

· 综 述 ·

苯丙烯酸类化合物
的药理活性和治疗应用

南京医学院药理教研室 郑玉群

南京药学院药理学室 徐毅本

苯丙烯酸类化合物是众所周知的植物生长调节剂。近年来,大量的研究发现这类化合物具有极为广泛的药理活性,其中一些已在临床治疗学上得以应用,这是一类值得注意的化合物。本文综述苯丙烯酸类化合物的药理作用,作用机理以及国内外研究近况。

一、对血液和造血系统的影响

在苯丙烯酸类化合物药理研究中,这是一个活跃的研究领域,已发现其止血作用,升白抗放作用以及对血小板系统的影响。

1. 止血作用

咖啡酸静注或口服均可使家兔、小鼠的凝血时间显著缩短^[1,2],经全国二十个单位临床试验证明它是一个内、外、妇产、五官等各科出血症的强效、速效止血药。它主要是通过收缩增固微血管、减低通透性、提高凝血因子活性、缩短凝血和出血时间起作用的。^[2]

2. 升白抗放作用

急性放射病引起的白细胞下降症,可为外周血液中足够数量的白细胞所抗御。在临床治疗结核病中,发现了桂皮酸的升白作用,动物实验证明了其抗放作用^[3,4],它可提高⁶⁰Co r射线致死量照射的小鼠和狗的存活率。咖啡酸、阿魏酸钠也具有同样的作用^[2,5]。

临床上阿魏酸钠用于治疗白细胞减少症疗效达93.3%,用于防治因放疗、化疗引起的血象下降的肿瘤患者,预防组与治疗组的

有效率分别为71.4%和58%;试用于治疗急性苯中毒、放射、化学工作者所患的白细胞减少症也有一定效果^[5]。

3. 升高血小板

血小板减少性紫癜是临床上一个较为棘手的问题。以往采用对症、预防感染、输血、肾上腺皮质激素等治疗。在儿科临床中,对原发性血小板减少性紫癜采用上述疗法,虽然血小板上升,临床症状改善。但往往因激素减量而复发,致使激素依赖性,而长期应用激素均出现柯兴氏综合症等副作用。因此,迫切需要寻找新药。

已经发现咖啡酸、肉桂酸钠和阿魏酸钠均具升高血小板的作用^[2,4,5]。咖啡酸临床治疗血小板减少性紫癜效果高达80%以上^[2]。通过对二十几个苯丙烯酸类化合物的筛选,发现C₄₇提升血小板效果最好^[5],无论对放射性(⁶⁰Co)还是化学性(更生霉素)所致的血小板下降均有极好的提升作用。按等毒剂量,其与临床广泛使用的氨肽素效果相当。因此,C₄₇很可能成为一个新的治疗血小板减少性紫癜的药物。

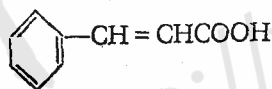
4. 抑制血小板聚集作用

血小板的粘附和聚集是动脉血栓形成的重要因素,抑制血小板聚集在冠心病、脑血管意外治疗中均具重要意义,抗血小板聚集药物的寻找是目前心血管药物研究的一个重要方面。

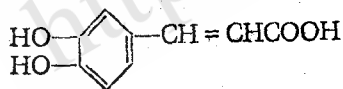
当归与川芎是中医治疗动脉血栓病常用的中药,因而其主要成份阿魏酸^[7,8]引起了人们的极大关注。阿魏酸钠(0.4—0.6 mg/ml)体外显著抑制ADP和胶原诱导的大鼠血小板聚集,并且对ADP诱导的大鼠血小板聚集抑制作用较阿斯匹林强,较大量(1—2mg/ml)对凝血酶原诱导的血小板聚集也有明显的抑制作用,同时抑制了5-HT从血小板中释放^[9,10]。大鼠试验,阿魏酸钠可使血栓干重显著减少,血栓增长速度减慢^[11]。此外,阿魏酸钠、咖啡酸对血小板花生四烯酸的代谢均有抑制作用^[12,13],高剂量咖啡酸还可抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集,但对ADP诱导的血小板聚集没有影响。秦正红等^[14]报道南药十二号在大鼠体内具有显著的抗血小板聚集及血栓形成作用,单次给药作用时间达4—6小时,在狗、豚鼠也有效,因此有可能取代阿魏酸钠在临床上的应用。

临床上阿魏酸钠治疗冠心病有缓解心绞痛,改善心电图的疗效,用于治疗血管闭塞性脉管炎,缺血性脑血管瘤也有较好的疗效。

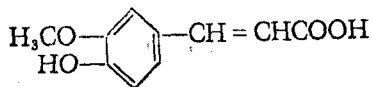
总之,这类化合物对血小板聚集的作用已经揭示,有必要进行更广泛的构效研究,开发新药。



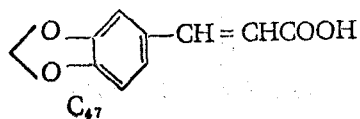
桂皮酸



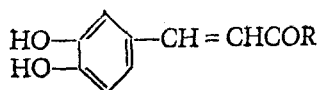
咖啡酸



阿魏酸



C₄₇



南药12号

二、对心血管的作用

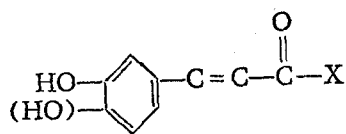
阿魏酸钠能增加家兔离体心脏灌流量37.9%,且对家兔主动脉条(未经肾上腺素处理的)有弱的舒张作用,并能有效地对抗肾上腺素对主动脉条的收缩作用,平均抑制率88.3%,推测具有 α -受体的阻断作用^[6]。而在体实验,狗静注50mg/kg,血压无明显改变,血流量和血管阻力出现轻度短暂的变化,提示阿魏酸钠对外周血管无明显扩张作用^[16,16]。

离体豚鼠心室肌试验表明阿魏酸钠能对抗羊角拗甙及哇巴因中毒所致的心律不齐,使之转为正常节律,但在体实验阿魏酸钠对抗哇巴因作用很弱,降低羊角拗中毒的用量^[17]。

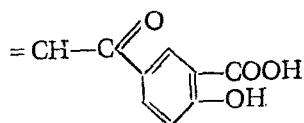
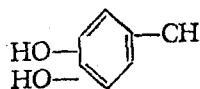
这种体内外实验结果的不一致性尚需进一步研究阐明。

三、对酶系统的影响

早在1954年, Hartman等^[18]在研究多巴脱羧酶抑制剂时,体外筛选了200个化合物,发现最好的抑制剂结构为:



X为OH, O-alkyl或-oryl, 抑制活性依次增加。竞争抑制作用最强的为5-(3, 4-dihydroxycinnamoyl) salicylic acid。



Ross等^[10]报道小鼠腹腔注射咖啡酸对

外周及中枢COMT也有一定的抑制作用，且有极弱的 β 受体阻断作用。

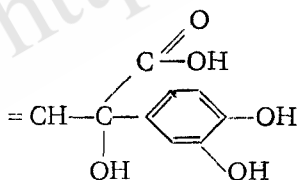
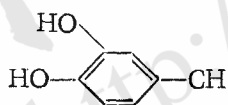
哮喘病发生过程中，过敏性慢反应剂(SRS-A)白三烯具有一定的作用，阻断形成过敏性白三烯的氧脂酶，抑制形成PGS及TXA₂所需的环氧酶即可控制哮喘病，目前临床治疗中还没有白三烯氧脂酶抑制剂的应用。Koshihara^[13]采用人工培养的肥大细胞瘤P₈₁₅2E₀细胞实验，发现咖啡酸是氧脂酶的选择性抑制剂，其IC₅₀为 3.7×10^{-8} M，咖啡酸甲酯的抑制作用更强，IC₅₀为 4.8×10^{-7} M。咖啡酸及其酯对前列腺素合成酶没有影响，相反在高剂量还有促进作用。

苯丙烯酸类化合物对酶系作用较为复杂，还没引起足够的重视，从目前的研究看，深入研究可望出现酶抑制剂供临床使用。

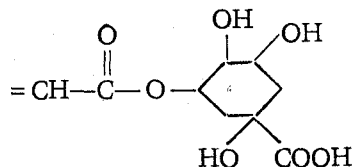
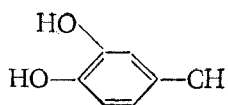
四、抗生育作用

苯丙烯酸类化合物对生育环节的影响，是近年发现的新作用。

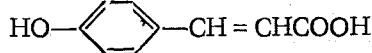
紫草酸经原植物体中多酚氧化酶分解具有抗生育活性，加入绿原酸可使作用加强^[20]。1976年，Pakrashi^[21-28]报道口服对羟基苯丙烯酸在小鼠具有抗早孕作用。作者本人也比较研究了二十多个不同结构类型的苯丙烯酸类化合物在小鼠的抗早孕作用，发现咖啡酸的作用最强^[27]。



紫草酸



绿原酸



对羟基苯丙烯酸

苯丙烯酸类化合物不仅在雌性具有抗早孕作用，而且在雄性也有一定的抗生育作用。雄大鼠口服对羟基苯丙烯酸56天，失去性欲，睾丸及附性器官重量减轻，前列腺酸性磷酸酯酶活性下降^[28]，雄小鼠口服对羟基苯丙烯酸可逆性减轻前列腺重量，但不影响贮精囊或肾上腺重量以及睾丸胆固醇含量^[29]这些作用均可为催乳素翻转。

这类化合物抗生育作用机理也已有研究。已经发现对羟基苯丙烯酸、咖啡酸和阿魏酸均可抑制雄性、雌性动物的催乳素分泌，降低血浆睾酮、孕酮水平，进而影响生育过程^[26-35]。Findley^[36]发现给间情期小鼠口服野生紫草干粉可抑制LH分泌，野生紫草粗提物可降低小公鸡内源性促性腺素活性和外源性LH、FSH的促性腺活性。因此，这类化合物的抗生育作用主要与影响催乳素分泌有关。

苯丙烯酸类化合物的极低毒性，抗生育口服有效是颇具吸引力的两个优点，但能否成为临床用药尚未定论。

五、其他作用

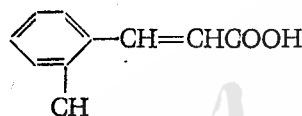
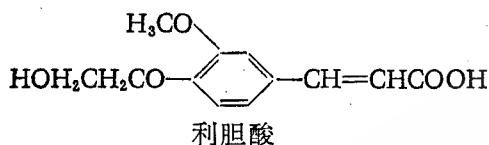
1. 利胆与降脂

这类化合物对大鼠、家兔和狗均有利胆作用^[37-41]。南京药学院已从一系列化合物中筛选出利胆作用最强的化合物——利胆酸^[42]，它促进胆汁分泌作用可与去氢胆酸媲美，作用温和持久，且无肝疲乏的后抑制现象，同时它还兼有松弛欧第氏括约肌的排胆作用，故对自然感染肝吸虫的猫能将胆管

内的寄生虫驱出，因此利胆酸对胆道结石，阻塞性黄疸以及毕枝辜吸虫病等疗效显著。推测其作用机理为促进体内胆固醇降解为胆酸排泄。动物实验也证知这类化合物具有降低血中胆固醇作用^[2,43]。

2. 抗肿瘤作用

Wattenberg^[44]报道邻羟基苯丙烯酸、咖啡酸、阿魏酸可抑制苯并芘诱导的胃喷门窦癌，我们也发现咖啡酸能显著延长艾氏腹水癌小鼠生命率153%，对小鼠实体肉瘤S₁₈₀也有一定的抑制^[2]。推测这种作用与酚羟基有关。



3. 对巨噬细胞吞噬功能的影响

徐理钠等^[45]发现给小鼠静注阿魏酸钠，能显著促进单核——吞噬细胞系统对刚果红的廓清率，作用达30分钟之久，口服或皮下注射也能增强腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的能力。

六、结 语

苯丙烯酸类化合物结构简单、易于合成，代谢迅速、毒性极低。从发现的药理作用及临床使用情况看，这是一类很有前途的药物，特别是其对血小板功能的影响及生殖系统的作用，值得进一步深入探讨，可望在冠心病治疗及抗生育方面得到应用。

参 考 文 献

- [1] 黄圣凯、杨玉君：中草药1980，11(2)：68
- [2] 徐献本等：咖啡酸鉴定会资料汇编，南京药学院，1979
- [3] 李志毅：国外医学参考资料药学分册 1974，(4)

- [4] 第四军医大学：放射医学与防护 1974，(2)：31
- [5] 柯铭清：中草药有效成份理化与药理特性第二版一，长沙，湖南科技出版社，1982；290
- [6] 杨恩新、徐献本：C₄₇的药理及安全性研究南京药学院学报待发表1985
- [7] 林芽：药学报1979，14(9)：529
- [8] 柯荣棠：化学学报1957，23(4)：246
- [9] 中国医科院药物所活血化瘀组：新医药学杂志 1976，(2)：33
- [10] 尹钟珠：药学报1980，15(6)：321
- [11] 徐理纳：中国药理学报1981，2(1)：35
- [12] 尹钟珠、王建平、徐理纳：中国药理通讯1984，1(3, 4)：158
- [13] Koshihara Y., Biochim Biophys Acta 1484, 792(1):92
- [14] 秦正红、石琳、曹观坤：中国药理通讯 1984，1(3, 4)：96
- [15] 徐理纳：新医药学杂志1976，(5)：38
- [16] 徐理纳：中华医学杂志1980，60(2)：80
- [17] 查力：武汉医学院学报1980，9(2)：55
- [18] Hartman WJ, J Biol Chem 1955, 216:507
- [19] Ross SB, Acta Pharmacol Toxicol 1964, 21:215
- [20] Norman RF, Jpharm Sci 1975, 64(4):535
- [21] Pakrashi A, Chakrabarty B., Experientia 1976, 32:394
- [22] Pakrashi A, Pakrashi PL, Indian Jmed Res 1977, 66(6):991
- [23] Pakrashi A, Pakrashi PL, Indian J Exp Biol 1977, 15:423
- [24] Pakrashi SC, pakrashi P, Phytochemistry 1977, 16:1103
- [25] Pakrashi A, Indian J Exp Biol 1978, 16: 1285
- [26] Pakrashi A, Pakrashi P, Contraception 1979, 20(1):49
- [27] 郑玉群、徐献本：医院工业1986，17(5)：236
- [28] Pakrashi A, Kabir SN, Ray H, Contraception 1981, 23:677
- [29] Pakrashi A, Pakrashi FL, Kabir SN, IRCS Med Sci 1979, 7:8
- [30] Pakrashi A, Pakrashi PL, Kabir SN, Experientia 1979, 35(6):843
- [31] Pakrashi A, Kabir SN., IRCS Med Sci 1979,

(下转第42页)

(上接第49页)

7:173

[32] Chowdhry M, Kabir SN, Pal AK, Pakrashi A, J Endocr 1983, 98:307

[33] Okamoto R, Sakamoto S, Noguchik, CA 1977, 86:665W

[34] Nohno T; Med J 1979, 5(3,4):143

[35] 郑玉群、周曙、徐贻本: 南京药学院学报 1985, 10(4): 78

[36] Findley WE, Jacobs BR. Contraception 1980, 21(2):199

[37] Czok G, Midani W, Finke RL; CA 1974, 81:114780g

[38] Czok G, Schulze PJ; CA, 1974, 80:22795s

[39] Czok G, Midani W, Finke RL. CA 1973, 79:101331v

[40] Yamaji Y; CA, 1983, 99:151730h

[41] 徐理纳、张白嘉: 中国药理通讯 1984, 1(3,4): 296

[42] 杨恩新、李耐三、贾晓明、徐贻本: 利胆酸的药理及安全性研究, 南京药学院学报1985, 待发表

[43] Sharma RD; Lipids 1979, 14(6):535

[44] Watterberg LW, Coccia JB, Lam LKT, Cancer Res 1980, 40(8):2320

[45] 徐理纳、欧阳蓉、尹钟珠、张凌云、计岚仙: 药学报1981, 16(6): 411