

天麻素注射液的药理机制及临床应用研究进展[△]

李云^{1*}, 王志伟², 耿岩玲², 刘大会³, 王晓², 周洪雷^{1#}(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250014; 2. 山东省中药质量控制技术重点实验室/山东省分析测试中心, 济南 250014; 3. 云南省农业科学院药用植物研究所, 昆明 650231)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4602-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.46

摘要 目的:了解天麻素注射液的药理机制及临床应用研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就天麻素注射液的药理机制、临床应用及不良反应进行归纳和总结。结果:天麻素注射液的有效成分天麻素能在脑中降解为天麻苷元,从而发挥镇静、催眠等中枢抑制效应;降低外周血管阻力、增加动脉血管顺应性、增加心脑血管血流量,发挥对心脏血管的保护作用;还可促进脑源性神经营养因子信使RNA的分泌并抑制受损神经元的凋亡,减轻 β -淀粉样蛋白对海马神经元的神经毒性,并提高脑内胆碱乙酰转移酶的活力,改善学习记忆力;还能降低糖尿病患者的血糖、三酰甘油、总胆固醇浓度,并提高超氧化物歧化酶的活性,用于治疗糖尿病周围神经病变。天麻素注射液临床用于治疗失眠、高血压、冠心病、中风、头痛、眩晕、神经衰弱、老年痴呆和糖尿病等疾病,具有显著疗效。其不良反应包括过敏反应、口干、头晕等。结论:天麻素注射液药理机制广泛,应加强对其实质基础的深入分析,开展系统的药理、毒理学研究;天麻素保护神经的药理机制、穴位注射治疗失眠和头痛等治疗方式均有待进一步研究;还应加强对天麻素注射液药品不良反应发生机制的研究,提高其用药安全性。

关键词 天麻;天麻素注射液;药理机制;临床应用

天麻为兰科,属多年生草本植物^[1],天麻素是天麻的提取物,化学名称为对羟基苯甲醇- β -D-吡喃葡萄糖苷,具有镇静、催眠、抗惊厥、抗癫痫、益智和神经保护等药理功效,以天麻素为主要成分的天麻素注射液在临床上应用广泛。天麻素注射液为单体制剂,具有镇静、催眠的作用,还能扩张血管、降低外周阻力、改善微循环、增加心肌血流量,保护心肌细胞和损伤的血管内皮细胞、抑制缺血再灌注损伤细胞的凋亡、改善学习记忆力等^[2],临床用于治疗失眠症、心脑血管疾病(高血压、冠心病、中风)、神经系统疾病(头痛、眩晕、神经衰弱)、老年痴呆和糖尿病等。笔者查阅近年来国内外相关文献,就天麻素注射液的药理机制、临床应用及不良反应进行归纳和总结,以期为其深入研究和临床合理应用提供参考。

1 药理机制

1.1 镇静、催眠作用

我国学者于1979年在天麻中分离出天麻素单体,并用大量的药理学研究证明了天麻素具有明显的镇静、催眠作用。游金辉等^[3]给小鼠静脉注射³H-天麻素和³H-天麻苷元30 s后,检测到脑中³H-天麻素与³H-天麻苷元比例约为2.01:7.02,可见天麻素能透过血脑屏障,但其速度低于天麻苷元;同时检测到小鼠各组织中的天麻苷元的含量分别为肝25.9%、血2.2%、脑42.3%,说明脑中的天麻苷元不完全由天麻素在肝脏或血中代谢降解而来,而是天麻素可以在脑中降解为天麻苷元。王俏^[4]的体外研究证明,天麻苷元是脑细胞膜苯二氮草受体的配基。因此,天麻素镇静、催眠的药理机制可能是天麻素在脑中降解为天麻苷元并留存于脑组织,天麻苷元作为苯二氮草受体的配基,作用于苯二氮草受体,通过增强 γ -氨基丁酸/苯二氮草受体复合体的功能,从而发挥镇静等中枢抑制效应。

1.2 保护心脑血管作用

心脑血管疾病常见于60岁以上老年群体,主要为高血压、

高血糖和高血脂等。天麻素对心脑血管具有保护作用,可能通过改善血流动力学,降低外周血管阻力、增加动脉血管顺应性、增加心脑血管血流量和改善患者微循环等治疗动脉硬化等疾病;另一方面,天麻素能够改善血管内活性物质,通过上调血浆内皮素(ET)、降低过高的一氧化氮(NO)来治疗高血压等疾病^[5]。黄秀凤等^[6]研究了合成天麻素对心肌细胞搏动和组织化学变化的影响,发现天麻素可使培养心肌细胞的琥珀酸脱氢酶(SDH)、三磷酸腺苷酶(ATP)和乳酸脱氢酶(LDH)活性增强,使心肌细胞搏动频率加快,收缩力增强,表明天麻素能够促进心肌细胞能量代谢,且对心肌细胞无损伤。

1.3 保护神经系统作用

天麻素能够减轻多种因素造成的神经元损伤,并抑制受损神经元的凋亡。天麻素通过上调不同舒缩状态下血管的血流速度和改善低ET状态,降低过高的 β -内啡肽(β -EP)和NO发挥抗偏头痛的作用^[7-8]。

Song CW等^[9]的研究建立了大鼠脊髓损伤模型,腹腔注射天麻素后发现,天麻素能够通过促进脑源性神经营养因子(BDNF)信使RNA(mRNA)的分泌,改善模型大鼠损伤的脊髓神经组织,保护神经细胞免受损伤。天麻素对神经细胞的毒性损伤具有一定保护作用,其机制可能为调节递质性氨基酸的含量,抑制谷氨酸的释放,减弱谷氨酸对受体的刺激,维持兴奋性和抑制性氨基酸的动态平衡^[10];通过抑制酪氨酸蛋白酶A4(EphA4)的表达,调控细胞形态及其存活,对抗其诱发的细胞凋亡、抑制轴突生长、轴突退缩和影响突触传递等^[11]。

1.4 改善学习记忆力

老年性痴呆可分为血管性痴呆、阿尔茨海默病和两者的混合型,天麻素可通过多种途径防治老年性痴呆。罗国刚等^[12]的研究发现,天麻素可通过减轻 β -淀粉样蛋白(A β)对海马神经元的神经毒性,上调细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)的基因表达及磷酸化,对阿尔茨海默病起到预防作用。张春燕等^[13]的研究纳入80例血管性痴呆患者,分别滴注天麻素和吡拉西坦,以简易智能测量表和脑血流变化为疗效评价指标,结果发现天麻素能通过增加脑血流量,改善脑部血液循环发挥疗效。张乐多等^[14]的研究发现,天麻素通过提高脑内胆碱乙酰转

[△] 基金项目:山东省科技发展计划项目(No.2014GZX219003)

* 硕士生。研究方向:中药及复方活性成分与质量控制。电话:0531-82605348。E-mail:liyun137934@163.com

通信作者:教授,博士后。研究方向:中药及复方活性成分与质量控制。电话:0531-82613129。E-mail:zhouhongleitcm@163.com

移酶(ChAT)的活力,降低脑内乙酰胆碱酯酶(AchE)的活力,提高血管性痴呆大鼠的学习记忆力,但目前尚缺乏对5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经介质的相关研究。

1.5 治疗糖尿病周围神经病变(DPN)

天麻素可以降低糖尿病患者的血糖、三酰甘油和总胆固醇浓度,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,其机制与降低胞外LDH的活性、减轻高糖对血管内皮细胞的损伤有关^[15]。糖尿病易引发糖尿病性神经痛,严重影响患者的生活质量。Sun W等^[16]的研究发现,天麻素可以抑制大鼠脊神经节内神经元的过度兴奋,减轻糖尿病性神经痛,其机制与抑制脊神经后根神经节细胞膜短暂性的Na⁺电流和加速K⁺电流有关。

2 临床应用

2.1 失眠症

失眠症可引发一系列的躯体和精神疾病,严重影响患者的正常工作和生活。常规治疗的副作用大,且易产生耐药性。陈春芳^[17]的研究给予失眠症患者天麻素注射液500 mg, ivgtt, qd, 同时鼻导管给予氧气吸入(流量为2 ml/min), 14 d为1个疗程,结果显示治疗的总有效率为97.0%。分析该治疗方案,氧气改善脑代谢和高级神经功能,天麻素有镇静、安眠和镇痛等中枢抑制作用,联用可改善睡眠以及觉醒中枢功能的紊乱。史玲等^[18]的研究采取三阴交和足三里穴位注射天麻素注射液1 ml, qd, 10 d为1个疗程,治疗2个疗程的有效率高达95.0%。祖国医学认为,失眠症病因在于阴阳不和、阳不交阴,治疗应采用平衡阴阳之法,二穴联合注射天麻素,可使阴阳相交,神安则寐。天麻素穴位注射作为一种新型治疗方式,对失眠症疗效显著。

2.2 心血管疾病

2.2.1 高血压 项英杰^[19]的研究在贝那普利基础上加用天麻素注射液600 mg加入0.9%氯化钠注射液(NS)250 ml中静脉滴注, qd, 连续1个月治疗老年高血压病患者,取得理想的降压效果。贝那普利联用天麻素后可延长药物半衰期,增强降压效果,并且在避免血压的过度波动、面色潮红和头晕等不良反应方面有独特优势。张勤等^[20]的研究发现,天麻素降低难治性高血压患者的收缩压效果更明显,推测可能与调节患者的血管活性物质有关。

2.2.2 冠心病 苗凯等^[21]的研究在冠心病患者常规治疗基础上加用天麻素注射液6 ml加入5%葡萄糖注射液(GS)250 ml稀释, ivgtt, qd, 14 d后显示,其心绞痛症状缓解总有效率(85.3%)和心电图改善总有效率(82.4%)均明显高于常规治疗组,其机制可能与改善中央和外周血管顺应性、扩张血管、改善循环等有关。

2.2.3 中风 崔领三^[22]的研究纳入120例脑梗死患者,给予注射用血栓通450 mg加入NS 250 ml和天麻素10 ml加入NS 250 ml, ivgtt, 10~15 d为1个疗程。结果显示,其疗效显著,且患者神经功能缺损得到改善,表明血栓通和天麻素具有协同作用,可降低血液黏稠度,增强扩张血管、提高脑细胞抗缺氧能力,且未见明显毒副作用。

2.3 神经系统疾病

天麻素的神经保护机制尚未完全清楚,可能与激活苯二氮草类受体、抑制胶质细胞活化、降低脑内多巴胺含量、维持脑内神经递质的平衡等有关。

2.3.1 头痛 兰明举等^[23]的研究发现,口服磷酸川芎嗪(100 mg, tid)+穴位注射天麻素(4 ml加入利多卡因注射液1 ml, qod)可以治疗偏头痛,总有效率达92%。天麻素和川芎嗪均

具有扩张小动脉、改善微循环和脑循环的作用,针刺太冲穴、风池穴并穴位注射天麻素可发挥穴位刺激和天麻素的协同作用,能够有效改善脑部血液循环,增强镇痛作用。

2.3.2 眩晕 后循环即椎基底动脉系统,为前庭系统提供了丰富的血液循环,当椎-基底动脉发生病变时,脑部血流不畅,供血不足,常出现眩晕等症状。储全军^[24]的研究给予后循环缺血性眩晕患者血栓通0.5 g加入NS 250 ml, ivgtt, qd, 治疗7~10 d,取天麻素注射液0.6 g重复上述操作。结果显示,天麻素组患者的总有效率(92.0%)明显高于单纯血栓通组(76.0%)。表明天麻素与血栓通中三七总皂苷可发挥协同作用,通过改善红细胞变形、增加脑血流量,促使脑部缺血组织恢复供氧,降低脑缺血对神经细胞带来的病理损伤,进而保护神经细胞。

梅尼埃病是一种特发性内耳疾病,其主要的病理改变为膜迷路积水,临床表现为反复发作的旋转性眩晕、波动性听力下降、耳鸣和耳闷胀感。龚学全等^[25]采用天麻素0.2 g, iv, qd+葛根素400 mg加入NS 250 ml, ivgtt, qd, 联合牵正散10 g, tid(黄酒为引)治疗梅尼埃病性眩晕,总有效率达95.0%。可见天麻素和葛根素有协同作用,可以起到镇静、改善内耳微循环等作用。

2.3.3 神经衰弱 赵恩平^[26]的研究给予对照组患者栀子豉汤联合酸枣仁汤,水煎服每日1剂, bid, 观察组患者加予天麻素注射液600 mg加入5%GS 250 ml中, ivgtt, 10 d为1个疗程治疗神经衰弱。结果显示,两组患者睡眠质量均得到改善,观察组患者头昏头痛、睡眠障碍、心慌和多汗等症状改善效果明显优于对照组。可见,天麻素辅助治疗能够改善患者的脑部血液循环,减少脑血管阻力,有效纠正中枢神经系统的紊乱。

2.4 老年痴呆

老年痴呆是以记忆障碍、失语、失认、视空间技能损害和执行功能障碍等全面性痴呆表现为特征的神经系统退行性疾病,临床使用多奈哌齐等中枢AchE抑制剂治疗。刘燕^[27]的研究比较了多奈哌齐与天麻素注射液(600 mg加入NS 250 ml中, ivgtt, 15 d)治疗血管性痴呆的老年患者的疗效。结果显示,天麻素组患者脑神经功能评定量表(MMES)的评分、生活质量评定量表(ADL)评分和脑电图频谱(EPSA)的功率均明显高于多奈哌齐组。表明天麻素通过增强脑组织内胆碱酯酶的活性,清除脑内的自由基,促进脑细胞的自我修复,改善老年痴呆症状。

2.5 DPN

糖尿病是一种以高血糖为特征的涉及糖、脂和蛋白质紊乱的代谢性疾病。欧阳强等^[28]的研究纳入102例DPN患者,给予对照组患者甲钴胺500 μg, iv, qd, 连续4周,治疗组在此基础上加予天麻素注射液20 ml加入NS 250 ml中, ivgtt, qd, 连续4周。结果显示,治疗组患者在降血糖的基础上,其血液流变学指标得到明显改善,可见联用方案既可改善神经缺血缺氧性病变,又能促进髓鞘的形成,进而促进神经功能的恢复,改善临床症状。

2.6 其他

此外,天麻素在治疗认知功能损害^[29]、联合卡马西平抗癫痫^[30]、治疗带状疱疹^[31]、穴位注射治疗耳聋伴耳鸣^[32]、治疗功能性消化不良^[33]等方面亦取得良好的疗效,天麻素注射液的临床应用范围得以扩大。

3 不良反应

《本草纲目》中记载天麻无毒。但有天麻素注射液在临床中出现不良反应的报道,如过敏性药疹^[34]、速发型过敏反应^[35]、

全身过敏性皮炎^[36]、过敏性休克^[37]等,以及口干、头昏和胃部不适等症状,应引起广大医务工作者的重视,加强对天麻素注射液致不良反应的研究,提高用药的安全性。另外,生产厂家也应高度重视,改进生产工艺,提高药品纯度。

4 结语

综上所述,天麻素注射液具有镇静催眠、保护心脑血管、保护神经系统、改善学习记忆力、治疗DPN的作用,用于治疗失眠、高血压、冠心病、中风、头痛、眩晕、神经衰弱、老年痴呆和糖尿病等疾病,具有显著疗效。天麻素注射液的各项药理机制尚未完全清楚,应加强对其物质基础的深入分析,开展系统的药理、毒理学研究;天麻素保护神经的药理机制、穴位注射治疗失眠和头痛等治疗方式均有待进一步研究;还应加强对天麻素注射液药品不良反应发生机制的研究,提高其用药安全性。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:58.

[2] 孙中吉, 王辉. 天麻素注射液的药理作用与临床应用[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4):1 011.

[3] 游金辉, 谭天秩, 匡安仁, 等.³H-天麻苷元和³H-天麻素在小鼠体内的分布和代谢[J]. 四川大学学报:医学版, 1994, 25(3):325.

[4] 王俏. 天麻素和天麻苷元的体内外代谢和脑靶向性研究[D]. 杭州:浙江大学, 2007.

[5] 莫兰. 加用天麻素注射液治疗高血压病眩晕45例[J]. 广西中医药, 2010, 33(4):16.

[6] 黄秀凤, 肖颀, 雷佩琳. 合成天麻素对体外培养乳鼠心肌细胞搏动及组织化学变化的影响[J]. 中国中药杂志, 1986, 11(5):51.

[7] 章正祥, 曹克刚, 范吉平. 天麻素对多巴胺、硝酸甘油诱发的血管舒缩异常模型大鼠血流调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11):2 959.

[8] 章正祥, 曹克刚, 王春丹, 等. 天麻素对多巴胺、硝酸甘油诱发的血管舒缩异常模型大鼠神经肽、一氧化氮系统的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7):1 514.

[9] Song CW, Fang SQ, Lv G, et al. Gastrodin promotes the secretion of brain-derived neurotrophic factor in the injured spinal cord[J]. *Neural Regeneration Research*, 2013, 8(15): 1 383.

[10] Zeng X, Zhang Y, Zhang S, et al. A microdialysis study of effects of gastrodin on neurochemical changes in the ischemic/reperfused rat cerebral hippocampus[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(4):801.

[11] Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease[J]. *Cell*, 2008, 133(1):38.

[12] 罗国刚, 樊文静, 袁兴运, 等. 天麻皂苷对三叉神经节离体培养后降钙素基因相关肽表达影响的机制研究[J]. 药理学学报, 2011, 46(12):1 451.

[13] 张春燕, 李玉平, 李茂绪, 等. 天麻素治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(8):1 220.

[14] 张乐多, 龚晓健, 胡苗苗, 等. 天麻素抗血管性痴呆作用及其机理[J]. 中国天然药物, 2008, 6(2):130.

[15] 韩磊, 乔爱敏. 天麻素的抗糖尿病作用实验[J]. 华侨大学

学报:自然科学版, 2014, 34(6):682.

[16] Sun W, Miao B, Wang XC, et al. Gastrodin inhibits allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathy rats by decreasing excitability of nociceptive primary sensory neurons[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39 647.

[17] 陈春芳. 麻素注射液配合氧疗治疗失眠症39例[J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(6):76.

[18] 史玲, 陈健, 张吉玲. 天麻素穴位注射治疗失眠症40例[J]. 中医外治法杂志, 2010, 19(1):44.

[19] 项英杰. 天麻素注射液联合贝那普利治疗高血压疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(31):3 490.

[20] 张勤, 杨云梅, 余国友. 天麻素注射液对老年难治性高血压患者血压和血管活性物质影响的随机对照研究[J]. 中西医结合学报:英文版, 2008, 6(7):695.

[21] 苗凯, 王美, 谢祎. 天麻素治疗冠心病心绞痛临床效果的观察[J]. 天津药学, 2009, 21(6):26.

[22] 崔领三. 血栓通粉针与天麻素注射液联合治疗脑梗死临床疗效观察[J]. 青岛医药卫生, 2014, 46(4):273.

[23] 兰明举, 郝文健. 口服川芎嗪联合穴位注射天麻素治疗偏头痛57例[J]. 人民军医, 2015, 58(8):946.

[24] 储全军. 天麻素注射液联合血栓通治疗后循环缺血性眩晕疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(25): 135.

[25] 龚学全, 康勇. 天麻素、葛根素注射液配合牵正散治疗梅尼埃病的临床研究[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011, 13(16):173.

[26] 赵恩平. 天麻素注射液辅助经方辨治老年神经衰弱的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(12):1 445.

[27] 刘燕. 用天麻素治疗血管性痴呆的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(15):165.

[28] 欧阳强, 韦英海, 陈阳. 天麻素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变51例临床观察[J]. 右江民族医学院学报, 2008, 30(6):968.

[29] 徐德州, 冯为菊, 李玉梅, 等. 天麻素对帕金森病合并轻度认知功能损害患者的认知和运动功能影响[J]. 环球中医药, 2013, 6(S1):63.

[30] 党翔吉. 全天麻胶囊及天麻素联合卡马西平抗癫痫机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2014.

[31] 黎昌强, 刘涛. 天麻素注射液联合泛昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察及安全性分析[J]. 北方药学, 2011, 8(3):27.

[32] 游会增, 李晓莹. 突发性耳聋伴耳鸣穴位天麻素注射液疗效分析[J]. 潍坊医学院学报, 2014, 36(5):395.

[33] 景富春, 谭勇. 天麻素治疗更年期女性功能性消化不良39例[J]. 中国老年学杂志, 2011, 10(31):1 886.

[34] 孙洪, 李宇. 天麻素注射液致过敏性药疹1例[J]. 中国临床药学杂志, 2004, 13(3):176.

[35] 林彩芬. 天麻素致速发型过敏反应1例[J]. 新医学, 2012, 43(3):145.

[36] 蒋兆荣, 顾生旺. 天麻素注射液致全身过敏性皮炎1例[J]. 安徽医药, 2010, 14(2):246.

[37] 周礼强, 彭建伟, 王著敏. 天麻素注射液致过敏性休克1例报告[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(1):96.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-06-27)

(编辑:陶婷婷)