

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.044

氢溴酸高乌甲素的药理作用及临床应用研究进展*

魏华波¹, 张宝华², 谭兵¹综述, 王振华³, 李文武^{4△}审校

(1. 重庆市丰都县人民医院药剂科 408202; 2. 重庆市丰都县人民医院科教科 408202;
3. 烟台大学生命科学学院, 山东烟台 264005; 4. 重庆市丰都县人民医院院部 408202)

关键词: 高乌甲素; 临床应用; 不良反应; 注意事项

中图分类号: R969.3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)20-2660-03

氢溴酸高乌甲素(lappaconitine, LA)是国内首创的非成瘾性中枢镇痛药,因其镇痛作用强而无成瘾性、无蓄积现象和毒副作用轻而广泛应用于临床各种疼痛,如胃溃疡、胃炎、胆囊炎、风湿病、坐骨神经痛、牙痛、术后疼痛、癌痛等。研究发现 LA 除了具有强镇痛作用,还具有抗炎消肿、抗心律失常、抗癫痫、抗风湿、抗氧化、抗肿瘤、抗细菌、降温解热、局部麻醉和免疫调节等作用^[1-3]。随着临床的大量应用发现,LA 可引起严重过敏反应、致唾液腺肿大、心律不齐、传导阻滞、甚至心室颤动和耳毒性等不良反应,为临床的应用带来了困惑。本文就 LA 的药理作用、临床应用、不良反应及注意事项进行了综述。

1 药理作用

1.1 LA 的镇痛作用 电压依赖性钠/钾离子通道、核转录因子 NF- κ B 的表达、突触前膜对去甲肾上腺素和 5-羟色胺的重摄取、钙离子内流和 P 物质释放水平等在疼痛的发生、传导、治疗过程中发挥着重要的作用^[4-8]。研究发现,LA 能通过影响中枢神经系统电压依赖性钠离子通道来抑制轴突损伤引起的异位放电,发挥阻断神经传导作用;能通过抑制突触前膜对去甲肾上腺素和 5-羟色胺的重摄取,使突触间隙含量增加,从而抑制传入纤维 P 物质和生长抑素的释放而发挥强而持久的镇痛效应;LA 镇痛作用除了与这些机制有关外,还与抑制脑导水管周围灰质和皮质的钙离子内流,以及抑制核因子 NF- κ B 的表达水平有关。Ou 等^[9]报道,LA 也可通过减少神经元 P2X3 受体的表达及其敏感性来对大鼠背根神经节病理性疼痛发挥镇痛效果。研究发现,LA 作为典型的 C₁₉ 型二帖生物碱其镇痛作用与 A 环上的叔胺基、C-8 位上的乙酰氧基或乙氧基基团、C-14 位的芳香酯以及 D 环的饱和状态有着密切的关系^[10]。

1.2 LA 的抗炎消肿作用 机体损伤能诱发炎症细胞产生大量趋化因子,触发机体免疫应答,产生免疫因子;免疫因子可激发、诱导和调控炎症反应,又可激活神经内分泌系统产生应激激素,使机体处于应激状态^[11-12]。资料显示,LA 对二甲苯致小鼠耳壳肿胀,角叉菜胶、甲醛、完全弗氏佐剂所致大鼠足肿胀及琼脂肉芽肿增生均有显著抑制作用,提示 LA 具有抗急、慢性炎症的作用。Wang 等^[13]也报道,在小鼠身上 LA 能够明显抑制醋酸诱导的扭体反应、甲醛和热板法引起的疼痛、蛋清诱导的足跖肿胀以及二甲苯引起的耳廓肿胀。Ou 等^[9]报道,给大鼠后肢脚掌膜内注射 1 mL 2.5% 甲醛,24 h 后注射侧的踝关节及下肢明显肿胀,然后腹腔注射 LA 4 mg/kg 后,可使踝骨关节及下肢肿胀明显消退。这些研究提示 LA 可使创伤局

部组织的炎性反应减轻,炎性介质生成和吸收减少,阻断了刺激神经内分泌系统和调动免疫系统的起始因素,说明 LA 具有抑制术后应激反应和抗急、慢性炎症的作用,为其临床用于治疗风湿性、类风湿性关节炎引起的红肿、疼痛提供了理论依据。

1.3 LA 的心肌作用 众所周知,心脏电信号传导的基础是心肌细胞跨膜离子通道电流,而心肌细胞钠、钾、钙等离子通道顺序开放并保持动态平衡是心脏正常工作的基础。钠、钾、钙等离子通道功能的改变,引起离子通道间平衡失调,心肌电信号传导紊乱,从而诱发心律失常。LA 是一种具有抗心律失常作用的天然化合物,可通过调节电压依赖性钠/钾离子通道和通道上相关蛋白基因的表达;直接或间接抑制心脏的去极化,降低心脏传导系统的兴奋性来发挥其抗心律失常的作用。有研究发现,LA 能通过阻滞电位依赖性钠离子通道来降低心肌收缩力,提高心肌兴奋阈,导致心动过缓或心搏停止^[14-15],以此发挥其抗心率失常作用。Bryzgalov 等^[16]在氯化钙和肾上腺素诱发的心律失常模型中发现,LA 邻氨基苯甲酸部分的 C-5 位被卤素取代时显示更好的抗心律失常效应,而卤素衍代物中生物活性强弱是氯<碘<溴,说明 LA 是其卤素衍生物中最佳的抗心率失常药,具有临床应用前景。Vakhitov 等^[17]从基因水平对 LA 对心肌作用进行了研究,发现在 84 个心律失常相关基因中 LA 能增加编码钾离子通道基因如 *kcnj6*、*kcnj4*、*kcnj2*、*kcnj4*, 钙离子通道基因,以及囊泡上乙酰胆碱转运体基因 *slc18a3* 翻译时 mRNA 的表达水平;能减少钠离子通道基因 *scn8a*、钾离子通道基因 *kcnk1* 和 *kcnk1* 以及甘氨酸膜转动基因 *atp4a* 和 *slc6a9* 翻译时 mRNA 的表达水平;也能影响乙酰胆碱和甘氨酸转运体基因翻译时 mRNA 的表达水平,从生物分子层面上为 LA 的抗心率失常作用提供了依据。

1.4 LA 其他作用 近年研究发现,LA 除了在镇痛、抗心率失常和抗炎消肿方面具有良好作用外,还具有抗癫痫、抗肿瘤、抗细菌、抗氧化和免疫调节等作用。Ameri 等研究发现,LA 能通过抑制海马神经元活性来控制癫痫样活动。Solyanik 等^[18]在观察含 LA 的中草药提取物对两种不同转移能力 Lewis 肺癌细胞增殖和转移的影响时发现,提取物可以抑制高增殖低转移性 Lewis 肺癌的生长和转移,其中有 70% 以上原发肿瘤的生长被抑制,细胞 88% 的转移活性被抑制,说明 LA 具有抑制原发肿瘤和转移瘤的生长,抑制肿瘤转移的能力。有学者在研究中发现 LA 具有显著的抗菌活性。Shaheen 等^[3]报道,LA 以及其他几个乌头地上部分分离得到的二萜类生物碱具有抗炎、抗氧化和抗酪氨酸酶活性的作用。研究还发现 LA 能刺激

* 基金项目:国家自然科学基金项目(11175222);重庆市卫生局医学科研项目(2013-2-275)。 作者简介:魏华波(1985-),药师,硕士,主要从事临床药学服务工作。 △ 通讯作者,E-mail:2568462536@qq.com。

网状内皮细胞增生,增强白细胞和单核巨噬细胞的吞噬能力;对溃疡有愈合作用;能使患者食欲增加、精神好转、机体免疫指标提高,从而增强机体的免疫力、改善免疫功能。相信随着对 LA 研究的深入,在抗癫痫、抗肿瘤和抗炎、抗氧化和免疫调节方面会有更多的报道,在药理作用或作用机制方面会有新的研究成果出现。

2 LA 的临床应用和不良反应

LA 具有显著的镇痛、抗炎消肿、降温解热与局部麻醉作用,其镇痛强度是氨基比林的 7 倍,与哌替啶相当。因其强镇痛作用和免疫调节作用被选为癌症三阶梯止痛疗法的轻/中度癌痛止痛药,临床可用于轻/中度癌痛止痛和肿瘤患者的化疗辅助药。LA 还能协同吗啡提高其镇痛作用,减少用药量和不良反应。大量临床研究也证明,LA 可用于术中和术后镇痛:如 LA 复合芬太尼用于胃、胆囊、脾、结肠手术(腹腔镜手术除外),复合布托啡诺用于妇科术后静脉镇痛,腹腔镜下卵巢囊肿移除手术后镇痛,复合曲马多用于结肠癌和宫颈癌根治术后的镇痛,单独用于腹部和胆道手术术后镇痛;除了这些 LA 还可用于人工流产剖宫产镇痛、带状疱疹性神经痛、硬膜外注射术后镇痛、尿道综合征、软组织损伤和膝关节骨性关节炎、坐骨神经痛等。但随着 LA 在临床各种慢性疼痛和顽固性疼痛的广泛应用,相继有报道可引起严重过敏反应^[19-20],诱发紫癜,致唾液腺肿大,致耳乳突部肿块或耳鸣、听力下降等耳毒性,导致烦躁不安、口唇及舌发绀,可引起精神萎靡,浅昏迷状、心律不齐、传导阻滞、心室颤动,甚至引起小儿呼吸停止等不良反应,在临床应用中值得重视。

3 LA 临床使用注意事项

LA 是能致心脏和循环系统毒性的高乌头生物碱中毒性最低的一个单体。动物实验研究发现,LA 可引起动物心脏 T 波抬高、T 波 P 波融合、R 波变小和 S 波加深等心电图变化,在不严重影响房室传导时这些症状可逆,在导致动物死亡时大多都伴随严重呼吸抑制和惊厥^[21-22]。从而得知 LA 致动物死亡作用不仅是心脏功能受损造成的,但在中毒早期临床可表现心电图的改变,故临床应用时应密切关注患者心电图的变化,从而保证其用药安全性。有研究发现,LA 是一种的光敏性药物,其主要的产物(N-乙酰基邻氨基苯甲酸)也是一种有效的光敏剂;这两种化合物均具有亲脂性,可有效地结合到细胞膜,从而引起光毒损伤^[23-24],因此临床应用和保存时要注意避光,以免引起光毒损伤。LA 镇痛作用的发挥与脑内 5-HT 水平密切相关,利血平等影响脑内单胺类神经递质合成的药物可以减弱高乌甲素的镇痛作用,因而术后镇痛期间应避免使用影响脑内单胺类神经递质合成的药物。中枢钙离子水平的变化与 LA 的镇痛作用的产生有密切关系,外源性注入钙离子改变生理条件下细胞内钙离子浓度时可拮抗高乌甲素的镇痛作用,因而术后镇痛期间药物应用方面要注意钙离子的影响。

4 展 望

LA 因其特有的药理作用备受关注,随着研究的深入相继发现了其大量的药理作用,为其临床运用提供了理论依据。如今在临床中主要用其强镇痛作用,广泛用于癌症的晚期镇痛和围术期镇痛两方面。无论经硬膜外途径或静脉途径给药,或配伍局麻药物、阿片类药物、单独使用都具有较好的效果。调查发现,在我国的癌症患者中,有 57.1% 的患者经常发作或持续性癌痛,有 28.2% 的患者存在大于 7 分的重度癌痛,对于这些中晚期癌症患者出现的持续、顽固性疼痛,需要长期使用镇痛药,以达到无痛生存。目前镇痛药物中疗效确切的主要有吗啡

和哌替啶,但易产生成瘾性、耐药性和便秘等不良反应;而具有良好的镇痛效果的 LA 不易产生耐药性和成瘾性,且口服方便,在癌痛止痛方面具有巨大的应用空间。研究证明,对于临床围术期镇痛患者,将不同剂量的 LA 注入硬膜外腔进行镇痛治疗,比静脉注射、肌肉注射和口服等给药法疗效要高,并且没有硬膜外注射吗啡的延迟性呼吸抑制和潜在成瘾性等相关的不良反应和并发症,固 LA 可替换吗啡用于临床硬膜外术后镇痛。随着研究的不断深入,LA 的众多药理作用被发现,镇痛范围不断扩大,其临床应用前景广泛被看好,但在临床应用中需要密切关注 LA 的不良反应和注意事项,使其临床使用做到安全、有效和合理。

参考文献:

- [1] Fujita Y. Aconite poisoning[J]. Chudoku Kenkyu, 2013, 26(2):102-106.
- [2] Ahmad M, Ahmad W, Ahmad M, et al. Norditerpenoid alkaloids from the roots of Aconitum heterophyllum wall with antibacterial activity[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2008, 23(6):1018-1022.
- [3] Shaheen F, Ahmad M, Khan MT, et al. Alkaloids of aconitum leave and their anti-inflammatory antioxidant and tyrosinase inhibition activities[J]. Phytochemistry, 2005, 66(8):935-940.
- [4] Altshuler J, Spoelhof B. Pain, agitation, delirium, and neuromuscular blockade: a review of basic pharmacology, assessment, and monitoring[J]. Crit Care Nurs Q, 2013, 36(4):356-369.
- [5] Argoff C. Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management[J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(10):2019-2031.
- [6] Hartrick CT. Noradrenergic reuptake inhibition in the treatment of pain[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(12):1827-1834.
- [7] Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(10):1437-1449.
- [8] Segall SK, Maixner W, Belfer I, et al. Janus molecule I: dichotomous effects of COMT in neuropathic BS nociceptive pain modalities[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2012, 11(3):222-235.
- [9] Ou S, Zhao YD, Xiao Z, et al. Effect of lappaconitine on neuropathic pain mediated by P2X3 receptor in rat dorsal root ganglion[J]. Neurochem Int, 2011, 58(5):564-573.
- [10] Wang JL, Shen XL, Chen QH, et al. Structure-analgesic activity relationship studies on the C(18)- and C(19)-diterpenoid alkaloids[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2009, 57(8):801-807.
- [11] Santos S, Oliveira A, Lopes C. Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines[J]. Nutr Res, 2013, 33(90):687-695.
- [12] Cavanagh MM, Weyand CM, Goronzy JJ. Chronic inflammation and aging: DNAdamageti tips the balance[J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24(4):488-493.

- [13] Wang YZ, Xiao YQ, Zhang C, et al. Study of analgesic and anti-inflammatory effects of lappaconitine gelata [J]. J Tradit Chin Med, 2009, 29(2): 141-145.
- [14] Wright SN. Comparison of aconitine-modified human heart (hH1) and rat skeletal (mul) muscle Na⁺ channels: an important role for external Na⁺ ions [J]. J Physiol, 2002, 538 (Pt 3): 759-771.
- [15] Tolstikova TG, Bryzgalov AO, Sorokina IV, et al. Formation of salts with hydrobromic acid determines the antiarrhythmic effect of lappaconitine derivatives [J]. Dokl Biol Sci, 2007, 415(3): 265-266.
- [16] Bryzgalov AO, Romanov VE, Tolstikova TG, et al. Lappaconitine: influence of halogen substituent on the antiarrhythmic activity [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2013, 30(7): 621-630.
- [17] Vakhitova V, Farafontova EI, Khisamutdinova R, et al. To the mechanisms of antiarrhythmic action of allapinine [J]. Bioorg Khim, 2013, 39(10): 105-116.
- [18] Solyanik GI, Fedorchuk AG, Pyaskovskaya ON, et al. Anticancer activity of aconitine-containing herbal extract BC1 [J]. Exp Oncol, 2004, 26(4): 307-311.
- [19] 张岩, 姚荧. 昂丹司琼和高乌甲素联用致唾液腺肿大 2 例 • 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.045
- [20] 魏华波, 范艾玲, 秦争平. 注射用氢溴酸高乌甲素致耳毒性 2 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(17): 1413-1414.
- [21] Lin CC, Chou HL, Lin JL. Acute aconitine poisoned patients with ventricular arrhythmias successfully reversed by charcoal hemoperfusion [J]. Am J Emerg Med, 2002, 20(1): 66-67.
- [22] Sheikh-Zade YR, Cherednik IL, Galenko-Yaroshevskii PA. Peculiarities of cardiotropic effect of aconitine [J]. Bull Exp Biol Med, 2000, 129(4): 365-366.
- [23] Polyakov NE, Simaeva OA, Taraban MB, et al. CIDNP and EPR study of phototransformation of lappaconitine derivatives in solution [J]. J Phys Chem B, 2010, 114 (13): 4646-4651.
- [24] Zhou M, Li Y, Liu C, et al. Simultaneous determination of lappaconitine hydrobromide and isopropiram fumarate in rabbit plasma by capillary electrophoresis with electrochemiluminescence detection [J]. Electrophoresis, 2012, 33 (16): 2577-2583.

(收稿日期: 2014-02-04 修回日期: 2014-03-18)

环介导等温扩增技术用于消化道和呼吸道病毒检测的研究进展*

李文桂 综述, 陈雅棠 审校

(重庆医科大学附属第一医院传染病寄生虫病研究所 400016)

关键词: 环介导等温扩增技术; 消化道病毒; 呼吸道病毒; 检测

中图分类号: Q78

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)20-2662-04

消化道病毒包括肠道病毒、肝炎病毒和急性胃肠炎病毒等, 可分别引起肝炎、急性胃肠炎和手足口病等疾病, 呼吸道病毒是呼吸性疾病的一种病原体。据报道 90% 以上急性呼吸道感染是由呼吸道病毒引起的。在收集到的消化道和呼吸道标本中检测到相应病毒是诊断这类疾病的金标准, 但通常阳性率较低, 需要花费大量的物力和人力等资源; 随后人们利用免疫学方法检测这些病毒刺激机体产生的循环抗原或循环抗体, 尽管敏感性较高, 但存在较多的假阳性; 接着人们采用 PCR 方法检测这些病毒, 敏感性和特异性有了较大的提高, 但昂贵的 PCR 仪购置限制了它的广泛应用, 研制新的病毒检测技术已迫在眉睫。

Notomi 等^[1]针对一段 200 bp 左右的靶基因保守区域的 6 个特异序列设计 4 条引物, 即上游内部引物(FIP)、下游内部引物(BIP)、上游外部引物(F3)和下游外部引物(B3), 利用一种具有链置换反应的 DNA 聚合酶和 2 对设计引物, 对靶序列上的 6 个特异序列进行核酸扩增, 在 65 °C 的等温条件下反应 1 h 即可将靶序列 DNA 扩增 10⁹~10¹⁰ 倍, 产生肉眼可见的白色焦磷酸镁沉淀, 该技术命名为环介导等温扩增技术(loop-media-

ted isothermal amplification, LAMP)。为了提高扩增效率, Nagamine 等^[2]设计了上游环状引物(FLP)和下游环状引物(BLP)。这对环引物可加快反应速度, 在 30~45 min 即可实现目的基因的扩增。LAMP 技术具有较高的敏感性、较强的特异性, 不需昂贵仪器, 使用简捷、花费时间短, 可目测判定结果等许多优点, 可用于临床微生物的快速诊断, 在各级实验室具有广阔的前景。随后 LAMP 检测消化道和呼吸道病毒的研究在国内外迅速开展起来, 并有了许多报道, 本文就这些报道展开综述。

1 消化道病毒 LAMP 检测

1.1 肠道病毒 人肠道病毒 71 型(human enterovirus 71, HEV71)和口足疫病毒(foot-and mouth disease virus, FMDV)均是常见的肠道病毒, 可分别引起人的手足口病和家畜的口蹄疫。Nie 等^[3]针对 HEV71 的 VP1 基因设计 3 对引物进行 RT-LAMP, 发现 HEV71 反应管为阳性, 而 ECHO 病毒对照为阴性, 其检测该病毒的敏感性为每管 0.04 TCID₅₀; 将其用于 25 例 HEV71 患者粪样的检测, 发现其阳性率为 100%。李坤等^[4]针对 HEV71 的 VP2 基因设计 2 对引物进行 RT-LAMP,