

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.04.023

中药盐酸小檗碱的研究进展*

贾少辉 张春燕 孙珊珊 综述

(济宁医学院药学院, 山东 日照 276826)

关键词 盐酸小檗碱; 剂型; 制备工艺**中图分类号**: R932 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2012)08-302-03

盐酸小檗碱是从黄连等植物中提取的一种异喹啉类生物碱,临床上主要用于清热解毒、治疗肠道感染,近年发现还有治疗心律失常、高血压、高血脂、糖尿病和抗肿瘤等作用,对人类肝癌细胞、艾氏腹水瘤、结肠癌细胞、食道癌细胞系、鼻咽癌细胞、膀胱癌细胞、恶性畸胎瘤细胞等都具有一定的抑制和杀灭作用^[1]。盐酸小檗碱目前主要剂型为片剂和胶囊。但是,小檗碱的体内吸收情况表明,其在胃肠道较为稳定,不易被吸收,用于治疗腹泻和糖尿病可以利用其本身的抗炎杀菌和抑制葡萄糖的肠道吸收而发挥疗效。但是用于治疗其他疾病则必须以其被机体吸收入血为前提。而肌肉注射或者静脉滴注给药,不仅不方便给药,还易引起过敏性休克、药疹等不良反应,目前报道的小檗碱的毒副作用多是由于注射给药引起。因此,解决小檗碱的体内吸收问题也成为开发新药的关键所在。截至目前已经有很多研究人员做了这方面的尝试,本文将对这些文献进行系统的整理和总结,希望为该领域的研究工作者,特别是基于提高小檗碱体内吸收而开发新药的研究工作者,提供有关研究进展。

1 临床应用研究

1.1 抗动脉粥样硬化作用

Lee 等^[2]的研究发现,小檗碱通过巨噬细胞激活肝脏 X 受体(LXR α)活性,增强 ATP 结合的膜盒转运蛋白 A1(ABCA1)的表达,增强胆固醇的流出,阻碍泡沫细胞的形成,起到抗动脉粥样硬化作用。

1.2 抗糖尿病作用

动物和细胞模型均已表明小檗碱具有明显的降血糖作用,但具体机制尚不明确。Cok 等^[3]研究了小檗碱对仅表达 GLUT1 的 L929 纤维原细胞葡

萄糖摄入的影响。结果表明,小檗碱可以将葡萄糖吸收的 K_m 值从 $6.7 \pm 1.9 \text{ mM}$ 降至 $0.55 \pm 0.08 \text{ mM}$,但对 $V(\text{max})$ 无影响。小檗碱的降糖作用部分归功于对 GLUT1 传导的激活作用。Chen 等^[4]以雄性大鼠腹腔注射链脲佐菌素诱导糖尿病,研究小檗碱对葡萄糖稳态和一些胰岛素敏感性生物标志物的作用。注射 2 周后,大鼠空腹血糖 16.7 mM/L ,对糖尿病组大鼠经灌胃小檗碱 100 mg/kg/d 。7 周后,小檗碱显著降低了大鼠空腹血糖水平并改善了口服糖耐量。小檗碱降低血浆游离脂肪酸 C 反应蛋白水平但并未影响血浆胰岛素水平。应用小檗碱治疗糖尿病大鼠显著降低血浆甘油三酯和胆固醇水平。此外,小檗碱还抑制二肽酶-4 和蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 活动。

1.3 治疗类风湿性关节炎

Wang 等^[5]研究了小檗碱的抗类风湿性关节炎作用。结果表明,小檗碱可以明显抑制免疫血清缺乏的人的细胞增殖,且呈剂量依赖。细胞周期分析表明,小檗碱的阻滞发生于 G0/G1 期。小檗碱通过增加凋亡蛋白基因的表达,降低抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xl,破坏线粒体膜电位,激活 caspase-3,9 和聚(ADP-核糖)聚合酶增加 rafss 的细胞凋亡,小檗碱对治疗类风湿性关节炎具有潜在的治疗意义。

1.4 抗炎作用

Yan 等以葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导大鼠肠道损伤和结肠炎,灌胃给予小檗碱,测定临床参数、肠道的完整性、促炎性细胞因子的水平,和结肠巨噬细胞和上皮细胞信号通路。结果表明,小檗碱改善了 DSS 诱导的大鼠体重减轻,提高了髓过氧化物酶活性,降低了结肠损伤和炎症的程度。DSS 上调了结肠促炎性细胞因子水平,小檗碱降低了肿瘤坏死因子,干扰素- γ ,及白介素-17 的水平。小檗碱通过抑制结肠巨噬细胞和上皮细胞中促炎性细胞

* [基金项目]济宁市科技局 2009 年资助项目

因子的生产,促进结肠巨噬细胞的凋亡^[6]。

1.5 抗癌作用

Kyoung 等^[7]贴壁培养甲状腺癌的细胞株 8505C 和 TPC1,分析小檗碱对细胞生长速度,生长周期和细胞凋亡的影响。结果表明,两个细胞系的生长速率减慢程度与小檗碱的剂量呈现剂量依赖。8505C 细胞给予小檗碱后细胞凋亡显著,而 TPC1 细胞显示细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期。免疫印迹的 p-27 表达表明小檗碱诱导 p-27 在 8505C 细胞稍有上调,但显著提高了 TPC1 细胞的 p-27 水平。

1.6 预防骨质疏松

Xu 等^[8]研究了小檗碱对大鼠糖皮质激素性骨质疏松的预防作用。雄性 SD 大鼠分别给予糖皮质激素,糖皮质激素和小檗碱,糖皮质激素和碳酸钙与维生素 D₃ 12 周。结果表明:小檗碱和碳酸钙与维生素 D₃ 可以防止骨密度、骨小梁数量、骨小梁厚度、骨矿化沉积率的降低,小檗碱通过抑制骨吸收和促进骨形成预防糖皮质激素性骨质疏松症。

2 以提高体内吸收为目的的新剂型

2.1 脂质体

李莉等^[9]采用薄膜分散-pH 梯度-探头超声法制备盐酸小檗碱脂质体,测定其包封率和粒径,以透射电镜观察脂质体形态,制备得到盐酸小檗碱脂质体平均粒径为(158±5)nm,盐酸小檗碱包封率为 91.8%。

2.2 微球

Liu 等以 thiolated chitosan 为微球材料,HPMCAM 为微球包衣材料,制备出盐酸小檗碱十二指肠定位微球^[10]。形态观察实验表明,以 HPMCAM 包衣制备的微球在模拟胃液中 2h 保持完整,在模拟十二指肠液中迅速溶解。体外实验结果表明,该微球在模拟胃液中 2h 释放度仅为 4.75%,在模拟十二指肠液中 6h 释放度约为 90%。

2.3 分散片

Liu 等以 Eudragit L100, S100 and PEG-6000 为结肠定位材料,微晶纤维素、低聚羟丙甲纤维素、羧甲基淀粉钠、羟丙基甲基纤维素为速释材料,制备三黄分散片,黄芩苷和盐酸小檗碱的释药速率较 2005 版三黄片标准加速 1 倍,而大黄蒽醌在结肠部位的释药减慢一半,有利于大黄导泻作用的发挥^[11]。

2.4 溶液剂

Chen 等^[12]制备了甲壳素和盐酸小檗碱的混合溶液,研究了甲壳素和盐酸甲壳素对盐酸小檗碱大鼠肠道吸收的促进作用。实验结果表明:当处方中甲壳素的含量为 0.5%,1.5%,3.0% 时,可以分别产生 1.9,2.2,2.5 倍的加速吸收作用;而 2.0% 和 3.3% 盐酸甲壳素的加入对 C_{max} or AUC_{0-36 h} 影响甚小,没有产生加速小檗碱肠道吸收的效果。

3 皮肤及黏膜用药新剂型

3.1 凝胶剂

张国雨^[13]采用正交实验法,对 HPMC 浓度、PEG400 用量和甘油用量三因素进行考查,优选出盐酸小檗碱凝胶剂最佳处方为:盐酸小檗碱 0.5g,HPMC2.0g,PEG400 1.0g,甘油 4.0g,亚硫酸氢钠 0.1g,为烧伤、烫伤等需体外局部用药的患者提供了一种新的选择。

3.2 透皮吸收软膏剂

Nikunjana 等^[14]以蜂蜡、液体石蜡为基质,薄荷醇为促渗剂,制备盐酸小檗碱透皮吸收乳膏剂,进行了处方优化和药物含量测试、黏度测试、体外渗透实验和刺激性测试、抗感染研究,结果表明乳膏中主药含量为 99.2%~100.1%;随着薄荷醇用量的增多,乳膏黏度下降;体外实验结果表明该乳膏剂抗革兰氏阳性菌 *S. aureus* 和真菌 *C. albicans* 效果显著。

3.3 眼用原位凝胶剂

郝吉福等^[15]以泊洛沙姆 407 和 188 为温敏材料,制备温度敏感型盐酸小檗碱眼用原位凝胶,所得处方为 25% 泊洛沙姆 407 和 4.19% 泊洛沙姆 188,在 29.7℃ 为自由流动的液体,泪液稀释后在 34.5℃ 能够发生相变形成凝胶。室温下制剂以液体形式给药,经结膜囊内给药后,能迅速在眼内发生相转变形成半固体状凝胶,黏附于角膜和结膜囊表面,延缓药物释放,使药物在眼部的滞留时间延长,从而提高生物利用度。原位凝胶为眼部药物传递提供新的给药系统,体现出良好的眼部应用前景。

4 定位释放新剂型

4.1 纳米粒

Chang 等^[16]以肝素为成壳材料,制备盐酸小檗碱纳米粒,体外实验研究结果表明:以肝素为载

体的药物传递系统可以将小檗碱的释放部位集中于被幽门螺杆菌感染的部位,显著抑制幽门螺杆菌的生长,并可降低被幽门螺杆菌感染的细胞的细胞毒性。

4.2 结肠定位片

刘欣等^[17]以羟丙甲纤维素 HPMC 作为隔离层,pH 敏感丙烯酸树脂 EudragitL30D 与 EudragitS100 混合包衣液作为肠溶层,渗透型丙烯酸树脂 EudragitRL30D 和 EudragitRS30D 混合液作为缓释层,以柠檬酸三乙酯作为增塑剂,滑石粉作为抗粘剂,用丙烯酸树脂水分散体包衣技术制备 pH 敏感-时间控释型盐酸小檗碱结肠定位包衣片,该包衣片在 0.1 mol/L 盐酸溶液中 2h 无药物释放,在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中 3h 药物释放低于 10%,在 pH7.8 的磷酸盐缓冲液中呈缓慢释放,12h 内药物释放量在 70%左右,累积释药百分率高于标示量的 80%。

从中草药中分离得到的许多活性天然产物往往有比较丰富的生理功能,黄连素是其中使用最多的天然产物之一。对它们进行适当的结构改造或剂型设计就有可能开发出生物利用度更高、特异性更强的新型药物^[18-19]。基于我国国情,开展以活性天然产物为基础的创新药物研究应该是我国新药研发工作者予以高度关注的研究领域。总之,小檗碱类化合物的研究报道很多,证明该类化合物存在着广泛的药效作用,对其进行剂型设计,充分发挥各类新型药用辅料的作用,并且在保证活性的同时改善生物利用度,或可成为开发盐酸小檗碱新药研究的一条重要途径。

参考文献:

- [1] Li B, Zhu WL, Chen KX, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives[J]. Yao Xue Xue Bao, 2008, 43(8):773-778.
- [2] Lee TS, Pan CC, Peng CC, et al. Anti-atherogenic effect of berberine on LXRA α -ABCA1-dependent cholesterol efflux in macrophages[J]. J of Cell Biochemistry, 2010, 111(1): 104-110.
- [3] Cok A, Plaisier C, Salie MJ, et al. Berberine acutely activates the glucose transport activity of GLUT1[J]. Biochimie, 2011, 93(7):1187-1192.
- [4] Chen Y, Wang Y, Zhang S. Berberine improves glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic rats in association with multiple factors of insulin resistance[J]. ISRN Endocrinol, 2011, 156(9):1101-1109.
- [5] Wang XH, Jiang SM, Sun QW. Effects of berberine on human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Exp Biol Med, 2011, 236(7):859-866.
- [6] Yan F, Wang LH, Shi Y, et al. Berberine promotes recovery of colitis and inhibits inflammatory responses in colonic macrophages and epithelial cells in DSS-treated mice[J]. Am J of physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 302(5):504-514.
- [7] Park KS, Kim JB, Bae J, et al. Berberine Inhibited the Growth of Thyroid Cancer Cell Lines 8505C and TPC1[J]. Yonsei Med J, 2012, 53(2):346-351.
- [8] Xu D, Yang W, Zhou CH, et al. Preventive Effects of Berberine on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Rats[J]. Planta Med, 2010, 76(16):1809-1813.
- [9] 李莉,王振华,王玉蓉,等. 盐酸小檗碱脂质体制备与质量评价研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(7):221-224.
- [10] Liu YH, Zhu X, Zhou D, et al. pH-Sensitive and mucoadhesive microspheres for duodenum-specific drug delivery system[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37(7):868-874.
- [11] Liu C, Liu X, Tong JM, et al. Design and evaluation of Sanhuang dispersible tablet—an efficient delivery system for Traditional Chinese Medicine[J]. Pharm Dev Technol, 2009, 14(5):506-515.
- [12] Chen W, Fan DJ, Meng LK, et al. Enhancing effects of chitosan and chitosan hydrochloride on intestinal absorption of berberine in rats[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2012, 38(1):104-110.
- [13] 张国雨. 盐酸小檗碱凝胶剂处方的优选[J]. 天津化工, 2009, 23(1):22-23.
- [14] Nikunjana Patel, Natvar Patel, Rakesh Patel, The formulation and evaluation of topical bBerberine-hydrochloride products, Pharm Technol, 2010, 34(5):60-69.
- [15] 郝吉福,赵雪梅,王建筑,等. 温度敏感型盐酸小檗碱眼用原位凝胶的制备研究[J]. 中草药, 2010, 41(4):550-554.
- [16] Chang CH, Huang WY, Lai CH, et al. Development of novel nanoparticles shelled with heparin for berberine delivery to treat Helicobacter pylori [J]. Acta Biomaterialia, 2011, 7(2): 593-603.
- [17] 刘欣,薛红梅,王建明,等. 盐酸小檗碱结肠定位包衣片的制备工艺和体外释放研究[J]. 世界科技研究与发展, 2008, 30(3):347-351.
- [18] Tan W, Li YB, Wang X. Berberine hydrochloride: anticancer activity and nanoparticulate delivery system[J]. Int J of Nanomedicine, 2011, 42(6):1773-1777.
- [19] Jin T, Ying F, Sun TS. Berberine and Coptidis rhizoma as novel antineoplastic agents; a review of traditional use and biomedical investigations [J]. Ethnopharmacol. 2009, 126(1):5-17.

(收稿日期 2012-05-13)