapus (Vant.) Hand. – Mazz. 511, 523
Eriobotrya japonica (Thunb.) Lindl. 279, 1809
Eriocitrin 597
Erodium cicutarium (L.) L.'Herit. 439
Ervatamia yunnanensis Tsiang 383, 920
Erycibe alkaloid Ⅱ 1295
Erycibe obtusifolia Benth. 1295
Erycibe schmidtii Craib. 279
Erythroxylum coca Lam. 1297
Erythroxylum coca var. *novogranatensis* 1297
Erythroxylum monogynum Roxb. 1297
Erythroxylum novogranatense Hier 1297
Escosyl 434
Eschagol 158
Escin Ia 1057
Escoparone 444
Esculetin 428
Esculin 434
Esculoside 434
Eserine 1602
Eskaserp 1629
Estragole 158
Ethiopsite 1831
Eucalyptol 783
Eucalyptus globulus Labill. 226, 613, 765, 279, 356, 784, 869
Eucalyptus polybractea 784
Eucalyptus tereticornis Smith 226
Euchresta japonica Benth. 1347, 1351
Eucommia ulmoides Oliv. 279, 356, 358, 383, 809, 964, 965
Eucnide bartonioides 844
Eugenia caryophyllata *Thunb.* 146, 153, 870
Eugenia umbelliflora *Berg* 723
Eugenic acid 146
Eugenol 146
Eupatorium cannabinum 1250
Eupatorium fortunei *Turcz.* 92, 896
Eupatorium japonicum 1250
Eupatorium rebaudianum *Bert.* 931, 942
Euphorbia lathyris *L.* 429, 441
Euphorbia maculata *L.* 439
Euphorbia nematocypha *Hand.* – *Mazz.* 439
Euphorbia palustris *L.* 576
Euphorbia pulcherrima *Willd.* 275
Euphorbia stepposa *Schrad.* 576
Euterpe oleracea *Mart.* 709
Euxanthogen 471
Evocarpine 1432
Evodia merrillii *Kanehira & Sasaki ex Kanehira* 1409
Evodia rutaecarpa (*Juss*) *Benth* 1571, 1574, 1606, 1431, 1432
Evodia rutaecarpa (*Juss*) *Benth var.* bodinieri (*Dode*) *Huang* 1571, 1574, 1606, 1431, 1432
Evodia rutaecarpa (*Juss*) *Benth var.* officinalis (*Dode*) *Huang* 1571, 1574, 1606, 1431, 1432
Evodia rutaecarpa *Hooker f. et Thomas* 1578
Evodiamine 1574
Evolvulus alsinoides *L.* 1765
Eximine 1492

F

Fabacein Ⅱ 971
Fagara coco (Gill.) Engl. 1413
Fagara integrifoliola Merr. 1606
Fagara mayu (Bert. Ex Hook. et Arm.) Engler 1408, 1413
Fagara zanthoxyloides Lam. 462
Fagarine 1412
γ – Fagarine 1412
Fagopyrum dibotrys (D. Don) Hara 511
Fagopyrum esculentum Moench 507, 564
Febrifugine 1438

Ferulic acid 270
Fibraurea recisa Pierre 1503, 1521
Fibrauretin 1521
Ficus carica L. 458
Ficusin 458
Firmiana simplex (L.) W. F. Wight 1765
Flemingia strobilifera (L.) R. Br. 604
Flinderia pimonteliana F. Muell. 1408
Floridanine 1251
Foeniculum vulgare Mill. 136, 159, 284
Folic acid 1672
Folinerin 1196
Formononetin 655
Forsythia intermedia 304
Forsythia koreana Nakai 352
Forsythia suspensa (Thunb.) Vahl. 340, 356, 383
Forsythia viridissima Lindl. 352
Frangula emodin 207
Fraxinus rhynchophylla Hance 429, 434
Fraxinus sieboldiana var. *angustata* 429, 434
Fritillaria camtschatcensis Ker – Gawler 1754
Fritillaria delavayi Franch 1757
Fritillaria imperialis L. 1757
Fritillaria pallidiflora Schrenk. 1757, 1762, 1763
Fritillaria roylei Hook 1757
Fritillaria taipaiensis L. var. *ningxiaensis* Y. et W. 1757
Fritillaria ussuriensis Maxim 1757, 1763
Fritillaria wabuensis S. Y. Tang et S. C. Yueh 1757
Fritillaria walujewii Rgl. 1757
Fulvine 1252
Fumaria officinalis L. 1507
Fumarine 1506

G

Galangin 594
Galanthamine 1819
Galanthus elwesii 1820
Galanthus krasnovii 1820
Galanthus nivalis L. 1820
Galanthus woronawii Losink. 1820
Galega battiscombei (Bak. f) Gillett. 1440, 1443
Galega lindblomi (Harms) Gillett. 1440, 1443
Galega officinalis L. 1440
Galega orientalis Lam. 1440
Galeola faberi Rolfe 99
Gallic acid 765
Gallodesoxycholic acid 1153
Gambogic acid 468
α – Gambogic acid 468
Garcinia hanbrryi Hook. f. 468
Gardenia jasminoides Ellis 815, 818, 1217, 1221
Gardenia jasminoides var. *grandiflora* Nakai 1221
Gardenoside 815
Gastrodia elata Bl. 99
Gastrodin 99
Genipa americana 1406
Genipin – 1 – glucoside 818
Geniposide 818
Genista tinctoria Linn. 628
Genista corsica (Loisel.) D. C. 613
Genistein 628
Genistein β – D – Glucoside 667
Genisteol 628
Genostrychnine 1641
Gentiana aburseri Sieb. 823
Gentiana davidii var. *formosana* 851
Gentiana lutea L. 823, 855
Gentiana macrophylla Pall. 823
Gentiana pyrewica L. 844
Gentiana scabra Bge. 851
Gentiana scabra var. *buesgeri* Maxim. 823
Gentiana siphonantha Maxim. ex Kusnez. 823, 855
Gentiana spathacea H. B. K. 823
Gentiana thunbergii (G. Don) Griseb. 844
Gentiana triflora Pall. 823
Gentianella azurea (Bunge) Holub 507, 823, 851
Gentiopicrin 823
Gentiopicroside 823
Geranium sibiricum L. 439
Gerbera piloselloides Cass. 96
Geum rivale L. 765
[6] – Gingerol 243
Ginkgo biloba L. 671, 676, 881, 885, 890

Ginkgolide A 881
Ginkgolide B 885
Ginsenoside – Rb_2 991
Ginsenoside – Rb_1 978
Ginsenoside – Rc 999
Ginsenoside – Rd 1002
Ginsenoside – Re 1004
Ginsenoside – Rg_1 1010
Ginsenoside – Rg_2 1020
Ginsenoside – Rg_3 1030
Ginsenoside – Rh_1 1040
Ginsenoside – Rh_2 1044
Glabrone 239
Glaucine 1497
Glaucium flavum Grantz. 1492, 1497
Glaucium oxylobum Boiss. & Buhse 1492
Glaucium vitellinum Boiss and Buhse. 1492
Glaziovine 1564
Glehnia littoralis Fr. Schimidt ex Miq. 458, 462, 255, 279
Globularia cordifolia L. 810
Gloriosa rothchildiana O' Brien 1791
Gloriosa simplex 1791
Gloriosa superba L. 1791
Glycine betaine 1764
Glycine max (L.) Merr. 637, 642, 660, 723, 1146
Glycitein 659
Glycocoll betaine 1764
Glycol 136
Glycosmis arborea (Roxb.) DC. 1413
Glycyrrhetinic acid glycoside 1076
Glycyrrhiza glabra L. 443, 655, 1076
Glycyrrhiza inflat Bat. 655
Glycyrrhiza pallidifora Maxim. 788
Glycyrrhiza uralensis Fisch. 1076
Glycyrrhiza yunnanensis 655
Glycyrrhizic acid 1076
Glycyrrhizin 1076
Glycyrrhizinic acid 1076
Gnetine 1446
Gnetum gnemon L. 507
Gnetum klossii 128
Gnetum latifolium 128
Gnetum montanum Markgr. 128, 149, 159
Gnetum parvifolium (Warb.) C. Y. Cheng 128, 1332, 1446
Gnetum pendulum C. Y. Cheng 128
Gnidilatidin 957
Goebelia pachycarpa C. A. Mey. 1351
Gomisin A 308
Gomphocarpus fruticosus (L.) R. Brown 1186
Gomphoside 1186
Gossypium arboreum L. 227
Gossypium barbadense L. 227
Gossypium herbaceum L. 227, 1765
Gossypium hirsutum L. 227
Gossypol 227
Grayanotoxin – I 912
Guanfu base A 1703
Guaranine 1666
Guarin 1666
Guettarda platypoda DC. 844
β – Guttiferin 468
Gymnadenia conopsea R. Br. 1177
Gymnosporia diversifolia (Hemsl.) Maxim. 1683
Gynesin 1332
Gynura segetum (Lour.) Merr. 1276, 1278

H

Haplophyllum bungei Trautv. 450
Haplophyllum myrtifolium Boiss. 1408
Haplophyllum vulcanicum Boiss. et Heldr. 1408
Haplormosia monophylla Harms 649
Harmaline 1584
Harmalol 1592
Harman 1593
Harmidine 1584
Harmine 1596
Harmol 1599
Harpagide 838
Harpagophytum procumbens DC. 814, 831, 839
Harpagophytum zeyheri 814, 839
Harpagoside 830

Harringtonine 1254
Hedera helix L. 1559
Hedyotis chrysotricha (Palib.) Merr. 841
Hemistepta lyrata *Bunge*. 481
Helianthus pumilus *L*. 518
Heliciopsis lobata (*Merr*.) *Sleum*. 96
Helietta longifoliata *Britton* 1408
Heliotropium circinatum 1250
Heliotropium indicum *L*. 1261, 1262
Hemerocallis minor *Mill*. 1791
Heracleum lanatum *Michx*. 458
Heritiera littoralis *D*. 583
Hernandia ovigera *L*. 1488
Herniarin 443
Hesperetin 7 – *rhamnoglucoside* 601
Hesperetin 7 – *rutinoside* 601
Hesperidin 601
Higenamine 1446
Hippeastrum solandriflorum 1338
Hippeastrum vittatum 1275
Hippophae rhamnoides *L*. 1594
Hiptage madablota *Geartn*. 471
Hirude nipponica *Whitman* 1840
Hirudin 1839
Homoharringtonine 1256
Homoorientin 507
Homoquinol 119
Honokiol 332
Hortia arborea 1606
Hortia dadinii 1606
Houttuynia cordata *Thunb*. 73, 573
Houttuyninum 73
Hovenia acerba Lindl 481
Hovenia dulcis *Thunb*. 606
Humulus lupulus *L*. 742
Hup A 1686
Huperzia crispate *Ching* 1687
Huperzia hupehensis *Ching* 1687
Huperzia longipetiontata (*Spring*) *C. Y. Yang* 1687
Huperzia luciduca var. asiatica *Ching* 1687
Huperzia selago (*L*.) *Bernh*. 1687
Huperzia serrata (*Thunb*.) *Trev*. 1687
Huperzia serrata *f*. intermedia *Nakia* 1687
Huperzia sutchueniana *Herter* 1687
Huperzine A 1686
(–) – *Huperzine A* 1686
Hupzine A 1686
Hydrangea chinensis *Shimizu & Kao* 1438
Hydrastis canadensis *L*. 1503
Hydroconchinine 1414
Hydroquinidine 1414
Hydroquinone glucose 96
23 – *Hydroxybetulinic acid* 967
endo – 2 – *Hydroxycamphane* 774
Hydroxycamptothecin 1397
para – *Hydroxy* – trans – *Cinnamic acid* 267
(±) – 7 – *Hydroxycitronellal* 785
10 – *Hydroxydecenoic acid* 77
5 – *Hydroxy* – N, N – *dimethyltryptamine* 1566
1β – *Hydroxyginkgolide A* 885
13α – *Hydroxylupanine* 1370
7 – *Hydroxymatairesinol* 336
7 – *Hydroxy* – 4′ – *methoxyisoflavone* 655
β – [4 – *Hydroxyphenyl*] – *alrylic acid* 267
Hydroxysafflor yellow A 739
Hygric acid methylbetaine 1281
Hyndarine 1528
Hyodeoxycholic acid 1189
α – *Hyodeoxycholic acid* 1189
Hyodesoxycholic acid 1189
Hyoscine 1306
Hyoscyamine 1304
dl – *Hyoscyamine* 1292
Hyoscyamus niger *L*. 1292, 1294, 1307
Hypaconitine 1709
Hyperforin 397
Hypericin 387
Hypericum ascyron *L*. 550, 564, 588
Hypericum attenuatum *Choisy* 396
Hypericum bellum *Li* 388
Hypericum curvisepalum 550
Hypericum elodeoides *Choisy* 550, 397, 396
Hypericum erectum *Thunb*. 388
Hypericum faberi 550

Hypericum hirsutum *L* 576, 388
Hypericum japonicum *Thunb*. 550, 388
Hypericum kouytcheouense *Lévl*. 388
Hypericum lancasteri 550
Hypericum laricifolium 255, 270
Hypericum patullum *Thunb*. 550
Hypericum perforatum *L*. 471, 550, 573, 676, 388, 397, 396
Hypericum red 387
Hypericum sampsonii *Hance* 550, 388
Hypericum scabrum 388
Hypericum subsessile 550
Hypericum wightianum 550
Hyperin 549
Hyperoside 549
Hyptis verticillata *Jacq*. 284

I

Iberis umbellata Linn. 972
Icariin 553
Ilex aquifolium L. 279
Ilex chinensis Sims 255
Ilex cornuta Lindl. 550, 1666
Ilex pubescens Hook et Arn. 1104
Ilex pubescens Hook. et Arn. var. *glaber* Chan 240
Ilexonin A 1104
Illicium brevistylum A. C. Smith 155, 162, 164
Illicium jiadifengpi B. N. Chang 155, 162, 164
Illicium majus Hook. f. et Thoms 155, 162, 164
Illicium micranthum Dunn. 155, 162, 164
Illicium verum Hook. f. 136, 159
Illigera luzonensis Merr. 1492
Illudin S 892
Imperata cylindrical Beauv. var. *major* (Nees) C. E. Hubb. 268
Imperatoria osthruthium L. 450
Imperialine 1757
Imperialine – 3 – *O* – β – D – glucopyranoside 1763
Indicine 1260
Indicine *N* – oxide 1262
Indigofera carlesii Craib. 965
Indigofera tinctora L. 1651
Indirubin 1650
Integerrimine 1263
Inula helenium L. 162
Iphigenia indica Kunth et Benth. 1791
Iris latea Pall. var. *chinensis* (Fisch.) Koidz. 175
Iris pallasii Fisch. var. *chinensis* (Fisch.) Koidz 175
Iris pseudacorus L. 175
Iris sanguinea Hornem. 507
Irisquinone 174
Irisquinone A 174
Isatidine 1266
Isatis indigotica Fort. 275, 340
Isatis tinctoria L. 1651
Isodiprene 780
Isodon eriocalyx (Dunn) Hara var. *laxiflora* C. Y. Wu et H. W. Li 284
Isodon japonica (Burman f.) Hara 934, 940
Isodonol 934
Isoelemicin 166
d – Isoephedrine 1781
Isoeugenol 153
Isolariciresinol 339
Isolona pilosa Diels 1462
Isoorientin 507
13 – Isopropylpodocarpa – 7, 13 – dien – 15 – oic acid 901
Isopsoralen 455
Isorhynchophylline 1624
Isosafrole 158
Isoselagine 1686
(–) – Isoselagine 1686
Isotetrandrine 1471
1 – Isotetrandrine 1471
Iva acerosa (Nutt.) Jackson 518
Iva nevadensis M. E. Jone 518
Ixeris chinensis (*Thunb*.) *Nakai* 505
Ixeris sonchifolia *Hance* 481, 505, 511

J

Jacodine 1278
Japaconitine B_1 1709
Japaconitine C 1709

Japaconitine C_1 1709
Jasminoidin 818
Jateorrhizine 1502
Jatropha podagrica Hook. 1814
Jatrorrhiza palmate (DC.) Miers 1503, 1521
Jatrorrhizine 1502
Jesaconitine 1714
Juglans mandshurica Maxm. 577, 613
Junipene 895
Juniperus rigida Sieb. et Zucc. 774

K

Kadsura heteroclita (Roxb.) Craib. 896
Kadsurenone 341
Kaemferitrin 582
Kaempferia galanga L. 580, 581, 588, 774
Kaempferide 581
Kaempferitrin 582
Kaempferol 579
Kaempferol dirhamnoside 582
Kainic acid 1267
α – Kainic acid 1267
Kakurol 248
Kalopanax pictus (Thunb.) Nakai 1107
Kalopanax septemlobus (Thunb.) Koidz. 1107, 1112
Kalopanaxsaponin B 1107
Kalopanaxsaponin H 1112
Kashmirine 1757
Kautschin 786
Kimpukan A 1686
Kobophenol A 104
Kukoline 1549
Kuromatsuene 895

L

Lactuca indica L. 279
Laetrile 1809
Lagenaria siceraria (Molina) Standl 972
Lagerstroemia guilinensis S. Lee et L. Lau. 964
Lagerstroemia speciosa (L.) Pers. 769
Lagistase 769
Lagotis glauca Gaertn. 540
Lagotis brachystachy Maxim. 511
Lagotis brevituba Maxim. 167
Lagotis ramalana Batalin 972
Lamium album L. 279
Lamium barbatum Sieb. et. Zucc. 1774
Lampterol 892
Lampteromyces japonicus (Kawam.) Sing. 892
Lanacordin 1172
Lanactoxin myodigin 1168
Lanicor 1172
Lanoxin 1172
Lantadene A 1117
Lantana camara L. 1117
Lantana camara var. *aculeata* 1117
Lantana montevidensis Briq. 1117
Lappaconitine 1715
Lariciresinol 344
Larix kaempferi (Lamb.) Carr. 913
Larixinic acid 406
Latua pubiflora (Gris.) Phil. 1304
Laurus nobilis L. 146, 149, 153, 164, 1492
LCR 1661
Lehmannine 1366
Lens culinaris Medic. 1332
Lens nigricans 1332
Lens odemensis 1332
Lens orientalis 1332
Leontice kiangnanensis 1370
Leontice leontopetalum 1370
Leonurine 1767
Leonurus artemisia 1767
Leonurus heterophyllus Sweet 1767
Leonurus japonicus Houtt. 275, 1767
Leonurus sibiricus L. 1767, 1281
Lepidium sativum L. 1791
Lespedeza floribunda Bunge 1578
Lespenephryl 582
Leucanthoside 507
Leucoharmine 1596
Leucojum aestivum Linn. 1820
Leucojum vernum L. 1820

Leucopaxillus gentianeus 972
Leurocristine 1661
Leurosine 1653
Levodoba 1770
Licania intrapetiolaris 972
Licium barbarum L. 268
Liensinine 1477
Ligularia japonica (Thunb.) Lee. 1276
Ligusticum brachylobum Franch 270
Ligusticum chuanxiong Hort. 261, 270, 1814
Ligusticum pteridophyllum Franch. 149, 162, 164
Ligusticum sinense Oliv. cv. Chaxiong 260
Ligusticum sinense Oliv. 583, 260
Ligusticum wallichii Franch. 261
Ligustrum delavayanum Hariot 429
Ligustrum obtusifolium Sieb. et Zucc. 511, 356
Ligustrum sinensis Lour. 583
Ligustrum vulgare L. 1403, 1405
Lilium brownii F. E. Brown var. *colchesteri* Wils 1791
Lilium lancifolium Thunb. 1200
Limonene 786
Limonium sinense (Girard) Ktze. 765
Linaria vulgaris Mill. 1440
Linarigenin 479
Linarine 1440
Lindelofia spectabilis Lehm. 1269
Lindera megaphylla Hemsl. 1492
Lindera oldhamii Heinsl. 1492
Lindera strychnifolia (Sieb. et Zucc.) Villar 774
Linderol 774
Lingustrum lucidum Ait. 481
Linoleic acid 80
9, 12 – Linoleic acid 80
γ – Linolenic acid 79
Linolic acid 80
Linum usitatissimum L. 340, 344, 352, 356, 374, 378
Lippia alba 782
Liquidambar formana Hance 765
Litchi chinensis Sonn 1672
Litchi chinensis var. Huaizhi 79
Lithospermum erythrorhizon Sieb. et Zucc. 178
Lithospermum officinale L. 178
Litsea glutinosa (Lour.) C. B. Rab. 268, 1490
Litsea mollis Hemsl. 807
Litsea turfosa 1490
Litsea wightiana Hook. f. 1490
Loganin 840
Loiseleuria procumbens 114
Lolium perenne L. 1568
Lonchocarpus utilis 756, 760
(+) – Longifolene 895
Lonicera angustifolia 841, 855
Lonicera bournei Hemsl. 255
Lonicera caerulea L. 709, 716, 718
Lonicera confusa DC. 511, 540, 279
Lonicera hypoglauca Miq. 279
Lonicera hypoglauca Miq. ssp. *nudiflora* Hsu et H. J. Wang 279
Lonicera japonica Thunb. 550, 279
Lonicera morrowii A. Gray 844
Lonicera quinquelocularis 841, 855
Lonicera similis Hemsl. 255, 279
Loturine 1593
Ludwigia octovalvis (Jacq.) Raven 481, 511
Luffa cylindrica (L.) Roem. 482, 972
Lunamycin 892
Lupanine 1368
Lupindine 1385
Lupinus angustifolius L. 1146
Lupinus luteus L. 628, 1385
Lupinus niger Hort. 1385
Luteolin 510
Lycine 1764
Lycium chinensis Mill. 482, 1765
Lycobetaine 1338
Lycododium clavatum L. 1687
Lycododium selago L. 1687
Lycopodium serratum Thunb. 1687
Lycododium varium R. Br. 1687
Lycopersicin 1740
Lycopersicon esculentum Mill. 1740
Lycopersicon esculentum var. *cerasiforme* 1740

Lycopodium cernuum L. 1313
Lycoramine 1826
Lycoris aurea Herb. 1820, 1336
Lycoris radiata Herb. 1820, 1826, 1336
Lycoris sanguinea Maxim. 1826
Lycorma delicatula White 1628
Lysidice rhodostega Hance 114
Lysimachia trientaloides Hemsl. 897
Lysionotin 518
Lysionotus paucylora Maxim. 518

M

Maackia amurensis Rupr. et Maxim. 128, 660
Maackia amurensis Rupr. et Maxim. var. *buergeri* Schneid. 628
Machilus thunbergii Sieb. et Zucc. 671
Macleaya cordata (Willd.) R. Br. 1525
Macleyine 1507
Macrotomia euchroma (Royle) Paul 178
Magnesium lithospermate B 290
Magnesium Salvianolate B 290
Magnolia biloba (Rehd. et Wils.) Cheng 333
Magnolia biondii Pamp 155, 356
Magnolia coco (Lour.) DC. 356, 383
Magnolia grandiflora L. 333, 347
Magnolia obovata Thunb. 346
Magnolia officinalis Rehd. et Wils. 346, 333
Magnolia rostrata W. W. SmithDel. 333, 346
Magnolol 346
Mahonia aquifolium Nutt. 1503
Mahonia bealei Fort. Carr. 1513
Mahonia confusa Sprague 1513
Mahonia eurybracteata 1513
Mahonia forgesii Takeda 1513
Mahonia fortunei (Lindl.) Fedde 1455, 1513, 1521
Mahonia gracilipes (Oliv.) Fedde 1503, 1513
Mahonia japonica (Thunb.) DC. 1455, 1471, 1513, 1521
Mahonia leurybracteata Takeda 1521
Mahonia repens (Lindl.) G. Don 1503, 1521
Mallotus anomalus Merr & Chun 1683
Mallotus japonicus Muell. – Arg. 466, 564
Mallotus philippinensis (Lam.) Muell. – Arg. 466
Mallotus repandus (Willd.) Muell. – Arg. 466
Maltol 406
Malus indian Summer 1809
Malva sylvestris L. 728
Malvin 728
Mandelonitrile – β – gentiobioside 1809
Mangifera indica L. 471, 1672
Mangifera persiciformis C. Y. Wu et T. L. Ming 471
Mangiferin 471
Mappia foetida Miers 1332
Matairesinol 352
Matrine 1347
Matricaria chamomilla L. 485
cis – Matrine 1347
Matrine *N* – oxide 1351
Matteuccia struthiopteris (L.) Todaro 482
Maytansine 1682
Maytenus anstroyunanensis S. J. Pei et Y. H. Li 1683
Maytenus berberoides (W. W. Sm.) S. J. Pei et Y. H. Li 1683
Maytenus buchananii R. Wilcz. 1683
Maytenus confertiflorus J. Y. Luo et X. X. Chen sp. Nov 1683
Maytenus emarginata 1683
Maytenus hookerii Loes. 1683
Maytenus ilicifolia Mart. 1683
Maytenus ovatus Loes. 1683
Maytenus serrata (Hochst. Ex. A. Rich.) R. Wilcz. 1683
Maytenus variabilis (Loes.) C. Y. Cheng 1683
Medicago sativa L. 540, 642, 655, 1281
Melaleuca leucadendron 108
Melaleuca quinquenervia S. T. Blake 769
Melastoma dodecandrum Lour. 765
Meletin 587
Melia azedarach L. var. *japonica* Mak. 671
Melia toosendan Sieb. et Zucc. 1052
Melicope borbonica 146
Melicope confusa (Merr.) Liu 1409
Melicope leptococca 1436
Melicope semecarpifolia (Merr.) T. Hartley 450,

1409
Melilotus officinalis (L.) Desr. 1146
Menispermum canadense L. 1464, 1480
Menispermum dauricum DC. 1464, 1468, 1480, 1549
Mentha arvense L. 284
Mentha spicata L. 869
Menyanthes trifoliata L. 841, 964, 865
Merendera caucasica 1791
Merendera persica L. 1791
Mesaconitine 1719
Mesona procumbens Hemsl. 255
Methoxsalen 462
8 – Methoxydictamnine 1412
p – Methoxyphenylpropene 158
8 – Methoxypsoralen 462
Methylchavicol 158
3 – Methylchrysazin 217
N – Methylcrotsparine 1564
Methyleugenol 149
2 – Methylhydroquinone 119
Methyl hygrate betaine 1281
Methyllycaconitine 1723
Methylmorphine 1532
13 – Methylmyristic acid 81
N – Methylnicotinic acid 1332
Methylquinol 119
13 – Methyltetradecanoic acid 81
Methyltheobromine 1666
Microphilis guyanensis 1406
Millettia dura Dunn 756
Mimosa hostilis Benth. 1578
Minorine 1645
Miscanthus sinensis Anders 540
Mitragyna hirsuta Havil. 1625
Mitragyna javanica Koord et Valeton 1625
Mitragyna rotundifolia Roxb. 1634
Mitrinermine 1634
α – Momorcharin 1845
Momordica charantia L. 1845
Monocrotaline 1269
8 – MOP 462
Morphia 1539
Morphina 1539
Morphine 1539
Morphine 3 – methyl ether 1532
Morphine monomethyl ether 1532
Morphium 1539
Morroniside 844
α – Morroniside 844
Morus alba L. 108, 1672
Moschus berezovskii Fleror 1232
Moschus moschiferus sibiricus Pallas 1232
Moschus sifanicus Przeuwalski 1232
Mosla chinensis Maxim. 92, 774
Mucuna birdwoodiana Tutch. 1770
Mucuna cochinchinensis (Lour.) A. Cheval. 1770
Mucuna gigantean DC. 1770
Mucuna pruriens DC. 1770
Mucuna prurita Hook. 1770
Mucuna sempervirens Hemsl. 1770
Mucuna urens 1770
Mulberroside A 108
Murraya paniculata (L.) Jack. 450, 870
Muscone 1232
Mylabris phalerata Pall. 779
Myrcene 789
β – Myrcene 789
Myrica nagi Thunb. 575
Myrica nana Cheval. 807, 870
Myrica rubra Sieb. et Zucc. 575, 577
Myricetin 575
Myricetol 575
Myricitrin 577
Myristica fragrans Houtt. 146, 149, 153, 155, 162, 164, 166, 789, 870
Myristica malabarica Lam. 665
Myristicin 162
(–) – Myrtenal 788
Mytragyna parvifolia Korth. 841

N

Naja naja atra 1838, 1839
Nandina domestica Thunb. 1507

Nangustine 1273
Narcissus angustifolius subsp. *transcarpathicus* Krics-falusy 1274, 1275
Narcissus papyraceus Ker – Gawl. 1826
Narcissus poeticus L 1275
Narcissus tazetta L. var. *chinensis* Roem. 223, 1336
Narcosine 1452
Narcotine 1452
Nardostachys chinensis Batal. 897
Nardostachys jatamanse DC. 897
Naringin 603
Nectandra megapotamica 143
Nectria erubescens (Desm.) Phill. et Plow 119
Nelumbo nucifera Gaertn. 1446, 1478
Neoandrographolide 920
Neochanin 655
Neolitsea sericea Koidz. 1490
Neprotine 1502
Neriifolin 1193
Nerine bowdenii Will. Watson 1338
Neriolin 1196
Nerium indicum Mill. 1197
Nerium oleander L. 1197
Neolitsea konishii 1490
Neurotoxins 1839
Nicotiana rustica L. 1313
Nicotiana tabacum L. 1310
Nicotine 1313
Nigella sativa L. 136
Nigerine 1578
Nitraria sibirica Pall. 1443
Nopinene 806
Norharman 1568
Norizalpinin 594
Noroxylin 486
Norpseudoephedrine 1773
Nor – Ψ – ephedrine 1773
Noscapine 1452
Nothapodytes foetida (Wight) Sleum. 1332
NSC – 132319 1262
NSC – 68075 1487

O

Ochna calodendron 665
Ochrosia balansae 1581
Ochrosia confusa 1581
Ochrosia elliptica Labill. 1581
Ochrosia vieillardii 1581
Ocimum americanum L. 782
Ocimum basilicum L. 149, 159, 284
Ocimum canum Sims 518, 782
Ocimum gratissimum L. 153, 786
Ocimum selloi Benth. 136, 159
Ocimum sanctum L. 284
Ocotea glaziovii Mez 1564
Odoracin 957
Oenothera biennis L. 79
Oenothera odorata Jacq. 79
Olea europaea L. 1403, 1405
Oleandrin 1196
Oleanoside E 1055
Olmelin 649
Omphalotus illudens 892
Omphalotus olearius 892
Omphalotus olivascens 892
Ondatra zibethica Linnaeus 1232
Ononis spinosa L. 655
Ophiopognin saponin D' 1199
Ophiopogon japonicus (L. f.) Ker – Gawl. 1120
Ophiorrhiza japonica Bl. 1594
Ophiorrhiza mungos Linn. 1391
Opian 1452
Oridonin 934
Origanum vulgare L. 284, 1798, 1806
Oroxylum indicum (L.) Vent. 486, 502
Oryza sativa L. 709
Osthole 450
Oxalis tuberosa L. 1584
Oxymatrine 1351
Oxyneuyine 1764
Oxysophocarpine 1375
Oxytropis ochrocephala Bunge 1368

P

Pachygone ovata Miers 1475, 1564
Pachyman 1856
Paclitaxel 1727
Paederia scandens (Lour.) Merr. 96, 818
Paederota lutea 810
Paeonal 249
Paeonia albiflora Pall. 772
Paeonia emodi Wall. ex Royle 765
Paeonia lactiflora Pall. 128, 772, 791
Paeonia obovata Maxim. 772, 791
Paeonia sinjiangensis K. Y. Pan 772, 791
Paeonia suffruticosa Andr. 964, 965
Paeonia veitchii Lynch 765, 772, 791
Paeoniflorin 791
Paeonol 250
Palatone 406
Palicourea fendleri Standley 1389
Pallasone A 174
Palmatine 1521
Panax ginseng C. A. Mey. 406, 978, 992, 999, 1003, 1005, 1010, 1020, 1030, 1040, 1044
Panax notoginseng (Burk) F. H. Chen 1040, 1044
Panax quinquefolium L. 1040, 1044, 1049
Panaxoside A 1010
Pancracine 1275
Pancratium maritimum 1275, 1338
Papaver album Mull. 1449
Papaver bracteatum L. 1533
Papaver orientale L. 1540
Papaver rhoeas L. 1452, 1540
Papaver somniferum L. 1449, 1452, 1507, 1533, 1540, 1554
Papaverine 1449
Paramorphine 1554
Parietin 212
Paris polyphylla Smith 1177
Passiflora edulis f. *flavicarpa* 1809
Passiflora edulis Sims 1809, 1584, 1592, 1594, 1596
Passiflora incarnata L. 1584
Patchouli alcohol 897
Patchouli camphor 897
Patchoulol 897
Patrinia scabra Bge. 340, 344
Patrinia villosa Juss. 844
Pedicularis striata Pall. 168
Peganine 1440
Peganum harmala L. 1592, 1584, 1596, 1600, 1441, 1443
Peganum multisectum Maxim. 479, 1600
Peganum nigellastrum Bunge 1584, 1443
Pelargidenon 481
Peltaphorin 466
Pennisetum setaceum Cvs. *rubrum* 709
Peonol 249
Perilla frutescens (L.) Britton 164, 523, 284
Perilla frutescens Britton var. *acuta* Kudo 284, 804
Periploca calophylla (Wight) Falc. 1203
Periploca forrestii Schltr. 1203
Periploca graeca L. 1203
Periploca sepium Bge. 1203
(-)-Perillaldehyde 804
Periplocin 1203
Peruvoside 1205
Pestalotiopsis microspora 1728
Petunia exserta 709
Peucedanum osthruthium (L.) Koch 450
Peucedanum praeruptorum Dunn. 462
Peumus boldus Molina 1491
Phalaris arundinacea L. 709
Phalhinhaea cernnum (L.) A. Franco et Vasc. 1313
Phaseolus vulgaris L. 709, 723
Phellodendron amurense Rupr. 1503, 1513, 1521
Phellodendron chinense Schneid. 1521
Phellodendron chinense var. *glabriusculum* Schneid. 1528
Phenylacrolein cinnamal 224
Phenylethylene 92
Phlomis longifolia var. *longifolia* 279
Phoenix cannariensis Chabaud. 540
Phorbol 924
Phragmites communis Trin. 540

Phyllostachys pubescens 507
Phyllanthus emblica L. 769
Phyllanthus urinaria L. 439, 766, 769
Physcion 212
Physochlaina infundibularis Kuang 1292
Physostigma venenosum Balf. 1602
Physostigmine 1602
Physostol 1602
Piceid 114
Picea abies (L.) Karst. 336
Picea glehnii Mast. 114
Picrorhiza kurooa Royle ex Benth. 847, 849
Picrorhiza scrophulariiflora Pennell 847, 849
Picroside Ⅰ 846
Picroside Ⅱ 849
Pieris japonica D. Don 912
Pimenta racemosa var. *grissea* 902
Pimpinella anisum L. 136, 159
Pimpinella thellungiana Wolff. 445
Pinellia pedatisecta Schott. 851
Pinellia ternata (Thunb.) Breit. 1777
2 – Pinen – 4 – one 807
Pinene 805
2 – Pinene 805
α – Pinene 805
β – Pinene 806
Pinoresinol 355
(+) – Pinoresinol – di – *O* – β – D – glucoside 357
Pinus aristata Engelm. 502
Pinus armandii Franch. 896, 913
Pinus bungeana Zucc. 786, 913
Pinus excelsa Wall. 502
Pinus fenzeliana Hand. – Mzt. 896
Pinus griffithii McClelland 913
Pinus koraiensis Sieb. et Zucc. 896, 913, 1521
Pinus longifolia Roxb. 896
Pinus massoniana Lamb. 340, 807
Pinus monticola Dougl. 502
Pinus sibirica (Loud.) Mayr. 896, 913
Pinus sylvestris L. 159, 777
Pinus taeda L. 913
Piper betel 146
Piper chaba Hunter 1321
Piper guianiense Schum et Thonn. 166, 1321
Piper hancei Maxim. 342
Piper kadsura (Choisy) Olwi. 342
Piper lanceaefolium H. B. K. 164
Piper longum L. 1321
Piper macropodum C. DC 1321
Piper methysticum Forst 264
Piper nigrum L. 146, 155, 166, 1321
Piper officinarum (Miq.) C. DC. 1321
Piper retrofractum Vahl 1321
Piper solmsianun 166
Piper wallichii (Miq.) Hand – Mazz. 342
1 – Piperoylpiperidine 1321
Piperine 1321
Piptanthus nepalensis (Hook.) D. Don 628, 642
Piroline 119
Pisum sativum L. 1332
Pitavia punctata Molina 1413
Pitayine 1417
Plantago asiatica L. 810
Plantago depressa var. *montata* 810
Plantago lanceolata L. 810
Plantago major L. 595
Plenolin 899
Pleuropterus ciliinervis Nakai 128
Pleurospermum rivulorum Diels 462
Pleurospermum lindleyanum (Lipsky) B. Fedtsch. 140, 166
Poacynum hendersonii Hook's Woodson 383
Podophyllotoxin 365
Podophyllum emodi Walle var. *chinense* Sprague 365
Podophyllum hexandrum Royle 365
Podophyllum peltatum 365
Pogostemon cablin (Blanco) Benth. 224, 505, 870, 897
Polychrome 434
Polydatin 114
Polygala fallax Hemsl. 1118
Polygala rëinii Fr. et Sav. 1118
Polygonatum sibiricum Deler. ex Redoute. 383
Polygonatum zanlanscianense Pamp. 1177

Polygonum barbatum L. 140
Polygonum bistorta L. 676
Polygonum ciliinerve (Nakai) Ohwi 128
Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc. 114, 128
Polygonum multiflorum Thunb. 122, 126, 197, 204, 207, 212, 217, 322
Polygonum orientale L. 511, 577
Polygonim thunbergii Sieb. et Zucc. 573
D – Polymannuronicate 1859
Poncirus trifoliata (L.) Raf. 601, 604, 786
Ponicidin 940
Poria cocos (Schw.) Wolf. 1856, 975
Populus canadensis Moench. 502
Potentilla anserina L. 677
Precatorin Ⅱ 521
Procyanidin B2 705
4 – Propenylguaiacol 153
Proplis 479, 482, 502
Prosopis nigra (Gris.) Hieron. 1594
Protopine 1506
Prunella vulgaris L. 284
Prunetin 664
Prunetol 628
Prunus amygdalus Batsch. 1809
Prunus armeniaca L. 1809
Prunus avium L. 709
Prunus cerasus L. 709, 279
Prunus daridiana (Carr.) Franch 1809
Prunus domestica L. 255
Prunus japonica Thunb 583
Prunus mume (Sieb.) Sieb. et Zucc. 1809
Prunus persica (L.) Batsch. 1809
Prunus salicina Lindl. 1809
Prunus spinosa L. 1809
Prunus tomentosa Thunb. 671
Przewalskia tangutica Maxim. 1304
d – Pseudoephedrine 1781
Pseudo – ginsenoside – F_{11} 1049
Pseudohypericin 395
Pseudolycorine 1335
Pseudonorephedrine 1773
Psoralea corylifolia L. 455, 458, 462
Psoralen 458
Psychotria colorata 1389
Psychotria forsteriana 1389
Psychotria glomerulata Don. Smith. 1389
Psychotria granadensis 1556, 1559
Psychotria klugii Standl. 1556, 1559
Pteroylglutamic acid 1672
Pueraria lobata (Willd.) Ohwi 571, 619, 637, 1146
Pueraria pseudohirsuta Tang et Wang 637
Pueraria thomsonii Benth. 637, 1146
Pueraria thunbergiana (Sieb. et Zucc.) Benth. 619, 628, 660, 642, 637
Puerarin 618
Pulsatilla chinensis (Bge.) Regel. 967
Punica granatum L. 439, 766, 769
Purapuridine 1754
Purodigin 1169
Purpurid 1169
Putterlickia pyracantha 1683
Putterlickia retrospinosa 1683
Putterlickia verrucosa Szyszyl. 1683
Pycnostelma paniculatum (Bunge) Kitagawa 250
Pyrenacantha klaineana 1391
Pyrola calliantha H. Andres 119
Pyrola chloratha Sw. 119
Pyrola japonica Klenze ex Alef. 96
Pyrola rotundifolia L. 96, 119
Pyroline 119
Pyrrosia gralla (Gies.) Ching 471
Pyrus calleryana Dcne 96
Pyrus pyrifolia (Burm. f.) Nakai 96

Q

Qinghaosu 858
Quercetin 587
Quercetin – 3 – L – rhamnoside 573
Quercimelin 573
Quercitrin 573
Quercitroside 573
Quercus engleriana Seem. 550
Quercus iberica 588

Quercus mongolica Fisch. 766
Quinidine 1417
α – Quinidine 1403
Quinine 1423
β – Quinine 1417
Quisqualis indica L. 1332

R

Rabdosia nervosa (Hemsl.) C. Y. Wu et H. W. Li 934, 940
Rabdosia rubescens (Hemsl.) Hara 934, 940
Radix adenophorae polysaccharides 1861
Randia spinosa (Thunb.) Poir. 815, 818
Ranunculus sceleratus L. 445
Ranunculus sieboldii Miq. 429
Rauwolfia canescense L. 1630
Rauwolfia cumminsii Stapf. 1630
Rauwolfia grandiflora Mart. 1630
Rauwolfia heterophylla Roem. et Schult. 1630, 1452
Rauwolfia indecora 1630
Rauwolfia macrophylla 1630
Rauwolfia micrantha Hook F. 1630
Rauwolfia perakensis King and Bamble 1630
Rauwolfia serpentina (L.) Benth. ex Kurz. 1628, 1630
Rauwolfia tetraphylla L. 1630
Rauwolfia verticillata (Lour.) Baill f. var. *rubrocarpa* H. D. Zhang 1630
Rauwolfia verticillata (Lour.) Baill. 571, 1630
Rauwolfia vomitoria Afzel. ex Spreng. 1630
Rauwolfia yunnanensis Tsiang 1630
Realgar 1832
Rebaudioside A 930
Rehmannia glutinosa Libosch. 1864
Rehmannia glutinosa var. *hueichingensis* 168
Rehmannia glutinosa (Gaertn.) Libosch. var. *purpurea* Makino 1864
Reinioside C 1118
Remijia pedunculata Flueck 1405
Remijia purdieana 1405
Reserpine 1629
Resibufogenin 1208
Resveratrol 128
Retanlilla ephedra Brongn. 1491
all – *trans* – Retinoic acid A 1225
Retin – A 1225
Retrorsine *N* – oxide
Rhabarberone 204
Rhamnus davurica Pall. 685
Rhamnella gilgitica Mansf. Et Melch. 613
Rhaponticin 126
Rhapontin 126
Rhein 196
Rheochrysidin 212
Rheum emodin 207
Rheum franzenbachii Munt. 126
Rheum hotaoense C. Y. Cheng et C. T. Kao 126
Rheum officinale Baill. 204, 207, 213, 217, 685, 766
Rheum palaestinum Feinbr. 126
Rheum palmatum L. 186, 194, 197, 204, 207, 213, 217, 685
Rheum qinlingense Y. K. Yang D. K. Zhang et J. K. Wu 19, 204, 207, 213, 217
Rheum rhaponticum L. 126
Rheum rhizastachyum Schrenk 766
Rheum sp. 126
Rheum undulatum L. 126
Rheum wittrochii Lundstr. 128
Rhinanthin 809
Rhinopetalum bucharicum (Regel) Losina – Losink 1757
Rhodiola henryi (Diels) Fu 540
Rhodiola himalensis (D. Don) S. H. Fu 540
Rhodiola sachalinensis A. Bor. 223, 766
Rhododendron dauricum L. 153
Rhododendron molle G. Don 912
Rhododendron mucronatum G. Don 575
Rhododendron przewalskii Maxim. 912
Rhodophiafa bifda Herb. 1275
Rhodotoxin 912
Rhynchophylline 1634
Rhyncophylline 1634
Ribes nigrum L. 716, 718, 723, 726

Ricin 1846
Ricinus communis L. 1846
Rindera echinata 1250
Robinia flaxa Lour. 742
Robinia pseudoacacia L. 479, 571
Robinin 571
Rosa davidii Crep. 519
Rosa multiflora Thunb. 356
Rosmarinic acid 284
Rosmarinus officinalis L. 284, 807
Rotenone 760
Rotundine 1528
Rougoxin 1172
Rubescensin 934
Rubesecensine A 934
Rubesecensine B 939
Rumex acetosa L. 507
Rubus alceaefolius Poir. 550, 769
Rubus coriifolius 769
Rubus occidentalis Lévl. 718
Rubus suavissimus S. Lee 942
Rumex dentatus L. 213
Rumex gmelini Turcz. 268
Rumex patientia L. 204, 207, 213, 217, 766
Ruta chalepensis L. 1409
Ruta graveolens L. 448, 458, 462, 564, 1409, 1413
Rutaecarpine 1606
Rutin 563
Rutoside 563

S

Sabadilla officinarum Brandt 1760
Sabia schaumanniana Diels 1281
Sabina chinensis (L.) Antoine 482
Safflor Yellow A 729
Safflor Yellow B 734
Safrole 154
Sageretica theezans Brongn. 276
Saikosaponin a 1126
Saikosaponin b_1 1130
Saikosaponin b_2 1134
Saikosaponin c 1136
Saikosaponin d 1142
Salacia reticulata 471
Salix matsudana Koidz 255
Salsola ruthenica Iljin 1765
Salvia bowleyana Dunn. 284, 298
Salvia deserta Schang 284
Salvia honania L. H. Bailey 184
Salvia miltiorrhiza Bge. 75, 170, 184, 284, 291, 298
Salvia officinalis L. 255, 284
Salvia przewalskii Maxim. 170, 184, 284
Salvia sonchifolia C. Y. Wu 284
Salvia yunnanensis C. H. Wright 284
Salvianolic acid A 298
Sambucus canadensis L. 709
Sambucus nigra L. 718
Sambucus racemosa L. 844
Sanchinoside C_1 1010
Sanchinoside E_1 978
Sanguinaria canadensis L. 1525
Sanguinarine 1524
Sanguisorba minor 766, 769
Sapindus mukorossi Gaertn. 482
Sapium sebiferum (L.) Roxb. 769
Saposhnikocia divaricata (Turcz.) Schischk. 458, 462
Sarcomelicope megistophylla Hartley 1409
Sargentodoxa cuneata (Oliv.) Rehd. et Wils. 777, 789, 870
Saruma henryi Oliv. 1799
Saururus chinensis (Lour.) Bail 769
Saussurea medusa Maxin. 1791
Saussurea deltoidea (DC.) C. B. Clarke 511
Saxifraga stolonifera (L.) Meerb. 96
Schisandrin 322
Schisandrol B 308
Schisandrin B 317
Schizandra chinensis Baill. 309, 318, 322
Schizandrine 322
Schizandrol A 322
Schoenocaulon officinale A. Gray 108, 1760

Scoparone 444
Scopine tropate 1306
Scopolamine 1306
l – Scopolamine 1306
Scopolia japonica Maxim. 1307
Scopolia sinensis Hemsl. 1292
Scrophularia buergeriana Miq. 831, 839
Scrophularia canina L. 839
Scrophularia frutescens L. 831
Scrophularia ilwensis 831
Scrophularia ningpoensis Hemsl. 831, 839
Scrophularia scorodonia 831
Scutellaria amoena C. H. Wright 486, 502, 542
Scutellaria baicalensis Georgi 486, 493, 523, 542, 547
Scutellaria barbata D. Don 482, 487, 493, 505, 511, 542
Scutellaria galericulata L. 595
Scutellaria lateriflora L. 523
Scutellaria rehderiana Diels 487, 493, 542
Scutellaria viscidula Bge. 487, 502, 542, 547
Scutellarin 523
Secoisolariciresinol 374
Secoisolariciresinol Diglucoside 377
Securidaca inappendiculata Hassk. 264, 270
Securidaca longipedunculata Fres. 1359
Securinega durissima 1359
Securinega flueggeoides Muell. – Arg. 1359
Securinega japonica Miq. 1359
Securinega ramiflora Muell. – Arg. 1359
Securinega suffruticosa (Pall.) Rehd. 1359
Securinega suffruticosa Rehd. var. *amamiensis* Furusawa 1359
Securinine 1358
Sedum aizoon L. 96
Sedum sarmentosum Bunge 511, 540, 276
Selagine 1686
Selaginella doederleinii Hieron. 482
(–) – Selagine 1686
Selaginella tamariscina (Beauv.) Spring 96, 482, 255, 270, 276
Selenarctos thibetanus G. Cuvier 1210, 1213
κ – Selenocarrageenan 1862
Senecio aegyptius var. *discoideus* 1276
Senecio aquaticus 1276, 1278
Senecio brasiliensis (Sprengel) Less. 1263
Senecio bupleuroides DC. 1266
Senecio cannahifolius Less. 96
Senecio chrysanthemoides DC. 1278
Senecio cineraria 1277
Senecio *desfontainei* 1277
Senecio faberi Hemsl. 1263
Senecio integerrimus Nutt. 1263
Senecio isatideus DC. 1266
Senecio jacobaea L. 1278
Senecio kleinia 1264
Senecio lorenthii 1278
Senecio paucicalyculatus 1266
Senecio vulgaris L. 1277, 1279
Senecionine 1276
Seneciphylline 1278
Sennoside A 186
Sennoside B 186
Sennoside C 194
Seriphidium santolinum (Schrenk) Poljak. 482, 511
Shikonin 178
Shuteria pampaninianna Hand. – Mazz. 606
Sibiraea angustata (Rehd.) Hand. – Mazz. 270
Sida cordifolia L. 1777, 1782, 1441, 1443
Silybum marianum Gaertn. 1774
Sinodielsia yunnanensis Wolff. 149, 261
Sinomenine 1548
Sinomenium acutum (Thunb.) Rehd. et Wils. 1799, 1549
Sinopodophyllu emodi Wall. 365
Sipeimine 1757
Sipeimine – 3 – *O* – β – D – glucopyranoside 1763
Siphonostegia chinensis Benth. 485, 268
Siraitia grosvenori (Swingle) C. Jeffery ex Lu et Z. Y. Zhang 583
Smilax nigrescens Wang et Tang 96
Smilax perfoliate Lour. 128
Solancarpidine 1752
Solanidine 1750

Solanidine – S 1752
Solanine 1752
α – Solanine 1752
Solanum acaulia 1748
Solanum aviculare Forst. 1754
Solanum indicum L. 1177
Solanum jasminoides Paxt. 1754
Solanum lyratum Thunb. 255
Solanum mammosum L. 1740
Solanum melongena L. 1332
Solanum melongena var. *marunasu* 720
Solanum nigrum L. 1752
Solanum tuberosum L. 720, 1748, 1752
Solanum umbelliferum Mill. 1754
Solasodine 1754
Solatubine 1750
Solidago virgaaurea L. var. *leiocarpa* (Benth.) A. Gray 573
Sonchus arvensis L. 429, 479, 583
Sophocarpine 1371
Sophora alopecuroides L. 1313, 1342, 1344, 1347, 1352, 1367, 1371, 1375, 1377, 1383
Sophora angustifolia Sieb. et Zucc. 742
Sophora chrysophylla Seem. 1347
Sophora dunnii Prain 1347
Sophora flavescens Ait. 742, 1342, 1347, 1352, 1367, 1368, 1371, 1375, 1378, 1383
Sophora japonica L. 564, 580, 581, 588, 628, 665, 667, 1377
Sophora moorcrofitiana Benth. 1352
Sophora pachycarpa C. A. Mey. 1371
Sophora subprostrala Chun et T. Chen 628, 642, 1347, 1352
Sophora tetraptera F. Mill. 1347
Sophora tonkinensis Gapnep 1352, 1367
Sophora viciifolia Hance 1344, 1347, 1352, 1368, 1371, 1375, 1383
Sophoramine 1382
Sophoretin 587
Sophoricoside 667
Sophoridine 1377
Sophorine 1344
Sorbaria sorbifolia (L.) A. Br. 96, 542
Sorbus tianschanica Rupr. 1809
Soyasaponin Ⅰ 1146
Sparganium stoloniferum Buch. – Ham. 655
Sparrium junceum L. 1344
Sparteine 1385
L – Sparteine 1385
Spartium scoparius 1385
Spatholobus suberectus Dunn. 655, 665
Spinacia oleracea L. 1672
Spinosin 530
Squalidine 1263
Stachydrine 1281
Stachyose 1863
Stachys geobombycis C. Y. Wu var. *geobombycis* 487, 493, 542
Stachys tuberifera 1281
Stellera chamaejasme L. 441, 304, 352
Stephania brachyandra Diesl. 1492
Stephania cepharantha Hayata 1449, 1455, 1459, 1471, 1475, 1480, 1513, 1533, 1540
Stephania dicentrinifera H. S. Lo et H. Yang 1492
Stephania ebracteata S. Y. Zhao et Lo 1492
Stephania epigaea 1462
Stephania japonica (Thunb.) Miers 1475
Stephania lour 1459
Stephania sasakii Hayata 1459
Stephania sinica Diels 1493, 1528
Stephania tetrandra S. Moore 1799, 1480
Stephania viridiflavens H. S. Lo et M. Yang 1503, 1521, 1528
Sternbergia sicula 1820
Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni 931, 942
Stevioside 942
Steviosin 942
Stillingia factor S_6 957
Stizolobium cochinchinensis (Lour.) Tang et Wang 1770
Strophanthus kombe Oliv. 1203
Strychnine 1639
Strychnine *N* – oxide 1641
Strychnos icaja Baill. 1619, 1639

Strychnos ignatii Berg. 1619
Strychnos ligustrina Bl. 1622, 1639
Strychnos nux - vomica L. 841, 1619, 1622, 1639, 1642
Strychnos wallichiana Steud. ex DC. 1622, 1639, 1642
Styptysat 1786
Styrene 92
Styrene 7, 8 - epoxide 94
Styrene oxide 94
Styrol 92
Styrol oxide 94
Styrolene 92
Sumatra camphor 774
Sweroside 855
Swertia angustifolia Buch. - Ham. ex D. Don. 851
Swertia bimaculate Hook. f. et Thoms. ex C. B. Clarke 856
Swertia elongata S. W. Liou et T. N. He 471, 851
Swertia erythrosticta Maxim. 507, 823
Swertia franchetiana H. Smith. 471, 507, 851, 856
Swertia japonica (Maxim.) Makino 507, 851, 856
Swertia mileensis T. N. Ho et W. L. Shih 507, 851, 855
Swertia patens Burk. 851
Swertia pseudochinensis Hara 851
Swertia pubescens Franch. 507, 823
Swertia punctata 472
Swertia punicea Hemsl. 851
Swertiajaponin 507
Swertiamarin 850
Sylvic acid 901
Symphytum caucasicum Bieb. 1250
Symphytum officinale L. 284
Symplocarpus renifolius Schott 255
Symplocos racemosa Roxb. 1594
Synastnin 1385
Syntometrine 1614
Syringa oblata Lindl. 268
Syringa reticulata (Blume) Hara 168
Syringaresinol 382
Syringic acid 275
Syzygium aromaticum (L.) Merr. et Perry 146, 153, 870
Syzygium cumini (L.) Skeels 1672

T

Tabebuia impetiginosa Martius ex DC 136
Tabernaemontana rigida Miers 1645
Tagetes erecta L. 276
Tangeretin 532
Tanshinone II_A 183
Taraxacum officinale Weber ex Wiggers 279
Taraxacum sinicum Kitag. 255, 270, 279
Taurine 85
Taurocholic acid 1210
Taxasin 659
Taxifolin 613
Taxol 1727
Taxus baccata L. 340, 1727
Taxus baccata var. *elegant* 1727
Taxus brevifolia Nutt. 1727
Taxus chinensis (Pilger) Rehd. 1727
Taxus chinensis (Pilger) Rehd. var. *mairei* (Lemee et Lévl.) Cheng et L.K.Fu 336, 1727
Taxus cuspidate Sieb. et Zucc. 1727
Taxus mairei (Lemee et Lévl.) S. Y. Hu 1728
Taxus media var. *hatfieldii* 1728
Taxus media var. *hicksii* 1728
Taxus sumatrana 1728
Taxus wallichiana Zucc. 1728
Taxus yunnanensis Cheng et L. K. Fu. 340, 374, 1728
Teclea trichocarpa Enge. 1409
Telepathine 1596
Tephrosia canadida DC. 756
Tephrosia noctiflora Boj. 1774
Tephrosia vogelii Hook. F 756
Terminalia arjuna (Roxb.) Bedd. 769
Terminalia chebula Retz 769
delta - 8 - Tetrahydrocannabinol 422
delta - 9 - Tetrahydrocannabinol 416
Tetrahydropalmatine 1528

2, 3, 5, 4′ – Tetrahydroxystilbene – 2 – *O* – β – D – glucopyranoside 122
Tetramethylpyrazine 1814
Tetrandrine 1480
Teucrium leucocladum Boiss. 897
Teucrium quadrifarium Buch – Ham. 479
Thaliblastine 1487
Thalicarpine 1487
Thalictrum alpinum 1485
Thalictrum atriplex Finet et Gagnep 255
Thalictrum dasycarpum Fisch. et. Lall. 1485, 1488
Thalictrum dioicum L. 1488
Thalictrum faberi Ulbr. 1485
Thalictrum foetidum L. 1471
Thalictrum foliolosum DC. 1503
Thalictrum longistylum DC. 1503
Thalictrum lucidum L. 1485, 1503
Thalictrum minus L. Race B 1485
Thalictrum podocarpum Humb 1503
Thalictrum polygamum 1488
Thalictrum revolutum DC. 1485, 1488, 1503
Thalictrum rugosum Ait. 1485
Thalidasine 1485
$\Delta^{1(6)}$ – THC 422
Δ^{1} – THC 416
Δ^{6} – THC 416, 422
Δ^{9} – THC 416
Thea sinensis L. 1678
Thebaine 1554
Thein 1666
Theobroma cacao L. 705, 1675
Theobromine 1675
Theocin 1678
Theophylline 1678
Thermopsis alpina Ledeb. 1344
Thermopsis alternifolia Regel et Schmath. 1344
Thermopsis chinensis Benth. 1344
Thermopsis lanceolata R. Br. 1344, 1368, 1385
Thermopsis lupinvides (L.) Linkd 1344
Thesium chinense Turcz. 505, 580, 581
Thespesia populnea Soland. 227
Thevetia neriifolia Juss. 1193, 1206
Thevetia peruviana K. Schum 1193, 1206
Thlictrum foliolosum DC. 1521
Thottea hainanenssi D. Hou 1799
Thujin 573
Thujopsis dolabrata var. *hondai* 352
Thymus monogolicus Ronn. 153
Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var. *pectinatus* 774
Thymus serpyllum L. 482
Thymus squinquecostatus Celak. 789
Thymus vulgaris L. 613, 284
Ticorea longiflora 1409
Tiliacora funifera Engl. ex Diels 1471
Tiliacora warneckei 1471
Tinospora capillipes Gagn. 1521
Tinospora cordifolia Miers 1503
TJN – 101 308
Tococamine 1385
Tocosine 1773
Tocoyena bullata Schumann 815
Toluhydroquinone 119
Toluquinol 119
Tomatin 1740
Tomatine 1740
α – Tomatine 1740
Toona sinensis (A. Juss.) Roem. 1052
Toosendanin 1052
Torreya nucifera Sieb. et Zucc. 301
Tracheloside 385
Trachelospelmum jasminoides (Lindl.) Lem. 385
Trachelospelmum jasminoides (Lindl.) Lem. var. *heterophyllum* Tsiang 385
Tremella fuciformis Berk 1867
Tremella polysaccharide 1866
Trametes dickinsii Berk. 975
Tretinoin 1225
Trewia nudiflora L. 1683
Tribulus terrestris L. 1177, 1594, 1596, 1600
Trichosanthes bracteata Voigt. 972
Trichosanthes japonica Regel. 972
*Trichosanthes kirilowi*i Maxim. var. *japonicum* Kitam. 972
Trichosanthes multiloba Miq. 972

Tricin 539
Triclisia subcordata Oliv. 1480
Tricyrtis formosana Baker 709
Trifolium pratense L. 628, 642, 649, 665, 655, 1672
Trifolium repens L. 1146
Trifolium subteraneum L. 649
Trigonella foenum – graecum L. 507, 540, 1332
Trigonelline 1332
Trilobine 1474
4, 7, 7 – Trimethyl – 3 – norcarene 780
Tripterygium hypoglaucum (Lévl.) Hutch. 948
Tripterygium wilfordii Hook. f. 383, 948, 953
Triptolide 948
Triptonide 953
Triticum aestivum L. 279
Triticum dicoccum Schrank 540
Trochol 963
Tropine tropate 1292
dl – Tropyl tropate 1292
Tulipa edulis Bak. 1791
Turmeric yellow 232
Tyramine 1773
Tyrosamine 1773

U

Ulexine 1344
Ulva pertusa Kjellm. 224
Umbellatine 1513
Umbelliferone 448
Uncaria hirsuta Havil. 1634
Uncaria macrophylla Wall. 1634
Uncaria rhynchophylla (Miq.) Jacks. 1625, 1634
Uncaria sessilifructus Roxb. 1634
Uncaria sinensis (Oliv.) Havil. 255, 1625, 1634
Uncaria tomentosa 1634
Uncaria yunnanensis Hsia. C. C. 1628
Ungeremine 1338
Ungernia minor 1338
Ungernia spiralis 1820, 1338
Unidigin 1169
Uragoga granatensis Baill. 1556, 1559
Uragoga ipecacuanha Baill. 1556, 1559
Ursin 96
Ursodeoxycholic acid 1213
Ursus arctos Linnaeus 1213
Uteramine 1773
Uvasol 96

V

Vaccinium angustifolium 128
Vaccinium arboretum 129
Vaccinium ashei 129
Vaccinium corymbosum 129
Vaccinium elliottii 129
Vaccinium macrocarpon 129
Vaccinium myrtillus L. 129, 720, 723
Vaccinium stamineum 129
Vaccinium vitisidaea L. 96, 671, 677
Vaccinium vitis – ideae var. *minor* 129
Vaccinium vitis – ideae var. *vitis – ideae* 129
Vakerin 466
Valeriana alternifolia Bunge 149, 164
Valeriana laxiflora 270
10 – *O* – Vanillolycatalpol 849
Vanoxin 1172
Vasicine 1440
Vasicinone 1442
Vatica rassak 129
VB – 17 1809
VCR 1661
Veltol 406
Veratrine 1759
Veratrum album L. 1760
Veratrum macckii Reg. 129
Veratrum nigrum L. 1791
Veratrum oblongum Loes. f. 1760
Verbascum lychnitis L. 479, 1217
Verbascum thapsus L. 810
Verbascum undulatum Lam. 839
Verbascum wiedemannianum Fisch. & Mey. 168
Verbena hybrida L. 720
Verbena triphylla 807

(-)-Verbenone 807
Veronica arvensis L. 810
Veronica hederifolia 810
Veronica pectinata var. *glandulosa* 810
Veronicastrum axillare (Sieb. et Zucc.) Yamazaki 96, 810
Versulin 481
Vicia faba L. 1770
Vicia faba var *minor* 1770
Vinblastine 1656
Vinca erecta Rgl. et Schmach 1645
Vinca minor L. 1630, 1645
Vinca pusilla Murr. 1649
Vinca rosea L. 1649, 1653, 1656, 16617
Vincamine 1645
Vincapront 1645
Vincristine 1661
Vindoline 1648
Vinleurosine 1653
Vinyl benzene oxide 94
Violaquercitrin 563
Viscum liquidambaricolum Hayata. 502
Vitamin A acid 1225
Vitamin Bc 1672
Vitamin L 1672
Vitamin M 1672
Vitex agnus-castus L. 810
Vitis amurensis Rupr. 705
Vitis davidii Foex 129
Vitis vinifera L. 114, 129, 705
VLB 1656

W

Wendlandia bicuspidata Wight et Arn 815
Wikstroemia chamaedaphne Meissn. 957
Wisteria sinensis Sweet 1344
Withania somnifera Dunal 429
Wogonin 541
Wogonoside 547
Wuweizi alcohol A 322
Wuweizi alcohol B 308
Wuweizichun B 308
Wuweizisu B 317

X

Xanthoceras sorbifolia Bunge 606, 685
Xanthohumol 742
Xanthotoxin 462

Y

Yageine 1596
Yibeissine A 1761
Yohimbine 1627
Yuanhuacin 957
Yuanhuacin A 957
Yucca schidigera 129

Z

Zanthoxylum ailanthoides Sieb. et Zucc. 1408
Zanthoxylum arborescens Rose 1578, 1408
Zanthoxylum arnottianum Maxim. 1408
Zanthoxylum decaryi H. Perr. 1408
Zanthoxylum dimorphophyllum Hemsl. var. *spinifolium* Rehd. Etwils. 158, 1408
Zanthoxylum dissitum Hemsl. 1408
Zanthoxylum integrifolium (Merr.) Merr. 1606
Zanthoxylum nitidum (Roxb.) DC. 1408
Zanthoxylum piperitum DC. 783, 1413
Zanthoxylum planispinum Sieb. et Zucc. 1408, 1413
Zanthoxylum schinifolium Sieb. & Zucc. 1408
Zanthoxylum tsihanimposa H. Perr. 1413
Zea mays L. 709
Zephyranthes flava 1338
Zingiber officinale Rosc. 244, 775, 782, 789
Ziziphus jujuba Mill. 1507, 1513
Ziziphus jujuba Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu 530, 685

附录　ADME/Tox./Act. 研究中的常用术语

符号	单位	意义
α	h^{-1}, min^{-1}	在二室模型描述药物在体内分布的表观一级混合速率常数
β	h^{-1}, min^{-1}	在二室模型描述药物消除的表观一级混合速率常数
ϵ		给药间隔与半衰期之比
λ	h^{-1}, min^{-1}	药物的消除速率常数
τ	h, min	给药间隔
τ_1	h, min	肾衰竭时的给药间隔
π		最快的混合速率常数
A	g, mg	t 时间体内药量
A_{ab}	g, mg	留待吸收的总药量
A_c	mg, μg	尿中原形药物排泄量；假想的效应室中药物量
A_e	g, mg	经 t 时间原形药物排泄的总累积量
A_{el}	mg, μg	尿中药物排泄量
$A_{e(\infty)}$	g, mg	原形药物排尽的总累积量
$A_{(m)}$	g, mg	t 时间体内代谢物量
A_m	g, mg	经 t 时间形成的代谢物总量
A_p	g, mg	血浆药物总量
ARE	mg, μg	单次给药后尿中待排泄药物量
A_{ss}	g, mg	稳态时体内药物总量
A_T	g, mg	体内药物总量
AUC	$mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot min^{-1}$	血药浓度对时间曲线下的总面积
$(AUC)_{ev}$	$mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot min^{-1}$	非静脉给药后血药浓度对时间曲线下的总面积
$(AUC)_{iv}$	$mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot min^{-1}$	静脉给药后血药浓度对时间曲线下的总面积
$(AUC)_{po}$	$mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot min^{-1}$	口服给药后血药浓度对时间曲线下的总面积
$(AUC)_o$	$mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot min^{-1}$	口服给药后血药浓度对时间曲线下的总面积
$AUC_{0\to t}$	$mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot min^{-1}$	血药浓度对时间曲线下，从时间 0→t 时的面积
$AUMC$	$mg\cdot L^{-1}\cdot h^{-2}$, $\mu g\cdot mL^{-1}\cdot min^{-2}$	一阶距－时间曲线下面积
B	h	二室模型药物的表观一级混合消除速率常数
BDA	无单位	相对生物相的生物利用度
C	$mg\cdot L^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}$	在 t 时的血药浓度
C_0	$mg\cdot L^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}$	给药即刻（零时）的血药浓度
C^1	$mg\cdot L^{-1}$, $\mu g\cdot mL^{-1}$	归一化浓度，单次静脉注射后血药浓度与 C_0 之比值

C^1	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	二室模型中央室中原形药物浓度
C^2	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	二室模型周边室中原形药物浓度
C_1	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	中央室药物浓度
C_2	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	周边室药物浓度
C_{av}	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	稳态时的平均血药浓度
C_B	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	结合型血药浓度
C_B	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	t 时间血药浓度
CBF	$mL \cdot min^{-1}$	脑血流量
C_{cr}	$mg \cdot L^{-1}$	血浆肌酐浓度
C_F	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	游离型血药浓度
CL	$mL \cdot min^{-1}$	药物的总体清除率
CL_{cr}	$mL \cdot min^{-1}$	肌酐清除率
$CL_{cr \cdot tf}$	$mL \cdot min^{-1}$	肾衰时肌酐清除率
CLH	$mL \cdot min^{-1}$	药物的肝清除率
CL_{int}	$mL \cdot min^{-1}$	药物的内在性肝清除率
$CL_{(m)}$	$mL \cdot min^{-1}$	代谢物 m 的总血浆清除率
CL_m	$mL \cdot min^{-1}$	生成代谢物 m 的药物血浆清除率
CL_R	$mL \cdot min^{-1}$	药物的肾清除率
$C_{(m)}$	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	t 时间代谢物 m 的血浓度
C_{max}	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	一次给药后的最大血药浓度
C_{min}	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	一次给药后的最小血药浓度
C_n	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	在第 n 次给药间隔期间任何时间 t 时的血药浓度
C_n	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	在第 n 个给药间隔期间的“平均”血药浓度
C_p	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	血浆原形药物浓度
C_{ss}	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	在零级过程滴注（即恒速静脉滴注）后达稳态时的血药浓度
C_{SS}	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	间歇给药平均稳态血药浓度
$(C_1)_{max}$	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	反复用药后第 1 次用药中最大血药浓度
$(C_1)_{min}$	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	反复用药在第 1 次用药后最小血药浓度
C_1	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	反复用药在第 1 次用药后的“平均”血药浓度
C_∞	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	反复用药达稳制时每一给药间隔期间内任一时间 t 时的血药浓度
$(C_\infty)_{max}$	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	稳态时每一给药间隔期间的最大血药浓度
$(C_\infty)_{min}$	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	稳态时每一给药间隔期间的最小血药浓度
C_t	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	给药后 t 时刻血药浓度，血浆总药物浓度，C_B 与 C_F 之和
C_u	$mg \cdot L^{-1}$, $\mu g \cdot mL^{-1}$	血浆中非结合型血药浓度
D	mg, μg	药物，剂量，药物在皮肤内的扩散系数
D_{50}	mg, μg	产生 50% 全效强度的药量
dX_a/dt		吸收速率
dX_e/dt		药物从体内消除速率

E	%	效应，效应室
E_{max}	%	最大效应。当剂量增加至足够大，测量的效应不再增强的点
F	%	生物利用度
F_B	无单位	结合型药物分数
FCL_R	$mL \cdot min^{-1}$，$L \cdot h^{-1}$	部分肾清除率
f_e	无单位	尿中排出的原形药物占给药剂量的分数
F_{rel}	无单位	相对生物利用度
f_p	无单位	血浆中未结合药物的分数
f_s	无单位	唾液中未结合药物的分数
f_u	无单位	游离药物的分数
ia		动脉内的
ic		细胞内的
im		肌肉内的
ip		腹膜内的
iv		静脉内的
k	h^{-1}，min^{-1}	在一室模型的表观一级消除速率常数
k		平衡常数
K_o	$mg \cdot h^{-1}$，$\mu g \cdot min^{-1}$	零级输入或滴注速率常数
k_{10}	h^{-1}，min^{-1}	从中央室消除的表观一级速率常数
k_{12}	h^{-1}，min^{-1}	从中央室向周边室 2 移除的速率常数
k_{21}	h^{-1}，min^{-1}	从周边室 2 向中央室移除的速率常数
k_{13}	h^{-1}，min^{-1}	从中央室向周边室 3 移除的速率常数
k_{31}	h^{-1}，min^{-1}	从周边室 3 向中央室移除的速率常数
k_{14}	h^{-1}，min^{-1}	从中央室向周边室 4 移除的速率常数
k_{41}	h^{-1}，min^{-1}	从周边室 4 向中央室移除的速率常数
k_a	h^{-1}，min^{-1}	表观一级吸收速率常数
K_a	h^{-1}，min^{-1}	结合常数
K_A	$L \cdot mol^{-1}$	药物与蛋白质的结合常数
K_d	h^{-1}，min^{-1}	解离常数
K_e	h^{-1}，min^{-1}	消除速率常数
K_{eo}	h^{-1}，min^{-1}	效应室的消除速率常数
K_i	h^{-1}，min^{-1}	在肾衰竭时的处置速率常数
K_{ij}	h^{-1}，min^{-1}	房室间转运的表观一级速率常数，其中 i = 1，2，…；j = 1，2，…，$i \neq j$
k（m）	h^{-1}，min^{-1}	代谢物 m 的一次消除速率常数
K_m		在一室模型代谢转化的表观一级速率常数
K_m	药量/时间	Michaelis 常数
K_p	%	药物在组织与血液之间的平衡分布比或分配系数
K_R	h^{-1}，min^{-1}	一级肾排泄速率系数

M_u		到 t 时尿中排泄的代谢物量
$M_{u0\to\infty}$		最终尿中排出的代谢物总量
MAT	h，min	平均吸收时间
MDT	h，min	平均溶出时间
MRT	h，min	平均滞留时间
n		多次用药所给剂量的次数
NR		肾外排泄
po		灌胃给药，口服给药
PPK		群体药代动力学
pr		直肠给药
Q	容积/时间	总体清除率
Q_0	容积/时间	肾清除率
Q_c	容积/时间	肌酐清除率
Q_H	$L\cdot min^{-1}$	肝血流量
Q_R	$L\cdot min^{-1}$	肾血流量
R_0		静脉灌注速率常数
RTBF	$mL\cdot min^{-1}\cdot g^{-1}$	肾组织血流量
sc		皮下给药
sl		舌下给药
t_d	h，min	作用持续时间
t_{Emin}	h，min	最早呈效时间。药物剂量足够大时，测定的最短呈效时间
t_{lag}	h，min	滞后时间
TED_{50}	h，min	半效量时间。半数效量 ED_{50} 下出现效应的平均显效时间
t_p	h，min	一次给药后最大血药浓度出现的时间
t'_p	h，min	反复用药达稳态时，在每一给药间隔期间最大血药浓度出现的时间
$t_{1/2}$，$t_{0.5}$	h，min	半衰期
$t_{1/2a}$	h，min	吸收半衰期
$t_{1/2\alpha}$	h，min	在二室模型分布相的半衰期
$t_{1/2\beta}$	h，min	在二室模型消除相的半衰期
$t_{1/2z}$	h，min	末端相半衰期
U	%	非结合型药物
V	L，mL，$L\cdot kg^{-1}$	在一室模型药物的表观分布容积
V^1	L，mL，$L\cdot kg^{-1}$	二室模型中央室容积
V^2	L，mL，$L\cdot kg^{-1}$	二室模型周边室容积
V_c	L，mL，$L\cdot kg^{-1}$	中央室的表观分布容积
V_d	L，mL，$L\cdot kg^{-1}$	在多室模型药物的表观分布容积，系指体内药量和后分布相血药浓度之间的一个比例常数
$V_{d(ss)}$	L，mL	稳态时表观分布容积
V_m		用 Michaelis – Menten 动力学所描述过程的理论上的最大速率

V_p	L	血浆容积
X	mg，g	在 t 时体内的药量
X_a	mg，g	吸收部位药量
X_A	mg，g	在 t 时吸收到体循环中的药量
$(X_a)_\infty$	mg，g	在 $t=\infty$ 时，吸收到体循环中的药量
$(X_a)_t$	mg，g	经 t 时间被吸收进入体循环中的药量
X_c	mg，g	在 t 时中央室的药量
X_e	mg，g	经时间 t 通过各种途径消除的药物累积量
X_n	mg，g	反复用药在第 n 个给药间隔期间任何时间 t 时的体内药量
X_0	mg，g	初始剂量或负荷剂量
X_{ss}	mg，g	连续静脉滴注达稳态时体内的药量
X_t	mg，g	在周边室的药量
$(X_t)_\infty$	mg，g	稳态时每一给药间隔期间任何时间，在周边室的药量
X_{ur}	mg，g	经尿中排泄的原形药物的总累积量
$(X_{ur})_\infty$	mg，g	最终尿中排泄原形药物的累积药量
X_∞	mg，g	稳态时每一给药间隔期间任何时间的体内药量

[General Information]
书名=中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效　　下册
作者=杨秀伟编著
页数=1937
SS号=11716715
出版日期=
地址=http://hn4.5read.com/300-53/diskSEJ/SEJ55/13/
JPG地址=http://image2.5read.com/image/ss2jpg.dll?did=n4&pid=62666363606866662979CA69E86787D628678
7D6868626466662666064666626977 6B7869766868776C756
97865766477646966636A76786564666866B75666B62ADA7
9A626231333138343435333&jid=/

封面
书名
版权
前言
目录
正文

历代中医书籍大全分享

你好，我是逢原，你现在看到的这本资料是我从网上收集整理的。

本人自学中医多年，耗时多年搜集珍藏了众多的中医资料，包括了目前已经出版的大多数中医书籍，以及丰富的视频教程，而这些中医资料，是博览群书，勤求古训之必备。

如果有你也喜欢中医，需要一些学习中医的资料；或者是学习中医的路上碰到了什么问题需要交流；或者碰到一些疾病的困扰，需要求助，可以通过以下方式联系我：

一、发邮件：fyzy999@qq.com
二、加我 **QQ/微信：2049346637**
三、关注微信公众平台——**逢原中医**，经常有中医文章更新。
四、关注我的**空间**：**http://user.qzone.qq.com/2049346637**

不管哪种方式，看到你的信息我会第一时间回复，尽全力帮您！

加微信可以扫描以下二维码加我！

私人微信号：2049346637

公众平台：逢原中医