

白芍总苷在心血管疾病模型动物中的药理研究进展

戴淑萍*, 颜勤明(浙江省台州医院, 浙江 临海 317000)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1418-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.37

摘要 目的:综述白芍总苷在心血管疾病模型动物中的药理作用研究进展。方法:以“白芍总苷”“心血管”“高血压”“血脂”“药理作用”等为关键词,组合检索2004—2014年中国知网、PubMed数据库等,对近年有关白芍总苷在心血管疾病模型动物中实验研究的文献进行总结分析。结果:共检索文献62条,其中有效文献41条。白芍总苷能降低高脂饮食诱导的高血脂模型大鼠的血清胆固醇、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇含量,增加高密度脂蛋白胆固醇含量等;能延长实验性心肌缺血模型小鼠的存活时间,降低单位时间耗氧量等;能减轻急性心肌梗死模型犬的心肌缺血范围和缩小心肌梗死面积等;能降低高血压模型大鼠血压和血浆中肾素、血管紧张素含量等;能抑制血栓模型动物的血小板聚集,延长动脉出血时间等。结论:白芍总苷对心血管疾病有较好的改善作用,建议扩增白芍总苷的适应证。

关键词 白芍总苷;心血管疾病;药理

白芍为毛茛科植物芍药干燥根。现代对白芍的药物化学研究显示,白芍中可以分离出萜及萜苷、黄酮、鞣质、挥发油、芳酸等化学成分,其中含量最高的为芍药苷^[1]。白芍总苷(Total glucosides of *Paeonia lactiflora*)是从白芍中提取的有效成分,内含芍药苷、氧化芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷等,其中芍药苷占总苷量的90%以上,是白芍的主要有效成分^[2]。以往的药理研究主要集中于白芍及其有效成分对免疫系统的疗效,但近年来陆续有实验研究表明,白芍总苷在心血管系统疾病模型动物的治疗中也发挥了重要的作用。本文现对白芍总苷在心血管系统疾病模型动物中的药理实验研究予以综述。

1 资料来源

以“白芍总苷”“心血管”“高血压”“血脂”“药理作用”等为关键词,组合检索2004—2014年中国知网、PubMed数据库等,共检索文献62条,其中有效文献41条。现对有效文献中有关白芍总苷在心血管系统疾病模型动物中的药理实验研究的文献进行总结分析。

2 抗高脂血症

高脂血症是指机体中脂质代谢异常。脂质代谢异常,是血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量增加,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量降低,在动脉粥样硬化发病中具有重要意义。白芍总苷可通过明显降低血清TC含量、增加HDL-C含量,减少脂质沉积和减轻动脉病变。刘月丽等^[3]研究发现,预防给予白芍总苷(100 mg/kg, 56 d)可明显降低脂肪肝模型大鼠血浆中TC、甘油三酯(TG)、LDL-C和丙二醛(MDA)含量,增加HDL-C含量,改善肝脏组织学改变。冯瑞儿等^[4]研究表明,白芍总苷(100 mg/kg, 28 d)能明显降低高脂模型大鼠的MDA含量。其作用机制是白芍总苷能提高脂联素含量,抑制炎症细胞因子白细胞介素26(IL-26)和肿瘤坏死因子 α 的表达,从而改善脂代谢。郑琳颖等^[5-7]用高、低剂量(150、50 mg/kg, 28 d)的白芍总苷对降低大鼠血脂作用进行了验证,结果表明白芍总苷能抗自由基,增强抗氧化酶的活性,下调脂肪炎症因子Apelin和内脏脂肪素(Visfatin)的表达,从而降低血脂水平。白芍总苷还可对高脂引起的非酒精性脂

肪肝(NAFLD)模型大鼠的肝组织起到保护作用,其作用机制可能与白芍总苷能提高抗氧化能力、降低异常细胞因子水平有关^[8]。白芍总苷还能减少脂质沉积、减轻动脉病变,对预防动脉粥样硬化发病具有重要意义。

3 抗心肌缺血

心肌缺血是冠心病基本的病理生理过程。心肌缺血时因血流量的减少,心肌不能获得足够的氧而导致心肌缺氧^[9]。心肌缺血缺氧会引起心肌细胞代谢过程紊乱,尤其是能量物质的生成锐减,难以维持正常心功能,致使心肌收缩性减弱、心舒张功能障碍等。研究表明,白芍总苷对在体缺血再灌注模型大鼠心肌葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的表达有一定影响,这一影响可能通过上调GRP78的表达来对抗缺血应激损伤,从而发挥心肌保护作用^[10]。王晓明等^[11]采用低、中、高剂量(210、410、810 mg/kg, iv)白芍总苷对急性心肌梗死模型犬进行实验,实验结果显示,白芍总苷能明显减轻模型犬的心肌缺血程度,缩小心肌缺血范围和心肌梗塞面积,且具有剂量依赖性,表明白芍总苷对急性心肌梗死具有很好的保护作用。该研究还证实,白芍总苷可通过抑制血清中游离脂肪酸(FFA)水平升高,降低过氧化脂质含量及血清中磷酸肌酸激酶和乳酸脱氢酶的活性,增强超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,改善心外膜心电图,缩小心肌梗死面积,以提高心肌供血,减轻脂质过氧化反应及其有害代谢产物对心肌细胞膜的损害,维持细胞膜的正常通透性,减少酶的释放,增强内源性抗氧化酶活性,从而发挥抗心肌缺血的作用。

4 抗高血压

一项关于白芍总苷对代谢综合征-高血压模型大鼠的血压作用影响的研究表明,高、低剂量(150、50 mg/kg, 28 d)的白芍总苷均能明显降低模型大鼠的血压以及血浆肾素、血管紧张素II、游离脂肪酸、肿瘤坏死因子 α 含量^[4]。其中,血管紧张素II是肾素-血管紧张素系统(RAS)中最具活性的成分,能维持血容量和调节血压;肿瘤坏死因子 α 能诱导血管紧张素II和内皮素分泌,内皮素具有强烈的收缩血管作用,能减弱内皮依赖的血管舒张反应;白芍总苷的降血压机制可能与抑制肾素-血管紧张素系统、拮抗炎症介质和自由基的生成、增强血管扩张作用有关^[12-14]。研究表明,白芍总苷和卡托普利能降低不完全结扎腹主动脉造成压力超负荷型心肌重构模型大鼠的左心室

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0576-85199128。
E-mail: xiaodai770623@126.com

指数、全心指数和颈总动脉插管收缩压、平均压,抑制心肌重构^[15]。胰岛素抵抗是高血压发病的重要机制之一。陈晓兴等^[16]研究表明,用高糖高脂饮食诱导复制胰岛素抵抗模型,该模型具有高血糖、高血压等特点;再通过给予白芍总苷对胰岛素抵抗模型大鼠进行干预治疗,使胰岛素抵抗模型大鼠的胰岛素敏感性明显增强,脂代谢紊乱程度明显减轻,血压明显降低,表明白芍总苷对胰岛素抵抗模型大鼠的高血脂高血压有显著的改善作用。

5 抗血栓

一项大规模的国际性研究证实,有动脉粥样硬化血栓形成风险的门诊患者,其心血管事件年发生率相对较高^[17]。血栓形成时涉及血液和血管的生理、生化功能及血流因素的复杂病理过程。血小板在内皮细胞损伤时黏附和聚集,并释放各种增殖因子,形成血栓。魏毅等^[18]用比浊法测量白芍总苷对家兔血小板聚集功能的影响,用断尾法测量白芍总苷对小鼠出血时间的影响,发现白芍总苷体外对以腺苷二磷酸(ADP)、血小板聚集毒素(PagVR)诱导的家兔血小板聚集均有明显的抑制作用,并可延长小鼠尾动脉出血时间,表明白芍总苷对血小板有显著的抑制作用。杨煜等^[19]采用低、中、高剂量(210、710、1 410 mg/kg, ip)的白芍总苷对血栓模型大鼠进行实验,分别对体内、外血栓形成的影响情况进行记录,结果表明,白芍总苷具有降低血细胞比容、全血高切黏度和低切黏度的作用。综上所述,白芍总苷可通过提高红细胞的变形能力和降低红细胞聚集性以降低血液全血黏度,从而改善血液流变性。

6 结语

白芍总苷具有抗炎、镇静、免疫抑制作用,是一种剂量依赖性双向作用的抗炎免疫调节药^[20]。芍药苷是白芍总苷的主要有效成分,研究发现芍药苷对免疫、心血管、中枢神经系统以及平滑肌等均具有多种生物学效应^[21]。其可抑制局部炎症的致炎因子如前列腺素E₂、白三烯等,这些物质均是敏感介质因子,目前已经广泛应用于免疫系统疾病如红斑狼疮、类风湿关节炎的治疗。对心血管系统疾病的动物实验相关研究拓展了白芍总苷的药理作用,并已对基础作用机制进行了探讨。值得注意的是,白芍总苷在各实验中的用量差异较大(20~1 410 mg/kg),高剂量的白芍总苷对免疫细胞的增殖、免疫活性物质的产生有较强的抑制作用,其剂量大小与药效差别之间是否存在关联,值得进一步探索。研究层面应从整体→组织→细胞→分子→基因以及信号转导通路等水平不断深入^[22]。白芍总苷的不良反应该少,主要是大便秘结改变,如便秘、便次增多,亦可见纳差、轻度腹痛等,也有乳房增生及皮肤疱疹等罕见不良反应^[23]。一项长期毒性实验分别采用大鼠 ivgtt 白芍总苷[500、1 000、2 000 mg/(kg·d)]、连续给药 30 d 和 90 d,对狗 ivgtt 白芍总苷[280、560 mg/(kg·d)]、连续给药 90 d,实验结果显示,长期给药后这两种动物除血小板数目增高外,其摄食、体质量、血尿常规、肝肾功能均无明显改变,表明白芍总苷对两种动物的心、脑、肝、肾等 18 个重要脏器与组织的病理组织学观察无明显毒性作用^[24]。致突变致畸性实验研究显示,白芍总苷对胎仔和胎盘发育具有胚胎毒效应,主要表现为胎仔和胎盘质量减轻,但未见胎仔外观、内脏和骨骼形态等的畸变^[25]。在上述各动物实验中,未提及不良反应,这部分内容还需进行更深入的研究;另外还需进行大样本的动物实验研究,以确定

白芍总苷剂量和其药理作用的相关性,以期扩大白芍总苷的适应证。

参考文献

- [1] 冯文林,伍海涛,罗超华.白芍总苷在消化系统疾病中的药理研究进展[J].时珍国医国药,2012,23(7):1 778.
- [2] 张轻轻,乐龙,王志祥,等.白芍中芍药苷的微波提取工艺研究[J].中国药物警戒,2011,14(3):141.
- [3] 刘月丽,吕俊华.白芍总苷的降血脂/抗氧化作用及其对脂肪肝的防治研究[J].海南医学院学报,2012,18(2):158.
- [4] 冯瑞儿,郑琳颖,吕俊华,等.白芍总苷对代谢综合征-高血压大鼠改善胰岛素敏感性、降压和抗氧化作用[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(2):154.
- [5] 郑琳颖,潘竞镨,吕俊华.白芍总苷增强高脂血症-胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性和降血脂作用研究[J].时珍国医国药,2008,19(2):349.
- [6] 郑琳颖,潘竞镨,吕俊华.白芍总苷对脂肪肝大鼠增强胰岛素敏感性及抗脂肪肝作用[J].中国中药杂志,2008,33(20):238.
- [7] 郑琳颖,潘竞镨,杨以琳,等.白芍总苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Apelin 和 Visfatin 表达的影响[J].中药新药与临床药理,2013,24(1):51.
- [8] 金国贤,张文,孙伟娟,等.白芍总苷对 NAFLD 大鼠肝脏的保护作用及其机制研究[J].实用药物与临床,2014,17(12):1 556.
- [9] 陈存芳,赵凤琴.能量代谢障碍与心肌缺血再灌注损伤[J].临床误诊误治,2009,22(2):78.
- [10] 郭道华,韦颖梅,王小静,等.白芍总苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用及对 GRP78 表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(5):5 562.
- [11] 王晓明,李付彪,吕文伟,等.白芍总苷对犬急性心肌缺血的保护作用[J].吉林大学学报:医学版,2006,32(3):393.
- [12] Henriksen EJ. Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin-angiotensin system[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 293(3):974.
- [13] 陈康,窦京涛,潘长玉.血管紧张素 II、炎症反应和 2 型糖尿病[J].国际内科学杂志,2008,35(12):699.
- [14] Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms[J]. *Cardiol Rev*, 2009, 17(5):216.
- [15] 韩蕾,周晓辉,王维伟,等.白芍总苷对腹主动脉结扎所致大鼠心肌重构的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(2):332.
- [16] 陈晓兴,朱勇.白芍总苷对胰岛素抵抗模型大鼠高血糖高血压作用分析[J].内蒙古中医药,2013,15(11):37.
- [17] Steg G, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-year cardiovascular event rates in out-patients with atherothrombosis[J]. *J Am Med Assoc*, 2007, 297(11):1 197.
- [18] 魏毅,张贵平.白芍总苷对血小板功能的影响[J].医学理论与实践,2004,17(8):871.
- [19] 杨煜,吕文伟,宋瑛士,等.白芍总苷抗血栓形成作用[J].中草药,2006,37(7):1 066.

口腔膜剂的研究与应用进展

刘宪勇*,刘世军,孙克明#,张敏,毕文超,王岩(武警山东总队医院药剂科,济南 250014)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1420-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.38

摘要 目的:综述口腔膜剂的研究与应用进展,为新剂型的研发提供参考。方法:以“口腔膜剂”“口腔速溶膜”“Fast dissolving film”“Oral strip”或“Oral films”等组合作为关键词,检索1990—2014年中国知网、万方、SpringerLink、PubMed等数据库中的相关文献,对口腔膜剂的特点、分类、组成、包装、质量评价等进行综述。结果与结论:共检索到相关文献113篇,其中有效文献32篇。口腔膜剂常用成膜材料有天然材料、合成材料,其添加剂主要包括增塑剂、甜味剂、稳定剂和增稠剂。随着制备工艺的创新,物理性能评价体系的完善,未来口腔膜剂在纳米给药系统、蛋白给药系统等诸多方面的研究会更加深入,在剂型改进上具有巨大潜力。
关键词 口腔膜剂;制备;评价;研究进展

口服给药方便、无痛苦、患者依从性好,是最常用的给药方式,超过半数的药物制剂是口服给药^[1]。常用的口服制剂多为片剂、胶囊、丸剂,均需咀嚼或吞咽进入消化道被吸收后才能起效,给吞咽困难的患者带来了诸多麻烦。尤其是儿童用药,由于其口感、吞咽困难,致使儿童口服药多为液体制剂^[2]。有关研究显示,在参与调查的1 576例患者中有26%的患者表示口服药存在不方便的情况^[3]。而口腔膜剂可很好地解决这类问题^[4]。虽然口腔膜剂最初多用于局部抗菌和镇痛,但是随着技术的不断进步,这种给药方式正越来越多地运用于各类药物,并且在全身用药方面也取得了显著效果。现在膜剂已用于治疗多种疾病,如咽喉不适、抗组胺、哮喘、胃肠功能紊乱、止呕、镇痛和复合维生素给药以及辅助睡眠等领域。口腔膜剂的发展借鉴了口腔片剂的部分原理和技术,已从传统速释给药方式发展出控释给药、大分子药物给药等多种方式。近年随着高分子成膜材料的发展以及制剂工业技术的提高,口腔膜剂的工艺与制造水平也在不断提高,越来越多的药品制备成口腔膜剂推向市场^[5]。笔者以“口腔膜剂”“口腔速溶膜”“Fast dissolving film”“Oral strip”或“Oral films”等组合作为关键词,检索1990—2014年中国知网、万方、SpringerLink、PubMed等数据库中关于口腔膜剂的材料、制备、评价方法等相关文献,对口腔膜剂的应用、性能评价和上市品种进行分析、归纳、整理,旨在为新剂型开发提供依据和参考。结果共检索到相关文献113篇,其中有效文献32篇,现报道如下。

1 口腔膜剂概述

1.1 口腔膜剂的特点

膜剂系指药物与适宜的成膜材料经加工制成的膜状制剂,供口服或黏膜用[2010年版《中国药典》(二部)附录I M]。口腔膜剂具有使用方便,口腔内迅速溶解、释放;剂量准确,分割方便;形态可选择性强,适用于不同人群;通过黏膜直接进入血液系统,避免首关效应等优势。在近年大分子透黏膜给药研究中,鼻腔黏膜给药是研究热点,但鼻腔黏膜纤毛细胞损伤后无法再生,且给药部位不易于患者接受;而口腔黏膜修复能力强,且给药简单,甚至无需用水送服,都是明显的优势。但口腔膜剂因其自身的特点也给制剂研发带来了一定的局限性,如体积小、质量轻,限制了荷载的剂量;易引湿、制剂本身较柔软,导致包装要求高;同时对掩味要求也较高。

1.2 口腔膜剂分类

口腔膜剂一般制备成薄片状,放置在舌下、颊部或口腔其他部位。给药后经唾液润湿并黏附在给药部位,膜溶解或分散同时释放药物。其大致可分为速溶膜、黏膜黏附溶蚀膜、黏膜的黏附控释膜^[6]。不同种类口腔膜剂的特性见表1。

表1 不同种类口腔膜剂的特性

项目	速溶膜	黏膜黏附溶蚀膜	黏膜黏附控释膜
面积,cm ²	2~8	2~7	2~4
厚度,μm	20~70	50~500	50~250
结构	单层膜	单层或双层膜	双层膜
辅料特性	水溶性或亲水聚合物	水溶性或亲水聚合物	低亲水性聚合物
原料药形态	溶液	溶液或混悬液	溶液或混悬液
给药部位	舌下或上颌	牙龈或颊黏膜	牙龈或其他口腔部位
溶解速度	≤60秒	数分钟形成凝胶	最长8~10小时
起效部位	局部或全身	局部或全身	局部或全身

- [20] 马丽,李作孝.白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):244.
[21] 胡南,许惠玉,陈志伟,等.芍药苷的药理学研究进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2007,28(9):1 093.
[22] 郑琳颖,潘竞镛,吕俊华,等.白芍总苷药理作用研究[J].

- 广州医药,2011,42(3):66.
[23] 包国光,李晓霞.白芍总苷的罕见不良反应[J].中华现代药物应用,2010,4(9):181.
[24] 蒋午俊,王巧,李小娜,等.白芍总苷的药理作用和质量控制方法研究进展[J].河北医科大学学报,2006,27(5):500.
[25] 李敬敏,王丽.雷公藤多苷和白芍总苷药理及毒理作用的比较[J].中国药物与临床,2012,12(5):631.

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学、药物制剂。电话:0531-83197340。E-mail:msht28@sina.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药物制剂。电话:0531-83197340。E-mail:skm7340@sina.com

(收稿日期:2014-05-21 修回日期:2014-09-29)

(编辑:邹丽娟)