

药物体外肝代谢的研究方法[△]

陈鹏^{1*},汪静¹,张红盼¹,吴玥¹,刘刚¹,周本宏^{1,2#}(1.武汉大学人民医院药学部,武汉 430060;2.武汉大学药学院,武汉 430071)

中图分类号 R917;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2703-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.31

摘要 目的:为药物体外肝代谢研究方法在新药研发中的应用提供参考。方法:以“药物代谢”“体外肝代谢”“肝微粒体体外温孵法”“肝细胞体外温孵法”“肝灌注技术”“肝组织切片技术”“基因重组P₄₅₀酶系”“Drug metabolism”“Liver metabolism *in vitro*”“Metabolism of liver microsome *in vitro*”“Liver perfusion technique”“Liver biopsy technique”“Recombination genetic cytochrome P₄₅₀”等为关键词,组合查询1996年10月—2017年4月在PubMed、Web of Science、中国知网、中国生物医学等数据库中的相关文献,对体外肝代谢研究方法进行综述。结果与结论:共检索到相关英文文献220余篇、中文文献750余篇,其中有效文献30篇。常见的体外肝代谢研究方法有肝微粒体体外温孵法、肝细胞体外温孵法、肝灌注技术、肝组织切片技术、基因重组P₄₅₀酶系等。药物体外肝代谢不能全面反映体内药物的综合代谢情况,与体内的真实代谢情况存在差异,今后需结合体内实验等方法来完善药物在体内外的药物代谢转运研究;目前肝灌注技术和基因重组P₄₅₀酶系等体外肝代谢研究方法对设备、实验操作成本、数据处理技术等要求较高,其运用和推广仍然受到一定的约束和限制,今后需建立简单、快速、经济、高效的科学技术方法和手段。

关键词 体外肝代谢;肝微粒体体外温孵法;肝细胞体外温孵法;肝灌注技术;肝组织切片技术;基因重组P₄₅₀酶系;新药开发

目前对于传统药物及其制剂的代谢研究一般都偏向于体内研究,但是在体内代谢研究过程中由于药物在生物体内分布广泛,代谢转化极易受到各种脏器和多种酶系的干扰,使药物及其代谢产物在体内浓度较低,增加了机体药物代谢、分离和检测的难度,这对于药物体内代谢转化的研究是非常不利的^[1-2]。而体外代谢法能克服体内众多因素的干扰,可快速方便地控制代谢条件,易于代谢产物的分离、提取;另外,对于毒性大、体内代谢清除率低、检测手段灵敏度低的药物,体外代谢法

更是良好的研究手段。肝是血流量很高的器官,药物的代谢大多在肝进行,主要包括药物的I相氧化和II相偶联反应。药物经上述反应后性质发生变化,其药效/毒性可能加强或减弱,体外肝代谢法成了药物体外代谢研究的主要技术和方法。常见的体外肝代谢研究方法有肝微粒体体外温孵法、肝细胞体外温孵法、肝灌注技术、肝组织切片技术、基因重组P₄₅₀酶系等^[3-4],广泛应用于药物毒理学、药动学及药效学的研究,根据不同的要求和目的加以选择和利用,可达到理想效果。笔者以“药物代

intranasal delivery and evaluation on its brain-targeting efficiency[J]. *Drug Deliv*, 2014, 23(1): 1-8.

[19] Fornaguera C, Dols-Perez A, Calderó G, *et al*. PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating using low-energy methods as efficient nanocarriers for drug delivery across the blood-brain barrier[J]. *J Control Release*, 2015, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.06.002.

[20] 高士雅,徐敏,陈志鹏,等.聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒在药物传输系统中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(11): 1278-1284.

[21] Lin Y, Pan Y, Shi Y, *et al*. Delivery of large molecules via poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles into the injured rat brain[J]. *Nanotechnology*, 2012, doi: 10.1088/0957-4484/23/16/165101.

[22] Gao S, Li J, Jiang C, *et al*. Plasmid pORF-hTRAIL target-

ing to glioma using transferrin-modified polyamidoamine dendrimer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, doi: 10.2147/DDDT.S95843.

[23] Katare YK, Daya RP, Gray CS, *et al*. Brain targeting of a water insoluble antipsychotic drug haloperidol via the intranasal route using PAMAM dendrimer[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(9): 3380-3388.

[24] Ren JG, Zou MJ, Gao P, *et al*. Tissue distribution of borneol-modified ganciclovir-loaded solid lipid nanoparticles in mice after intravenous administration[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(2): 141-148.

[25] Gao H. Perspectives on dual targeting delivery systems for brain tumors[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2016, doi: 10.1007/s11481-016-9687-4.

[26] 郑晓瑶,张奇志,蒋新国.双级靶向纳米递药系统用于脑部疾病治疗的研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(18): 1573-1576.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31570349)
* 硕士研究生。研究方向:中药及天然药物活性成分。电话:027-88041919。E-mail:2282968908@qq.com
通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药及天然药物活性成分。电话:027-88041919。E-mail:benhongzh@whu.edu.cn

(收稿日期:2016-10-11 修回日期:2017-01-03)
(编辑:余庆华)

谢”“体外肝代谢”“肝微粒体体外温孵法”“肝细胞体外温孵法”“肝灌注技术”“肝组织切片技术”“基因重组P₄₅₀酶系”“Drug metabolism”“Liver metabolism *in vitro*”“Metabolism of liver microsome *in vitro*”“Liver perfusion technique”“Liver biopsy technique”“Recombination genetic cytochrome P₄₅₀”等为关键词,组合查询1996年10月—2017年4月在PubMed、Web of Science、中国知网、中国生物医学等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关英文文献220余篇、中文文献750余篇,其中有效文献30篇。现对常用的体外肝代谢研究方法进行综述,以期对药物体外肝代谢研究方法在新药研发中的应用提供参考。

1 肝微粒体体外温孵法

肝微粒体体外温孵法是一种先利用差速离心技术制备得到肝微粒体,然后再人工模拟体内生理温度和环境等条件下辅以氧化还原型辅酶混合得到的生化反应体系^[5]。此体系制备简单、代谢时间短、易于重现,方便大量操作以积累代谢样品供结构研究。

1.1 运用肝微粒体体外温孵法进行药物体外代谢途径研究

Ji HY等^[6]选择抗过敏药物紫堇碱(Corydaline)作为体外代谢底物,运用肝微粒体体外温孵法对Corydaline体外代谢途径进行了研究。结果表明,Corydaline体外肝微粒体代谢主要有M1(Yuanhunine)、M2(9-*O*-desmethylycorydaline)、M3(Isocorybulbine)、M4(Corybulbine)、M5(9,10-di-*O*-desmethylycorydaline)、M6(2,10-di-*O*-desmethylycorydaline)、M7(3,10-di-*O*-desmethylycorydaline)、M8(Hydroxyyuanhunine)、M9(Hydroxycorydaline)等9种代谢产物;而以液相色谱-质谱联用法对其肝细胞孵育代谢产物进行分析发现,该代谢途径下Corydaline的主要代谢产物只有M1、M5、M6及M9。可以看出,代谢酶系在肝微粒体和肝细胞中的分配和构成有一定的差异,即相同的物质在不同的途径下由于代谢酶系的不同得到的代谢产物也会有所差异。因此,对于确认与体内代谢情况一致的体外代谢途径目前依旧是一个难题。

1.2 运用肝微粒体体外温孵法进行药物体内代谢清除研究

肝微粒体体外温孵法已广泛应用于预测药物体内代谢清除等方面的研究。一般是先通过酶促动力学试验测定药物的米氏常数(K_m)等药动学参数,然后结合相应的药动学软件来推测药物在体内的清除率。

邸欣等^[7]运用肝微粒体体外温孵体系对大黄素在大鼠体内代谢清除率进行了研究。结果显示,大黄素在♀、♂大鼠肝微粒体中的酶促动力学参数存在显著差异,其中♀鼠肝微粒体的最大反应速率约为♂鼠的2倍,而♂鼠肝微粒体的 K_m 又小于♀鼠,说明相比于♂鼠肝微粒体,♀鼠肝内催化大黄素的代谢酶活性较高,而代谢酶与大黄素的亲和力则较低。

肝微粒体体外温孵法应用于药物代谢物结构推测和药物代谢酶活性剂毒理学及药动学研究等方面均具有简单、快速、高效的优点,在临床药动学研究制订合理的给药方案提供实验依据等方面具有广泛的应用价值。但肝微粒体体外温孵法不能完全反映药物在体内的代谢情况,因此要综合体内试验才能最终确证^[8-9]。

2 肝细胞体外温孵法

肝细胞体外温孵法的原理和制备思路与肝微粒体体外温孵法一致,即先利用体外分离技术得到离体肝细胞,然后再人工模拟体内生理温度和环境等条件下辅以氧化还原型辅酶进行混合,再对药物进行孵育反应。此法适用于蛋白及mRNA水平药物代谢酶诱导和酶活性的研究及药物代谢过程中药物相互作用的评估^[10]。

2.1 运用肝细胞体外温孵法进行药物体外代谢途径研究

Vacek J等^[11]利用原代培养的肝细胞悬液温孵法研究了槲皮素、芦丁、异槲皮素和花旗松素的体外代谢,运用高效液相色谱-电喷雾四级杆飞行时间质谱法分析鉴定了其代谢产物。结果显示,这4种黄酮类化合物体外肝代谢的主要产物为甲基黄酮醇和葡萄糖苷酸化产物。在孵育的24 h过程中花旗松素的平均生物转化率最高,为52.45%,主要被转化为硫酸结合物;槲皮素和花旗松素比芦丁和异槲皮苷在原代肝细胞悬液中更容易发生代谢。原代培养的细胞具有充足的天然水平的酶系和辅助因子,能保持细胞的完整性,适用于药物代谢的生物转化和药物体外代谢途径等的研究。

2.2 运用肝细胞体外温孵法进行药物体外代谢清除研究

王新茹^[12]利用体外代谢的方法制备了¹³C标记的甲霜灵代谢物标样,对选择性代谢的研究结果表明,在肝微粒体中,S-甲霜灵优先降解,代谢物的生成也具有明显的选择性;在肝细胞中,R-甲霜灵的消除速度快于S-甲霜灵,代谢物生成的选择性一致,都是S-甲霜灵的生成量多于R-甲霜灵。因此,肝细胞体外温孵法在药物开发早期的试验研究中具有试验周期短、效率高、操作简单等优势,可广泛用于药物代谢生物标志物的筛选^[13]。

2.3 运用肝细胞体外温孵法进行药物代谢相互作用研究

吴雅丽等^[14]采用人肝细胞溶质体外孵育法,在孵育体系中加入底物法舒地尔和系列浓度的黄酮类化合物共同孵育,然后采用液相色谱-串联质谱法测定孵育液中法舒地尔的代谢物羟基法舒地尔的浓度。通过与对照组比较,确定各种黄酮类化合物对法舒地尔代谢的抑制程度,并采用GraphPad Prism 6.0软件计算各化合物的半数抑制浓度(IC₅₀)。结果显示,槲皮素、高良姜素、山柰酚、芦丁、柚皮素、橙皮素、乔松素、表儿茶素、金合欢素及黄豆苷元对法舒地尔均有较强的代谢抑制作用,其IC₅₀值均低于1 μmol/L;蒙花苷、黄芩苷及灯盏花乙素对法舒地尔代谢的抑制作用较弱。临床上使用法舒地

尔时应关注其与富含黄酮的中药或食物间可能发生的代谢性相互作用。

2.4 运用肝细胞体外温孵法进行肝细胞体外活性维持研究

为了解决肝细胞活性体外维持时间短的问题,减少新鲜肝组织的消耗,尤其在目前人肝细胞的应用越来越普及的情况下,维持肝细胞的活性有积极意义。Aghdai MH等^[15]通过对传统的肝细胞冷冻技术进行优化,考察了二硫苏糖醇和果糖对大鼠正常肝细胞和肝癌细胞HepG2在冷冻条件下活力的影响。结果发现,孵化前通过加入二硫苏糖醇和果糖进行冷冻保存后,可增加大鼠正常肝细胞和肝癌细胞HepG2的生存能力和解冻功能。

肝细胞体外温孵法与肝微粒体体外温孵法整体研究思路几乎相同,在代谢产物分析和药动学研究等方面有很多相似之处,但是细化到具体的代谢类型、代谢产物的种类及相应的代谢酶等方面还是存在较多差异。目前药物体外代谢模型仍以肝细胞体外温孵法为主,随着肝细胞冷冻技术的逐步发展,肝细胞体外活性试验的稳定性和可靠性也会不断得到改善^[16]。

3 肝灌注技术

肝灌注技术也称体外全肝灌注,即先从机体分离得到完整的肝,然后通过人工灌注以维持肝细胞活性和生化功能,再对药物进行代谢作用。此法免受其他器官组织的作用干扰,可以定量研究试验药物在肝的代谢情况,极大地发挥了离体系统试验的优越性^[17]。

Moghtadae S等^[18]运用肝离体再灌注技术对具有选择性酪氨酸激酶抑制作用的靶向抗癌药伊马替尼进行大鼠体外研究。结果表明,伊马替尼灌注质量浓度为1、5 μg/mL时,色谱条件下检测出其在大鼠肝灌注液中主要代谢物为N-去甲基伊马替尼,且与人和大鼠肝微粒体代谢试验结果一致。张如洪等^[19]运用肝灌注技术研究了异甜菊醇在大鼠肝内的代谢情况,结果表明,异甜菊醇的药动学在体内和体外的特征为其在肝中会发生葡萄糖酸化,肝是异甜菊醇消除的主要途径,而其在肾的消除几乎可以忽略。

肝灌注技术在定量研究药物体外代谢行为和特点方面具有优势,对于药物开发和毒理学研究具有不可或缺的重要意义。但该方法对实验设备和数据处理技术要求很高,应用范围受限。

4 肝组织切片技术

1923年德国生物化学家瓦勃首次建立了手工肝组织切片技术,用微刀片所切取的肝组织厚度不一,此类肝切片中的细胞缺乏再生能力,容易缺氧死亡^[20]。为了克服手工肝组织切片只适合短期试验研究的缺陷,20世纪80年初有人使用了组织切片机进行切片,使肝组织切片在切割后达到了厚薄均匀的效果,对肝组织损伤比较小。随后精确切取的肝组织切片技术被广泛用于病理学、药理学等研究中。

Mcpherson S等^[21]在超声条件引导下运用自动化肝组织切片技术对丙型肝炎病毒(HCV)感染的猕猴进行肝组织活检,证实了HCV能加剧肝纤维化和肝硬化的进程。刘智文等^[22]探讨了腹腔镜下胆道探查联合术中快速冰冻切片肝活检对胆道闭锁的诊断价值,通过在腹腔镜胆道探查术中剪取肝边缘少量肝组织,送快速冰冻切片活检,并将肝组织内病理形态改变与术后石蜡切片进行比较研究。结果显示,术中肝组织冰冻切片与腹腔镜探查、胆道造影及术后石蜡切片相对照符合率高,能准确判断肝纤维化以及小胆管增生程度,有助于胆道闭锁的术中诊断及预后评估。

5 基因重组P₄₅₀酶系

基因重组P₄₅₀酶系即利用基因工程技术将调控人或动物肝中的P₄₅₀酶系所表达的基因整合到大肠杆菌或昆虫细胞中,通过细胞培养表达产生高水平的P₄₅₀酶系,并将其分离纯化提取得到高效单一的P₄₅₀同工酶^[23]。

5.1 运用基因重组P₄₅₀酶系进行诱导药物代谢的P₄₅₀亚型研究

Si D等^[24]运用基因重组P₄₅₀酶系研究了细胞色素氧化酶P₁₅₀-2C9(CYP2C9)与黄酮及黄酮醇类化合物的相互作用。结果显示,除黄酮外,黄酮醇类化合物对CYP2C9介导的4'-羟基双氯芬酸代谢均有抑制作用,6-羟基黄酮是CYP2C9的非竞争性抑制剂,其余是竞争性抑制剂。因此,临床使用黄酮醇类药物时要避免与CYP2D6的抑制剂合用。魏春敏^[25]运用基因重组P₄₅₀酶系考察了CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1酶对去甲斑蝥酸体外代谢的影响。结果表明,CYP2C19、CYP2C9、CYP2E1酶是诱导去甲斑蝥酸代谢的主要P₄₅₀亚型酶,而其他5种亚型酶对此物质代谢没有明显的诱导作用。

5.2 运用基因重组P₄₅₀酶系进行药物间相互作用研究

Haza AI等^[26]运用基因重组P₄₅₀酶系技术,通过表达人CYP1A1和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶1A4的杆状病毒细胞考察了杨梅黄酮和槲皮素对杂环胺诱导DNA氧化损伤的调节能力。结果显示,这2种物质发挥保护DNA氧化损伤的作用主要与其抑制CYP1A1酶活性有关。Jin SE等^[27]运用基因重组P₄₅₀酶系方法评估了葛根汤、神速汤、小青龙汤、小柴胡汤、人参败毒汤散、九味羌活汤等6种中药配方在治疗传统感冒过程中对4种关键P₄₅₀酶亚型的影响。结果表明,葛根汤能显著抑制CYP2C19、CYP2D6和CYP2E1的活性;九味羌活汤对CYP2D6、CYP2E1活性的抑制作用要强于其他P₄₅₀酶亚型;神速汤与小柴胡汤能改变CYP2C19、CYP2E1介导的药物代谢;人参败毒汤散与小青龙汤对CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1介导的药物代谢没有任何抑制作用。基因重组P₄₅₀酶系的运用还可推广到人体药物氧化代谢多态性的预测评估中。

5.3 运用基因重组P₄₅₀酶系进行药物毒性机制研究

金桂芳等^[28]运用基因重组P₄₅₀酶系研究了多氯联苯(PCBs)代谢活化的主要人类CYP亚型,三氯联苯、四氯联苯遗传毒作用的结构-活性关系,以及人硫酸基转移酶1A1(SULT1A1)是否参与PCBs的代谢减毒。结果显示,除2个二噁英类PCBs(PCB 77、81)外,14个PCBs中PCB4、5、16、17、18、20、22、28、52、60、66、74都对表达人CYP2E1与人SULT1A1的V79细胞有细胞毒作用,均呈浓度依赖性和结构-效应关系,而SULT1A1抑制剂五氯酚并不影响或仅在一定程度上增强个别PCBs的作用。此研究结果提示人CYP2E1可能是特异代谢活化一系列非二噁英类PCBs为强作用诱变剂的主要生物转化酶,而人SULT1A1对某些PCBs的活性代谢物则具有一定的解毒作用,这为以后研究药物毒性分子作用机制方面提供了新的思路。

相对于其他几种体外代谢研究方法,基因重组P₄₅₀酶系在研究药酶诱导特异性和选择性方面具有分子水平的优势,可为药物与酶结合位点的相互作用提供更多思路和信息,能解决药物代谢微观领域等细节问题,对新药药理作用机制的研究探索具有指导性意义^[29]。但该法的试验成本较高,不利于生产应用和推广。

6 结语

体外肝代谢在离体条件下进行,能直接观察酶与底物代谢的作用结果,相对于体内代谢在掌握药物代谢途径及代谢产物结构鉴定等方面具有突出的优越性,在药物先导化合物的筛选、新药开发及药物代谢酶活性研究等领域中具有广阔的应用前景^[30]。但是随着对药物代谢法研究的不断深入,体外药物肝代谢也存在一些问题:(1)药物体外肝代谢研究作为一种体外代谢研究方法,不能全面反映体内药物的综合代谢情况,与体内代谢情况存在差异。今后需结合体内实验等方法来完善药物在体内外的药物代谢转运研究。(2)肝灌注技术和基因重组P₄₅₀酶系等体外肝代谢研究方法目前对设备、试验操作成本、数据处理技术等要求较高,其运用和推广仍然受到一定的约束和限制。今后需建立简单、快速、经济、高效的科学技术方法和手段。

参考文献

[1] Wang P, Wang Q, Yang B, *et al.* The progress of metabolomics study in traditional Chinese medicine research[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7):1281-1310.

[2] 乔海灵.基于精准医学的人肝药物代谢研究[J].中国药理学通报,2015,31(B11):214.

[3] Jiang J, Wolters JE, van Breda SG, *et al.* Development of novel tools for the in vitro investigation of drug-induced liver injury[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(10):1523-1537.

[4] 曹伟宇,冯斌,王晓娟.肠道菌群/肝药酶系对天然皂苷类成分的代谢研究进展[J].中国药房,2016,27(28):3999-4002.

[5] Matsumoto K, Hasegawa T, Koyanagi J, *et al.* Reductive metabolism of nabumetone by human liver microsomal and cytosolic fractions: exploratory prediction using inhibitors and substrates as marker probes[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2015, 40(2):127-135.

[6] Ji HY, Liu KH, Lee H, *et al.* Corydaline inhibits multiple cytochrome P₄₅₀ and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes[J]. *Molecules*, 2011, 16(8):6591-6602.

[7] 邸欣,王鑫,刘有平.大黄素在大鼠肝微粒体酶动力学及胡椒碱对其代谢的影响[J].沈阳药科大学学报,2016,33(4):285-292.

[8] Perryman AL, Stratton TP, Ekins S, *et al.* Predicting mouse liver microsomal stability with "Pruned" machine learning models and public data[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(2):433-449.

[9] 戴贞丽,文红梅,单晨啸,等. Liguzinediol在不同种属肝微粒体中代谢产物的比较研究[J].南京中医药大学学报,2016,32(1):72-75.

[10] Li AP. Evaluation of adverse drug properties with cryopreserved human hepatocytes and the integrated discrete multiple organ co-culture (IdMOC™) system[J]. *Toxicol Res*, 2015, 31(2):137-149.

[11] Vacek J, Papoušková B, Kosina P, *et al.* Biotransformation of flavonols and taxifolin in hepatocyte in vitro systems as determined by liquid chromatography with various stationary phases and electrospray ionization-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 899(12):109-115.

[12] 王新茹.2种酰胺类手性农药在动物体内及体外的代谢及毒性研究[D].北京:中国农业大学,2016.

[13] 许卉,李艳丽,田红翠,等.丹酚酸A甲基结合代谢物的制备与结构鉴定[J].分析化学,2014,42(1):65-70.

[14] 吴雅丽,刘有平,王鑫,等.黄酮类化合物抑制法舒地尔代谢的体外研究[J].沈阳药科大学学报,2014,31(2):122-126.

[15] Aghdai MH, Jamshidzadeh A, Nematizadeh M, *et al.* Evaluating the effects of dithiothreitol and fructose on cell viability and function of cryopreserved primary rat hepatocytes and HepG2 cell line[J]. *Hepat Mon*, 2013, 13(1):e7824.

[16] Nelson LJ, Treskes P, Henderson CJ, *et al.* P331 human hepatic HepaRG cells maintain high intrinsic CYP₄₅₀ activity/metabolism and significantly outperform standard HepG2/C3A cells used in drug pharmacology applications [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1):176-177.

[17] Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology[J]. *Radiology*, 2014, 272(2):322-344.

[18] Moghtadaee S, Ardakani YH, Lavasani H, *et al.* Imatinib metabolism and disposition in isolated rat perfused liver

苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展^Δ

刘晶晶^{1,2,3,4*}, 牟艳玲^{2,3,4#} (1. 济南大学/山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250200; 2. 山东省医学科学院药物研究所, 济南 250062; 3. 卫生部生物技术药物重点实验室, 济南 250062; 4. 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

中图分类号 R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2707-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.32

摘要 目的: 为苦参碱以及苦参碱相关新药的进一步研发及应用提供参考。方法: 以“苦参碱”“肿瘤”“药理”“Matrine”“Neoplasms”“Pharmacology”等为关键词, 组合查询2000年1月—2017年4月在PubMed、Wiley-Blackwell、EBSCO、Elsevier-ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献, 对苦参碱抗肿瘤的主要作用机制进行综述。结果与结论: 共检索到相关文章169篇, 其中有效文献48篇。苦参碱抗肿瘤作用机制包括阻滞肿瘤细胞周期和抑制肿瘤细胞分裂增殖、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制肿瘤的侵袭、转移以及调节基因的转录、翻译水平、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤细胞的多药耐药性、抑制端粒酶活性等。苦参碱在体外抗肿瘤作用的研究已较为完善, 今后应增加对苦参碱体内抑瘤作用及其机制的实验研究。苦参碱对肿瘤细胞的穿透能力及其对各个信号通路的靶向性研究仍有待提高。今后应对苦参碱进行适当的结构修饰、改造, 并对合适的药物进行筛选。

关键词 苦参碱; 抗肿瘤; 作用机制

苦参碱是豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成的一种生物碱, 其分子式为 $C_{12}H_{24}N_2O$, 分子量为248.37, 属于四环喹啉啉类化合物, 现已得苦参碱的 α 、 β 、 γ 、 δ 4种异构体, 常见的为 α -苦参

碱^[1-2]。苦参碱具有抗肿瘤、抗纤维化、抗病毒、抗炎及抑制免疫等多种药理作用^[3-7], 对于心血管系统、消化系统、中枢神经系统、皮肤等疾病有很好的疗效。近年来, 随着人们对苦参碱研究的深入, 发现其在抗肿瘤方面的应

- [J]. *IJPS*, 2016, 12 (1): 69-84.
- [19] 张如洪, 邹军, 李丹. 异甜菊醇在大鼠离体肝灌注中的药理学研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(30): 144-147.
- [20] Bonnard P, Elsharkawy A, Zalata K, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive techniques for liver fibrosis assessment in patients infected with HCV-genotype 4 in Egypt[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(3): 245-253.
- [21] Mcpherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis & clinical management[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(5): 1148-1155.
- [22] 刘智文, 杨文萍, 黄金狮, 等. 腹腔镜联合术中冰冻肝活检对胆道闭锁的诊断价值分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(5): 357-360.
- [23] 周盛会, 汤浩. 中药调节细胞色素P₄₅₀酶活性的方法学研究概述[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(11): 131-136.
- [24] Si D, Wang YY, Guo Y, et al. Mechanism of CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 37(3): 629-634.
- [25] 魏春敏. CYP2E1酶在去甲斑蝥素代谢和环孢素诱导肝损伤中的作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [26] Haza AI, Coto AL, Morales P. Comparison of the ability of myricetin and quercetin to modulate the oxidative DNA damage induced by heterocyclic amines[J]. *Food and Nutrition Sciences*, 2011, 2(4): 356-365.
- [27] Jin SE, Ha H, Jeong SJ, et al. Effects of Korean traditional herbal formula for common cold on the activities of human CYP₄₅₀ isozymes[J]. *J Korean Med*, 2014, 35(2): 47-59.
- [28] 金桂芳, 胡克岐, 张弛腾, 等. 多氯联苯代谢活化的主要CYP亚型及结构-遗传毒性关系[C]//中国毒理学会湖北科技论坛论文汇编. 北京: 中国毒理学会学术委员会, 2015: 315.
- [29] Scheer N, Wilson ID. A comparison between genetically humanized and chimeric liver humanized mouse models for studies in drug metabolism and toxicity[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 21(2): 250-263.
- [30] 单文雅. 细胞色素P₄₅₀酶与药物相互作用研究进展[J]. 中国保健营养, 2015, 25(10): 54-55.

Δ 基金项目: 山东省自主创新及成果转化专项项目(No.2014ZZCX02105)

* 硕士研究生。研究方向: 药理学。电话: 0531-82612443。E-mail: 1261980291@qq.com

通信作者: 副研究员, 硕士生导师, 博士。研究方向: 心血管药理学。电话: 0531-82612443。E-mail: myling501@hotmail.com

(收稿日期: 2016-11-05 修回日期: 2017-05-09)
(编辑: 余庆华)