

cerebellar granule neurons against injury - induced cell death[J]. J Biol Chem, 2007, 282(33):23788 - 23798

- 11 Zhang W, Chen Y, Yang Q, *et al.* Mitofusin - 2 protects against cold stress - induced cell injury in HEK293 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 397(2):270 - 276
- 12 Arnaud A, Seamus J. Martin. Bcl - 2 family proteins and mitochondrial ssion/fusion dynamics[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(10):1599 - 1606
- 13 Karbowski M, Norris KL, Cleland MM, *et al.* Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis[J]. Nature, 2006, 443(7112):658 - 662
- 14 Delivani P, Adrain C, Taylor RC, *et al.* Role for CED - 9 and Egl - 1 as regulators of mitochondrial ssion and fusion dynamics[J]. Mol Cell, 2006, 21(6):761 - 773
- 15 Brooks C, Wei Q, Feng L, *et al.* Bak regulates mitochondrial morphology and pathology during apoptosis by interacting with mitofusins [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(28):11649 - 11654
- 16 Guo X, Chen KH, Guo Y, *et al.* Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway[J]. Circ Res, 2007, 101(11):1113 - 1122

- 17 Shen T, Zheng M, Cao C, *et al.* Mitofusin - 2 is a major determinant of oxidative stress - mediated heart muscle cell apoptosis[J]. J Biol Chem, 2007, 282(32):23354 - 23361
- 18 Merkwirth C, Langer T. Mitofusin 2 builds a bridge between ER and mitochondria[J]. Cell, 2008, 135(7):1165 - 1167
- 19 de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin - 2 regulates mitochondrial and endoplasmic reticulum morphology and tethering: the role of Ras[J]. Mitochondrion, 2009, 9(3):222 - 226
- 20 Huang P, Yu T, Yoon Y. Mitochondrial clustering induced by overexpression of the mitochondrial fusion protein Mfn2 causes mitochondrial dysfunction and cell death[J]. Eur J Cell Biol, 2007, 86(6):289 - 302
- 21 Jin B, Fu G, Pan H, *et al.* Anti - tumour efficacy of mitofusin - 2 in urinary bladder carcinoma[J]. Med Oncol, 2010, Aug 28. published online
- 22 Wang W, Zhu F, Wang S, *et al.* HSC provides antitumor efficacy on hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2010, 24(1):183 - 188

(收稿:2011 - 06 - 15)

葛根素制剂的药理和临床应用及存在问题分析

李伟平 张喜平

葛根素是从中药葛根中提取的一种黄酮类化合物,其化学名为 8 - β - D 葡萄糖吡喃糖 - 4', 7 - 二羟基黄酮,结构见图 1。

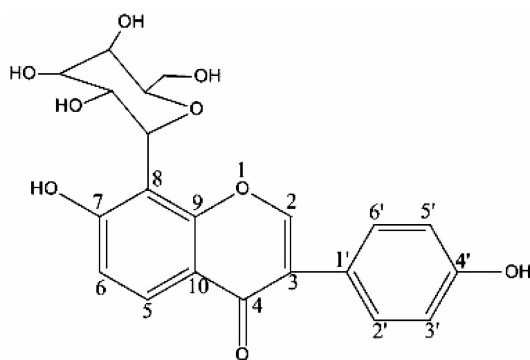


图 1 葛根素结构示意图

现代药理实验研究表明,葛根素具有降血压、扩

张冠脉及脑血管、降低心肌耗氧指数而无明显负性肌力作用、改善脑部微循环、保护缺血心肌等作用,近年来广泛应用于心血管疾病的临床治疗^[1,2]。但葛根素水溶性和脂溶性都不好,口服吸收不完全,生物利用度低,在兔和大鼠体内的绝对生物利用度约为 5% ~ 6%,犬口服葛根素的生物利用度更低,其绝对生物利用度约为 3%,故葛根素往往通过注射给药^[3,4]。目前,葛根素注射剂是临床上应用最多的一种葛根素制剂,虽然理论研究表明其安全性较好,不良反应小,但近年来随着葛根素临床应用的不断扩展,相继发现葛根素注射液存在诸多不良反应,主要表现为药物热反应、变态反应、休克和溶血性反应等,其中溶血性反应往往会导致患者死亡等严重后果,急需改进。本文就葛根素对葛根素的应用及存在问题进行了分析,并就如何提高葛根素的用药安全性进行了探讨^[5]。

一、葛根素的应用

1. 葛根素的药理作用:葛根素可显著扩张冠状动脉和脑血管,具有降血压、抗心肌缺血、抗心律失常、扩张血管、改善微循环、降血脂等作用,陈博^[6]探讨

基金项目:杭州市科技发展计划资助项目(2005224)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学(李伟平);310006 杭州市第一人民医院普外科(张喜平)

通讯作者:张喜平,电子信箱:zxp99688@vip.163.com

了葛根素对重症急性胰腺炎(SAP)肺损伤的保护作用,结果表明葛根素对急性胰腺炎有一定的治疗作用,能有效减轻重症急性胰腺炎大鼠胰腺及肺组织的病理性损伤,降低血清和肺组织中磷脂酶 A₂、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)水平。有研究者研究证实葛根素是治疗慢性肺心病急性发作期的有效药物之一^[7]。Hong 等^[8]研究表明葛根素对局灶性脑缺血大鼠脑神经细胞具有一定的保护作用。Latiporn 等^[9]研究表明葛根素具有一定的抗脂质过氧化作用。Wichai 等^[10]研究证实葛根素具有一定的抗突变作用。

2. 葛根素的临床应用:葛根素良好的药理作用使葛根素在临床上得到了广泛的使用。在临床上,葛根素广泛用于治疗冠心病心绞痛、充血性心力衰竭、高血压、视神经病变、乙醇中毒、急性胰腺炎等疾病。侯光宝^[11]应用葛根素注射液治疗慢性充血性心力衰竭 38 例,取得了较好的疗效,表明葛根素具有治疗慢性充血性心力衰竭的作用。常爱琴^[12]对葛根素注射液对冠心病、心绞痛患者心肌缺血的影响进行了探讨,结果发现葛根素能改善冠心病、心绞痛患者的心肌缺血症状,对冠心病心绞痛患者有显著疗效。此外,葛根素可以通过改善微循环和视网膜功能来防治白内障。引起眼部视神经病变的因素较多,如视网膜动脉或静脉阻塞、视神经缺血、外伤等,其主要生理病理都跟微循环障碍有关。近年来,心血管疾病常用药葛根素逐渐被用于视神经病变的治疗,疗效显著。葛根素良好的药理作用和临床疗效使葛根素的应用范围不断扩大,自 1993 年由卫生部批准正式生产葛根素后,葛根素在临床的使用日益广泛,市场销售量逐年增加。但是随着葛根素应用范围的不断扩大,发现葛根素在使用过程中存在一些问题,这些问题给葛根素的用药安全带来了严重的隐患,也限制了葛根素及其相关产品进一步的发展。

二、葛根素使用过程中存在的问题

1. 不良反应:葛根素是目前临床常用的心血管疾病药物,随着该药在临床上的广泛应用,有关葛根素不良反应的报道逐渐增多,主要以溶血性反应、变态反应、过敏反应、发热为主。变态反应是葛根素最常见的不良反应。葛根素发生过敏反应的潜伏期从十几分钟到 13 天不等,多数在连续用药过程中出现,经停药及抗过敏治疗后恢复。李岚等^[13]对葛根素注射液临床治疗发生不良反应的相关因素和特点进行探讨,结果表明葛根素发生不良反应患者以老年人居

多,一般在用药 1 周左右发生,其反应主要为溶血反应、血管性水肿、过敏性休克、溶血性黄疸等变态反应。溶血性反应是葛根素最严重的不良反应,具有发病急、进展快、病情危重等特点,虽然发生率较低,但一旦发生,往往会导致用药者死亡等严重后果。国家药品监督管理局曾多次发出加强葛根素注射液引起溶血性反应的风险评价及临床监控的有关通告。研究表明,葛根素溶血反应的机制可能与葛根素引起免疫性或非免疫性反应及其破坏红细胞稳定性有关^[14]。此外,葛根素注射液还可引起溶血性贫血,患者出现腰痛、排尿困难和血尿,还可引起肝、肾损害,患者将出现四肢乏力,食欲不振,黄疸以及转氨酶和血钾、尿素氮等明显升高等症状。

葛根素的不良反应等问题致使葛根素临床用量急剧下降,也严重威胁用药者的安全,同时也导致葛根素的种植、加工,葛根素的提取、成药等整个产业链的停滞,经济损失不可预计,给蓬勃发展的中药产业蒙上了阴影。因此,有必要加强相关方面的研究,降低或消除葛根素的不良反应,保证用药安全。

2. 葛根素制剂存在的问题:由于葛根素具多苯环和多羟基的结构,水溶性和脂溶性均较差,口服后难以被胃肠道等生物膜吸收。葛根素在水中的溶解度仅为 0.462g/100ml^[15],由于葛根素水溶性差,所以注射剂中需加入一些助溶剂,如目前生产中常加入高浓度的丙二醇作助溶剂,这样使药物的黏稠度较大,亦给生产造成过滤上的麻烦,成本增加。葛根素口服吸收很差,生物利用度低,有报道称,葛根素的口服生物利用度 < 15%,犬口服葛根素的生物利用度更低,其绝对生物利用度约为 3%^[16,17]。而且,葛根素半衰期较短,平均吸收半衰期仅为 19.5min,平均分布半衰期仅为 30.9min,在人体内的平均滞留时间为 1.28h,人及大鼠静脉注射葛根素制剂,85.6% 的葛根素在给药后 2h 内从尿中排出,这说明葛根素在人体内分布快而广、消除快、不易蓄积^[17]。由于葛根素半衰期较短,因此临床上常常需要多次给药才能保持血药浓度,这给葛根素的用药者带来了诸多的不便,葛根素注射剂长期应用有明显的不良反应,这大大威胁着用药者用药安全,急需改进。

三、解决措施

1. 结构修饰:对药物进行结构修饰,可有效提高药物的生物利用度、降低药物的不良反应,提高药物的疗效^[18]。大部分药物的疗效是由药物分子与生物受体分子间的相互作用而产生,因此药物分子的大

小、形状、空间结构对药物的溶解性能和生物利用度影响很大。葛根素是含有碳普的异黄酮类化合物,可以通过结构修饰并改变其空间构型,改善葛根素的水溶性和脂溶性,从而增强葛根素的药理活性。虽然丙二醇不是葛根素溶血反应的主要因素,但丙二醇作为辅料,有引起葛根素溶血的风险,因此对葛根素进行结构修饰,增加葛根素的溶解性,减少葛根素制剂中助溶剂的增加,在一定程度上可以降低葛根素的溶血反应^[19]。葛根素引起溶血不良反应的主要因素是药物成分葛根素本身,故通过结构修饰改变葛根素的某些理化性质,是降低葛根素不良反应的有效手段。近年来研究者在葛根素结构修饰方面做了深入的研究,这些研究在一定程度上提高了葛根素的生物利用度,降低或消除了葛根素的不良反应。蒋福升等将通过对葛根素 7 位羟基衍生化,合成聚乙二醇-葛根素前药,显著降低了葛根素的溶血性反应,提高了葛根素的水溶性。郭东艳等^[20]对葛根素的结构进行改造,制备了葛根素衍生物 4ac,延长了葛根素的半衰期,避免了葛根素长期注射用药的麻烦。以上研究表明通过结构修饰,在一定程度上可以降低葛根素的不良反应,提高葛根素的生物利用度。结构修饰是解决目前葛根素使用过程中存在的溶解性差、生物利用度低、不良反应时常发生等问题的重要措施。

2. 采用合适的制剂新技术:除了结构修饰,可通过对葛根素制剂方面的研究来有效解决葛根素使用过程中存在的问题。随着制剂新技术的研究进展,制剂工艺的改进,国内已经出现了许多中药新剂型。药物制剂新技术中诸如脂质体技术、分子包合技术、固体分散技术及微乳技术和 SLN 中所采用的高压乳匀技术等已较为成熟,将这些技术应用于中药葛根素新剂型的开发,技术上是可行的,这些药物制剂新技术可望解决中药葛根素存在的生物利用度低、不良反应等问题。近年来有关葛根素制剂方面的研究较多,赖琚等^[21]制备复合吸收促进剂-葛根素片,使葛根素的生物利用度提高了 28.8%。李耿将中药单体成分葛根素与牛磺酸配伍应用,制成无溶血不良反应的复方葛根素注射液,可以有效消除葛根素单独应用的不良反应。Peng 等^[22]通过一系列方法制备出了葛根素亚微米微粒,该制剂能够显著减少葛根素的溶血性反应。以上研究表明采用合适的制剂新技术,有可能降低或消除葛根素的不良反应,提高葛根素的生物利用度,提高其临床用药疗效。

3. 其他:进行结构修饰和改进葛根素的剂型,是

解决葛根素存在问题的根本性措施。此外,在葛根素的日常使用过程中,还可以通过以下措施来减少葛根素使用过程中不良反应的发生:①加强药物制剂的质量控制:加强葛根素质量的控制,控制葛根素制剂中杂质的含量,在一定程度上可以防止葛根素某些不良反应的发生。如利用中药指纹图谱技术,结合 HPLC、NIR 等方法,对每一批葛根素原料药以及其成本进行质量控制;②注意询问患者用药过敏史:葛根素致热是由于其易通过血脑屏障,进入脑组织,作用于下丘脑前部的体温调节中枢,使前列腺素 E 的合成与释放增加,与用药剂量及用药时间长短关系密切^[23]。故建议临床使用过程中应以 1 周为 1 个疗程,停药 1 周后再复用,可减少葛根素不良反应的发生;③合理用药,注意药物相互作用,加强用药监护:葛根素注射剂的生产工艺进行研究,寻找生产工艺流程的每个步骤与不良反应特别是溶血反应的关系,并加强葛根素的安全性监测,有效整合社会资源,建立和完善葛根素临床安全评价模式,确保葛根素的用药安全。

四、展 望

目前,关于葛根素方面的研究较多。对于如何解决葛根素使用中存在的半衰期短、溶解性差、生物利用度低和不良反应等问题,国内外研究者进行了深入的探讨。许多研究在一定程度上解决了葛根素临床使用过程中存在的溶解性差、生物利用度低、半衰期短、不良反应等问题,但大多数研究都在探讨如何提高葛根素的溶解性、延长半衰期、提高生物利用度、增加药效上,很少有研究从根本上解决葛根素存在的溶血性反应、药物热等不良反应,故在以后的工作中有必要加强这方面的研究,以保证葛根素的用药安全,推动我国中药产业健康快速发展。

参考文献

- 1 李艳芳,姚秋红,栾红,等. 高血压患者围手术期葛根素对心肌损伤的保护作用[J]. 宁夏医科大学学报,2010,32(11):33-35
- 2 Yi C, Cheng YH, Zi AP, et al. Neuroprotective mechanisms of puerarin in middle cerebral artery occlusion-induced brain infarction in rats[J]. Journal of Biomedical Science, 2009,16(1):1-13
- 3 Cui SM, Zhao CS, Tang X, et al. Study on the bioavailability of puerarin from pueraria lobata isoflavone self-microemulsifying drug-delivery systems and tablets in rabbits by liquid chromatography mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2005,19(5):375-378
- 4 郭东艳,陈士林,杨大坚. 葛根素衍生物 4ac 混悬液及其纳米粒在 Beagle 犬体内的药代动力学研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(1):197-199
- 5 胡莹,曾聪彦,梅全喜. 85 例葛根素注射剂不良反应文献分析[J]. 中国医药指南,2010,8(26):5-8 (下转第 141 页)