

藜豆及其变种的药理作用研究进展[△]

温红*, 谭蓓蓓, 窦冕, 邓霖芳, 单佳晶, 李君山, 刘江云[#](苏州大学医学部药学院, 江苏苏州 215123)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0568-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.33

摘要 目的:为藜豆及其变种的进一步研究与开发利用提供参考。方法:以“*Mucuna pruriens*”“藜豆”“猫豆”等为关键词,组合查询2008—2017年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中收录的相关文献,对藜豆及其变种药理作用等方面的研究进展进行归纳和综述。结果与结论:作为一种在全球热带、亚热带地区广泛分布的传统药用植物,藜豆及其变种在治疗帕金森病中的作用主要与左旋多巴及其类似物有关;其在治疗男性不育症、降血糖、抗蛇毒等其他方面也具有明确的药理作用,相关的氨基酸、生物碱、多酚、蛋白质等活性成分正在被逐步揭示。目前,藜豆及其变种的国际研究还主要集中在药效学验证方面,但其提取物的制备工艺和主要成分组成还不统一,其应用开发尚处于初级阶段。藜豆及其变种对于上述疾病的药理作用等方面的深入研究和资源开发利用仍有待进一步重视和加强。

关键词 藜豆;猫豆;变种;药理作用;活性成分;研究进展

藜豆(*Mucuna pruriens*)为豆科植物藜豆的种子,藜豆属植物原产于我国南部至印度东部地区,现约有150种,广泛分布于全球热带、亚热带地区^[1]。猫豆系藜豆变种龙爪藜豆(*Mucuna pruriens* var. *utilis* Burck),主产于我国广西、云南、贵州、广东等地区^[2]。在印度阿育吠陀传统医学中,习用藜豆治疗帕金森病、毒蛇咬伤、男性不育症等^[3]。在我国《本草纲目》中记载猫豆性温,味甘、微苦,有小毒,具温中、益气之功;而我国广西也有食用猫豆治疗帕金森病的传统。藜豆中治疗帕金森病的活性成分主要是左旋多巴(LD),目前工业生产天然来源的左旋多巴制剂就是从藜豆中提取制成;此外,藜豆中还含有氨基酸、生物碱、多酚、蛋白质等其他类型有效成分,其药理作用及相关药效物质基础研究在国际上备受关注^[4]。笔者以“*Mucuna pruriens*”“藜豆”“猫豆”等为关键词,组合查询2008—2017年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中收录的相关文献,对藜豆及其变种药理作用等方面的研究进展进行归纳和综述,旨在为其进一步研究与开发利用提供参考。

1 对帕金森病的防治作用

1.1 防治帕金森病

帕金森病是老年人中最常见的神经退行性疾病之一,主要与脑内多巴胺能神经的进行性病变有关。LD是人体神经递质多巴胺的前体物质,可在脑内多巴脱羧酶(DDC)的作用下生成多巴胺,从而发挥其治疗帕金森病的作用。LD与外周DDC抑制剂的复方制剂(如多巴丝肼片)是治疗帕金森病的一线药物,临床疗效确切。藜豆中约含有4%~6%的LD,是天然来源LD的提取原料^[3-4]。

近期一项纳入18例晚期帕金森病患者的临床试验研究,患者按随机序列先后单剂量服用藜豆粉末(含LD 5.7%),分为高(按LD计为17.5 mg/kg)、低(按LD计为12.5 mg/kg)两个剂量组,并以多巴丝肼片为对照药物进行自身对照比较。研究结果显示,服用两个剂量的藜豆粉末与服用多巴丝肼片(含LD 3.5 mg/kg)的患者比较,其以90和180 min时的运动反应为指标的临床疗效和安全性相当,且服用两个剂量的藜豆粉末较少发生异动症,差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,服用两个剂量的藜豆粉末治疗的副作用相对温和,虽然可能出现恶心、呕吐、头晕等症状,但停药后症状即会缓解,甚至消失^[5]。

藜豆治疗帕金森病的药效物质基础尚不完全清楚,除了其中所含LD外,一般推测可能与其中含有同外周DDC抑制剂作用类似的辅助成分有关^[6-7]。相关研究表明,与服用LD单药相比,服用同等剂量藜豆提取物(MPE)的LD平均生物利用度提高3.5倍^[7]。有文献报道,藜豆中含有微量的LD衍生物如1,1-二甲基-3-羧基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉(MD01)等^[4,8]。一项关于猫豆提取物(MDE)在大鼠体内药动学过程的研究结果显示,与LD同等剂量组相比,单次给药时MDE组大鼠的LD药动学参数无显著变化;MDE口服给药1周后,其LD生物利用度有所提高[药-时曲线下面积(AUC)的 $P<0.05$],推测与MDE中含有的MD01等衍生物的作用有关。

除了其中所含LD外,一般推测可能与其中含有同外周DDC抑制剂作用类似的辅助成分有关^[6-7]。相关研究表明,与服用LD单药相比,服用同等剂量藜豆提取物(MPE)的LD平均生物利用度提高3.5倍^[7]。有文献报道,藜豆中含有微量的LD衍生物如1,1-二甲基-3-羧基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉(MD01)等^[4,8]。一项关于猫豆提取物(MDE)在大鼠体内药动学过程的研究结果显示,与LD同等剂量组相比,单次给药时MDE组大鼠的LD药动学参数无显著变化;MDE口服给药1周后,其LD生物利用度有所提高[药-时曲线下面积(AUC)的 $P<0.05$],推测与MDE中含有的MD01等衍生物的作用有关。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81274190)

* 助理研究员。研究方向:药学高等教育研究与管理。电话:0512-65882090。E-mail:wenhong@suda.edu.cn

[#] 通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:天然药物活性成分研究与开发。电话:0512-65884301。E-mail:liujiangyun@suda.edu.cn

物成分相关^[9]。进一步的研究结果表明,猫豆中所含的MD01及其类似物具有外周DDC抑制活性,从而达到与多巴丝肼片相似的提高LD生物利用度的作用^[10]。但需要指出的是,MD01及其类似物在猫豆中总含量相对较低,约为LD的6%^[4],其作为外周DDC抑制剂的作用与多巴丝肼片中的苄丝肼相比可能较弱。

帕金森病患者长期服用LD复方制剂4~5年后可诱发以异常不自主运动为特征的异动症,这主要与多巴胺能神经的进行性病变、对LD的耐药和体内LD血药浓度起伏波动等多种因素有关^[11]。传统医学经验认为,藜豆治疗帕金森病较少发生异动症,这得到现代药理实验研究结果支持^[12-13],但具体机制及相关药效物质基础仍有待进一步临床研究予以阐释。

1.2 其他抗帕金森病相关作用

MPE还可通过抗氧化损伤^[14]、抗炎^[15-16]、免疫调节^[17]等多途径协同发挥抗帕金森病作用;除LD及其衍生物外,藜豆中还含有藜豆素(Stizolamine)、 α -藜豆氨酸(α -stizolobinic acid)等其他氨基酸和生物碱,以及黄酮、有机酸、脂肪酸、蛋白质等多种其他成分,但这些成分在藜豆抗帕金森病中所起的作用仍有待进一步研究^[18]。

2 对男性不育症的治疗作用

男性不育症与心理压力、阳痿、假射精、精子缺乏等因素密切相关。藜豆在印度传统医学中被作为生精、强壮剂使用。有研究者对180例22~45岁男性不育患者进行研究,结果发现,患者采用藜豆粉末口服给药(5 g/日)3个月后的精液质量与服药前自身对照比较有显著改善(乳酸、酪氨酸水平及精子浓度和活力等部分主要指标的 $P<0.05$),由此提示藜豆可以纠正男性不育症患者的物质和能量代谢以及激素失衡^[19]。采用雄性不育症大鼠模型为对象的一项实验研究结果显示,MPE可作用于下丘脑-垂体-性腺轴,通过提高精液中黄体化激素、促卵泡激素、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素等多种激素的水平来改善不育症^[20]。另有一项采用炔雌二醇致精子生成受损模型大鼠的研究结果显示,藜豆能有效恢复活性氧、线粒体膜电位水平,调节细胞凋亡,最终促进生殖细胞数量的增加;与模型组相比,藜豆组及LD组均可显著促进大鼠精子数量的恢复($P<0.05$)^[21]。但上述研究均未对相关药效物质基础进行报道。

一项对以链霉素诱导的糖尿病性勃起功能障碍雄性大鼠模型进行的研究发现,MPE口服给药(200 mg/kg)9周后,与模型组比较给药组可以显著提升大鼠附睾受损的精子浓度和活力,改善羟基和超氧阴离子等自由基氧化损伤以及线粒体功能指标($P<0.01$)^[22]。但该方面药

效物质基础并未报道。另一项同样对以链霉素诱导的糖尿病性勃起功能障碍雄性大鼠模型进行的研究发现,以萃取精制获得的藜豆水层组分口服给药(200 mg/kg)3周后,与模型组比较,给药组可以显著提升大鼠的所有性行为参数。该作用可能主要通过促进一氧化氮合酶的表达,进而提升一氧化氮释放量,由此维持阴茎组织中环鸟苷酸水平而产生。此外,该研究还发现,藜豆水层组分还可抑制糖尿病等代谢性疾病导致的阴茎组织功能衰退。在该藜豆水层组分中主要含有儿茶酚及其衍生物以及其他一些多酚成分,但不含有LD^[23]。

3 降血糖作用

一项研究采用MPE对正常大鼠和链脲霉素诱导的糖尿病模型大鼠进行实验,口服葡萄糖耐量试验发现正常大鼠给予MPE(100、200 mg/kg)2 h后,其血糖水平从127.5 mg/dL降低至75.6 mg/dL;而糖尿病模型大鼠连续给药21 d后,其血糖水平从240.5 mg/dL降低至90.6 mg/dL。结果表明,MPE具有明确的降血糖作用,但相关药效物质基础尚未报道^[24]。另一项研究采用藜豆醇提取物(5~100 mg/kg)对四氧嘧啶糖尿病模型大鼠进行实验,发现该提取物也有降血糖作用,且其有效成分存在于极性大的甲醇提取部位,而石油醚、氯仿、乙酸乙酯等中小极性溶剂提取部位无效^[25]。还有研究报道,给予糖尿病模型小鼠猫豆乙醇提取物(20 mg/kg)28 d后,与模型组相比,给药组能显著降低小鼠体内的血糖水平($P<0.05$),并能同时改善其伴随1型糖尿病所导致的机体氧化应激反应。该研究结果显示,猫豆乙醇提取物能增强模型动物体内内源性抗氧化系统活性,延缓糖尿病进展^[26]。此外,有研究表明,藜豆中所含异黄酮类成分具有抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,而这可能是其降血糖有效成分之一^[27]。

4 抗蛇毒作用

在印度、尼日利亚等地区都有口服藜豆防治蛇毒的习俗,其药效物质基础受到关注^[3,28]。研究发现,藜豆中的糖蛋白具有速效的直接抗蛇毒作用,同时也具有长效的免疫拮抗作用^[28]。进一步研究发现,从藜豆中分离得到一种主要的有效成分gpMucB糖蛋白,由分子量21、23、19 kb的3种亚基组成,在藜豆总蛋白中的含量约为10%,其具有耐热(高达50℃)、耐酸(pH 4~7)特性。该糖蛋白属于一种kunitz型胰蛋白酶抑制剂,可以抑制胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶活性,可直接抑制锯鳞蝰蛇毒的凝血酶原和类凝血酶激活作用^[29-30]。故推测其长效免疫抗体也可能具有与gpMucB糖蛋白亚基相似的抗原决定簇结构。

5 毒性作用

藜豆有小毒,不能直接服用。现有观点认为,这主要与藜豆中过高含量的LD有关^[9]。一般可通过冷浸、热浸等方式脱毒处理后服用。

6 结语

作为一种在全球热带、亚热带地区广泛分布的传统药用植物,藜豆及其变种在治疗帕金森病中的作用受到关注。目前一般观点认为,藜豆及其变种中除了含有LD外,还含有外周DDC抑制剂类似成分,可在多巴丝肼片等药物可及性相对不足的发展中国家考虑普及使用,但其与现有的LD复方制剂相比的临床价值仍有待进一步研究和确认。此外,藜豆及其变种在治疗男性不育症、降血糖、抗蛇毒等其他方面的药理作用及其机制也是研究重点,相关的氨基酸、生物碱、多酚、蛋白质等活性成分正在被逐步揭示。目前,藜豆及其变种的国际研究还主要集中在药效学验证方面,但其提取物的制备工艺和主要成分组成还不统一,其应用开发尚处于初级阶段。鉴于我国具有丰富的药用植物资源,藜豆及其变种对于上述疾病的药理作用等方面的深入研究和资源开发利用仍有待进一步重视和加强。

参考文献

- [1] LAMPARIELLO LR, CORTELAZZO A, GUERRANTI R, et al. The magic velvet bean of *Mucuna pruriens*[J]. *J Tradit Complement Med*, 2012, 2(4): 331-339.
- [2] 蔡军, 朱兆仪. 藜豆腐药用植物资源研究概况[J]. *中药材*, 1988, 19(2): 37-40.
- [3] 吴春岚, 潘卫东, 刘云, 等. 猫豆的现代研究进展[J]. *上海中医药大学学报*, 2011, 25(5): 104-107.
- [4] 邓霖芳, 谭蓓蓓, 窦冕, 等. HPLC法同时测定猫豆中左旋多巴及其衍生物含量[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(7): 845-848.
- [5] CILIA R, LAGUNA J, CASSANI E, et al. *Mucuna pruriens* in parkinson disease: a double-blind, randomized, controlled, crossover study[J]. *Neurology*, 2017, 89(5): 432-438.
- [6] CONTIN M, LOPANE G, PASSINI A, et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson disease: a kinetic-dynamic comparison with Levodopa standard formulations[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2015, 38(5): 201-203.
- [7] CASSANI E, CILIA R, LAGUNA J, et al. *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease: low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 365: 175-180.
- [8] MISRA L, WAGNER H. Alkaloidal constituents of *Mucuna pruriens* seeds[J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(18): 2565-2567.
- [9] YANG G, ZHANG F, DENG L, et al. Development and validation of an LC-MS/MS method for simultaneous quantification of levodopa and MD01 in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study of *Mucuna pruriens* extract[J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(9): 1506-1514.
- [10] 邓霖芳, 谭蓓蓓, 郝丽莉, 等. 左旋多巴衍生物对多巴脱羧酶活性的抑制作用研究[J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(14): 1186-1190.
- [11] BUCK K, FERGER B. L-DOPA-induced dyskinesia in parkinson's disease: a drug discovery perspective[J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(19/20): 867-875.
- [12] LIEU CA, KUNSELMAN AR, MANYAM BV, et al. A water extract of *Mucuna pruriens* provides long-term amelioration of parkinsonism with reduced risk for dyskinesias[J]. *Parkinsonism Relat D*, 2010, 16(7): 458-465.
- [13] KASTURE S, PONTIS S, PINNA A, et al. Assessment of symptomatic and neuroprotective efficacy of *Mucuna pruriens* seed extract in rodent model of Parkinson's disease[J]. *Neurotox Res*, 2009, 15(2): 111-122.
- [14] YADAV SK, PRAKASH J, CHOUHAN S, et al. *Mucuna pruriens* seed extract reduces oxidative stress in nigrostriatal tissue and improves neurobehavioral activity in paraquat-induced Parkinsonian mouse model[J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(8): 1039-1047.
- [15] YADAV SK, PRAKASH J, CHOUHAN S, et al. Comparison of the neuroprotective potential of *Mucuna pruriens* seed extract with estrogen in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced PD mice model[J]. *Neurochem Int*, 2014, 65: 1-13.
- [16] YADAV SK, RAI SN, SINGH SP, et al. Mp reduces inducible nitric oxide synthase expression in Parkinsonian mice model[J]. *J Chem Neuroanat*, 2017, 80: 1-10.
- [17] RAI SN, BIRLA H, ZAHRA W, et al. Immunomodulation of Parkinson's disease using *Mucuna pruriens* (Mp)[J]. *J Chem Neuroanat*, 2017, 85: 27-35.
- [18] KASTURE S, MOHAN M, KASTURE V. *Mucuna pruriens* seeds in treatment of Parkinson's disease: pharmacological review[J]. *Orient Pharm Exp Med*, 2013, 13(3): 165-174.
- [19] GUPTA A, MAHDI AA, AHMAD MK, et al. A proton NMR study of the effect of *Mucuna pruriens* on seminal plasma metabolites of infertile males[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55(5): 1060-1066.
- [20] SHUKLA KK, MAHDI AA, AHMAD MK, et al. *Mucuna pruriens* improves male fertility by its action on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(6): 1934-1940.
- [21] SINGH AP, SARKAR S, TRIPATHI M, et al. *Mucuna*

预混胰岛素在2型糖尿病治疗中的地位综合评价

卢岩*, 叶子平, 辛倩, 蔡万青, 郑义, 王焱琪, 孙利华[#](沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R587.1;R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0571-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.34

摘要 目的:明晰预混胰岛素在2型糖尿病(T2DM)治疗中的地位,为临床合理用药及医疗卫生决策提供参考。方法:以“Type 2 diabetes mellitus”“Insulin”“Pre-mixed insulin”“Guideline”和“2型糖尿病”“胰岛素”“预混胰岛素”“糖尿病防治指南”等为关键词,通过计算机检索 PubMed、ScienceDirect、SpringerLink 及中国知网、万方、维普等数据库(检索时限均为建库起至2016年9月13日),收集和筛选相关研究文献,并登录 T2DM 防治指南/共识发布官方网站查阅相关资料,从预混胰岛素作用特点、T2DM 防治指南使用建议和相关使用情况等方面进行整理和归纳,对其在 T2DM 治疗中的地位进行综合评价。结果与结论:作用特点方面,预混胰岛素可同时改善基础和餐时胰岛素分泌不足,更好地模拟生理胰岛素的分泌曲线,用于 T2DM 患者可有效控制空腹血糖和降低餐后血糖;而预混胰岛素类似物相较于预混人胰岛素,具有快速吸收、快速达峰和快速消除等药理学优势,在体内的代谢更接近于胰岛素的生理性分泌,可显著降低夜间和严重低血糖发生风险,在有效性和安全性方面相对更具优势。T2DM 防治指南使用建议方面,我国及美国、英国、印度等国家和国际糖尿病联盟等国际组织的相关指南/共识在起始和强化胰岛素治疗阶段均有使用预混胰岛素的建议,其中印度的指南仅推荐使用预混胰岛素。相关使用情况方面,相比于在欧美等国家,在诸如印度、马来西亚和菲律宾等一些亚洲国家,预混胰岛素用于治疗 T2DM 更为普遍;而在我国,超过 60% 接受胰岛素治疗的 T2DM 患者使用预混胰岛素进行治疗。基于现有公开发表的证据,鉴于我国 T2DM 患者具有胰岛素早相分泌不足、餐后高血糖问题突出等特点,推荐使用预混胰岛素方案,尤其预混胰岛素类似物是其胰岛素治疗的适宜选择。

关键词 预混胰岛素;预混胰岛素类似物;2型糖尿病;综合评价

- pruriens and its major constituent L-DOPA recover spermatogenic loss by combating ROS, loss of mitochondrial membrane potential and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54655.
- [22] SURESH S, PRITHIVIRAJ E, LAKSHMI NV, et al. Effect of *Mucuna pruriens* (Linn.) on mitochondrial dysfunction and DNA damage in epididymal sperm of streptozotocin induced diabetic rat[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 32-41.
- [23] DUANGNIN N, PHITAK T, POTHACHAROEN P, et al. In vitro and in vivo investigation of natural compounds from seed extract of *Mucuna pruriens* lacking L-DOPA for the treatment of erectile dysfunction[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(3): 238-252.
- [24] BHASKAR A, VIDHYA VG, RAMYA M. Hypoglycemic effect of *Mucuna pruriens* seed extract on normal and streptozotocin-diabetic rats[J]. *Fitoterapia*, 2008, 79(7/8): 539-543.
- [25] MAJEKODUNMI SO, OYAGBEMI AA, UMUKORO S, et al. Evaluation of the anti-diabetic properties of *Mucuna pruriens* seed extract[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2011, 4(8): 632-636.
- [26] 宋家东, 李佳星, 黄柳禹, 等. 猫豆乙醇提取物对糖尿病小鼠血糖和抗氧化能力的影响[J]. *食品科技*, 2017, 42(5): 213-218.
- [27] DENDUP T, PRACHYAWARAKORN V, PANSANIT A, et al. α -Glucosidase inhibitory activities of isoflavonones, isoflavones, and pterocarpans from *Mucuna pruriens*[J]. *Planta Med*, 2014, 80(7): 604-608.
- [28] TAN NH, FUNG SY, SIM SM, et al. The protective effect of *Mucuna pruriens* seeds against snake venom poisoning[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123(2): 356-358.
- [29] SCIRÈ A, TANFANI F, BERTOLI E, et al. The belonging of gpMuc, a glycoprotein from *Mucuna pruriens* seeds, to the Kunitz-type trypsin inhibitor family explains its direct anti-snake venom activity[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(10): 887-895.
- [30] HOPE-ONYEKWERE NS, OGUÉLI GI, CORTELAZZO A, et al. Effects of *Mucuna pruriens* protease inhibitors on *Echis carinatus* venom[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(12): 1913-1919.
- [31] NGATCHIC JT, SOKENG SD, NJINTANG NY, et al. Evaluation of some selected blood parameters and histopathology of liver and kidney of rats fed protein-substituted mucuna flour and derived protein rich product[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 57: 46-53.

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学和医药政策。E-mail: dreamy_luyan@163.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药物经济学与医药政策、医药投资效益与管理。电话:024-23986553

(收稿日期:2017-10-17 修回日期:2018-01-15)

(编辑:周 箐)