

贯叶金丝桃的药理作用研究进展

施正福 范焱¹ (瑞安 325200 浙江瑞安市医药公司; ¹ 杭州中美华东制药有限公司研究所)

贯叶金丝桃 (*Hypericum perforatum*) 为当前全球研究开发的热点草药之一。其主要成分金丝桃素, 伪金丝桃素等具有抗抑郁、抗病毒、治疗创伤等多种作用。贯叶金丝桃浸膏制剂已在德国上市, 并已占德国抗中、轻度抑郁症药物市场的将近 50%^[1]。许多欧洲国家也已将贯叶金丝桃制剂作为外用药和抗抑郁症的镇静药。美国国家精神病研究院 (NIMH) 和美国国家卫生研究院药物更新办公室共同投入 4 千 3 百万美元巨资, 从 1998 年起进行为期 3 年的多中心研究, 以期确认其抗抑郁的临床效果并进行机理研究^[2]。国内外研究金丝桃的热潮方兴未艾。

1 贯叶金丝桃及其主要化学成分

贯叶金丝桃为多年生草本, 原产于欧洲、亚洲、北非、马德拉岛和亚述尔群岛, 后被引入澳大利亚和北美^[1]。我国分布于华东、西南及西北地区, 资源较可观。全世界共有约 400 种金丝桃, Max Wichtl 指出, 贯叶金丝桃的掺假现象十分普遍, 如混入斑点金丝桃 (*Hypericum maculatum*) 等^[3]。美国草药药典 (AHP) 指明贯叶金丝桃由新鲜或干燥的整株植物或其中一部分组成, 含苯并二萜酮化合物按金丝桃素计算不低于 0.04%^[1]。

贯叶金丝桃有多种活性成分, 各成分的含量随生长状况、采摘时间、制剂方法的不同而各异, 其中主要的成分有:

1.1 苯并二萜酮类 (Naphthodianthrones)^[1]

含量约为全草的 0.05% ~ 3%, 包括金丝桃素 (HY)、伪金丝桃素 (PHY)、异金丝桃素和它们的前体原金丝桃素等, 结构为二分子大萹素的缩合物。

1.2 黄酮类 (Flavonoids)

花中含量约 11.71%, 茎叶中约为 7.4%, 包括槲皮素、金丝桃甙、阿曼托黄酮 (Amentoflavone)、芦丁等。

1.3 间苯三酚类 (Phloroglucinols)

包括贯叶金丝桃 (hyperforin), 加贯叶金丝桃素 (adhyperforin) 和百矢车菊素 (leucocyandin)。

1.4 挥发油类 (Essential oils)

含量约为全草的 0.059% ~ 0.35%, 饱和烃有 2-甲基庚烷 (16.4%), 单萹有 α -蒎烯、 β -蒎烯等, 倍半萹有丁

子香烯 (caryophyllene) 和草烯 (humulene), 还有痕量的 2-甲基丁烯醇、2-甲基癸烷和多种 *n*-烷醇^[1]。

1.5 香豆素类 (coumarins)^[1,3]

包括伞形酮 (umbellifone) 和莨菪亭 (Scopoletin)。

1.6 其它成分^[1,3]

原花青素 (包括二聚体、三聚体和四聚体及儿茶精和表儿茶精的多聚体) 约占全草地上部分的 12%, 鞣质约 6.5% ~ 15%, 还有-谷甾醇, 多种口山酮化合物 (约 0.0013%), 多种氨基酸 (包括-氨基丁酸、脯氨酸), 环氧叶黄素等。

2 药理作用

2.1 抗抑郁作用

2.1.1 有效性和安全性 文献报告贯叶金丝桃具有抗抑郁作用。Linde K 等综合了 23 个不同研究小组的研究结果, 其中 20 个为双盲法, 1 个单盲法, 2 个开放实验, 患者共 1757 人, 从轻度到较严重抑郁症不等, 症状检测参照公认的汉密尔顿抑郁症测定法 (HAMD)。不同研究小组采用的剂量相差很大, 全草为每日 300 ~ 1000 mg 不等, 金丝桃素为每日 0.4 ~ 2.7 mg 不等, 经统计学分析后给出下列结论: “贯叶金丝桃提取物治疗轻度到中度抑郁症明显有效于安慰剂, 效果类似于标准抗抑郁药马普替林, 丙咪嗪。金丝桃组出现不良反应 50 例 (19.8%), 停药 2 例 (6.8%), 标准抗抑郁药不良反应 84 例 (52.8%), 停药 7 例 (3.0%)^[4]。Wheatley D 证实贯叶金丝桃对季节性狂躁抑郁症 (SAD) 有效, 但在光照下效果减弱^[5]。

贯叶金丝桃并不引起性功能障碍。性功能障碍是人们不愿连续服用常规抗抑郁药的主要原因, 如服用氟西汀的患者中几乎有 70% 产生性欲下降, 不能达到性高潮及男性丧失射精能力等性功能障碍。贯叶金丝桃制剂在德国等国家受到广泛欢迎, 尤其是绝经期抑郁症患者, 恐怕与此不无关系。临床研究一致报道贯叶金丝桃的不良反应用于常规处方抗抑郁药, 并能被患者较好耐受。但是 Ernst 等学者指出需要更长的研究时间以评价复发的危险性以及滞后出现的不良反应^[6]。

近年使用三环类药物和选择性 5-HT 重摄取抑制

剂类(SSRI)药物与贯叶金丝桃进行了多项临床比较。Wheatley D用LI 160(德国批准的金丝桃浸膏制剂)与三环类抗抑郁药阿米替林进行为期6周的临床对照,发现两者HAMD无显著差异,LI 160组不良反应率为37%,阿米替林组则为64%^[7]。Harrer G等用另一种贯叶金丝桃制剂LoHyp-57与SSRI类药物氟西汀比较,认为两者效果及不良反应率类似^[8]。但还没有贯叶金丝桃与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)类药或抗抑郁新药如Effenor、Paxil比较的报告。多位学者认为作出“贯叶金丝桃与标准抗抑郁药同样有效”的结论之前,还需要更多的信息。

2.1.2 作用机理及活性成分 贯叶金丝桃发挥抗抑郁作用的机制,目前正在研究中。事实上,虽然现在对三环类、SSRI类及其它一些抗抑郁药作用有较好的学说,而且对这些药物的研究比贯叶金丝桃要透彻得多,但它们的机理仍不明确。

临床研究中有两点是明确的:①SSRI类(如氟西汀)具有轻微的兴奋性,但贯叶金丝桃有很好的镇静作用,这可能是贯叶金丝桃存在一种有别于抗抑郁的成分或者是抗抑郁成分的直接作用。②贯叶金丝桃极少发生口干现象,也没有对心脏的副作用,提示它没有三环类抗抑郁药那样明显的抗胆碱能作用^[6]。

2.1.2.1 动物实验 Gambarana C等使用大鼠逃跑缺陷(ED)模型和快感缺乏模型,发现贯叶金丝桃能转化慢性ED大鼠且能保持其识别、适应的能力,有效性类似传统抗抑郁药^[9]。Butterweck V等用强迫游泳实验(FST)和悬尾实验,发现HY和PHY具有抗抑郁活性,其作用能被多巴胺(DA)拮抗剂舒必利所拮抗,认为多巴胺神经系统与其活性有关^[10]。

2.1.2.2 神经药理学研究 贯叶金丝桃对体内多种受体具有明显的亲和性,包括腺苷受体、GABA受体、5-HT受体、苯二氮草受体、三磷酸肌醇受体和MAO受体^[1]。Neary JT等观察到LI 160具有抑制神经突触星形细胞重摄取5-HT、去甲肾上腺素(NE)的作用,此作用与剂量相关,停药后恢复正常^[11]。HY被认为是抗抑郁的主要成分之一,Raffa RB报道HY对体内30种受体及重摄取位点有亲和性,并新发现HY对大脑皮层受体有显著的亲和性,为机理研究提供了新思路^[12]。

有学者认为贯叶金丝桃素(HF)是主要的抗抑郁活性成分。Laakmann G等报道贯叶金丝桃制剂临床效果与其HF含量相关,使用含HF为0.5%的WS5573,HAMD与安慰剂组对照无显著性差异,使用含HF为5%的WS5572则有显著性差异(这两种制剂的其它组分相同)^[13]。Kachler ST等报道HF使大鼠蓝斑细胞外

的5-HT、DA、NE及谷氨酸水平上升,但对它们的代谢物并无影响,可能是抑制重摄取所致^[14]。Muller WE等报道贯叶金丝桃能够抑制突触摄取5-HT、DA、NE等递质,并能导致大脑皮层受体和5-HT₂受体活性降低,HY和黄酮类均无此作用,HF为这些递质的非选择性抑制剂^[15]。

目前有一种贯叶金丝桃的CO₂提取物,HF含量为38.8%,不含苯并二萜酮类和黄酮类。Bhattacharya SK等将LI 160(含HF约4.5%)与CO₂提取物进行对照,发现CO₂提取物抗抑郁效果与10倍剂量的LI 160相当。CO₂提取物具有较强的5-HT神经能作用,可能与抗抑郁有关,但没有多巴胺神经作用。LI 160则具有多巴胺神经作用,可能与中枢作用有关^[16]。Dimpfel W等运用大鼠脑电图(EEG)实验将LI 160和CO₂提取物进行对照,设置剂量使二者HF相同,从EEG看两者的早期电位效应(2h内)相同。但是仅LI 160具有迟发效应——使大脑皮层受体活性上升,这种效应与NMDA拮抗剂memantine作用相似,可能与谷氨酸能神经有关^[17]。

贯叶金丝桃能抑制白介素-6(IL-6)的产生^[1]。最近发现IL-6可能导致抑郁,这可以用来解释糖皮质激素如可的松能够提高情绪。

贯叶金丝桃所含谷甾醇是一种植物雌激素^[1],对绝经期抑郁症的治疗可能有意义。因其作用微弱,对男性患者无副作用。

贯叶金丝桃成分中的生物黄酮具镇静作用^[3]。

大多数学者认为贯叶金丝桃抗抑郁作用是多种成分共同作用的结果。

2.2 抗病毒作用

金丝桃素和伪金丝桃素具有对抗疱疹病毒的作用^[18],免疫缺陷病毒(HIV)和疱疹病毒都具有孢囊。HY也是一个较强的蛋白激酶C(PKC)抑制剂,有研究表明体外实验中强于PKC抑制剂他莫昔芬(tamoxifen)。HY和PHY还有抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶活性的作用^[1]。这些都可能与抗病毒有关。

贯叶金丝桃具有光活性,文献报道金丝桃素在光照下能将O₂转化为单氧分子,能够在病毒融合成合胞体时进行攻击^[1]。有研究发现在紫外光或可见光下贯叶金丝桃甲醇提取物对单纯疱疹病毒有效^[19]。还有研究发现在没有光照下,HY在小鼠体内也能转变为半醌基,在动物体内发挥抗病毒作用^[1]。

贯叶金丝桃抗HIV的机理可能是抑制逆转录酶,这一点与叠氮胸苷(AZT)相同^[1]。不过最近有研究认

为 HY 的光毒性显著,但是从 CD4 数量等生化指标来看 HY 并无抗逆转录病毒的活性^[20]。

2.3 抗细菌、抗真菌作用

文献报道两种俄罗斯产制剂在离体和在体实验中对金黄色葡萄球菌有效,强于磺胺类药物。LI 160 具有较弱的抗真菌和显著的抗格兰氏阳性菌的作用^[1]。

HF 原花青素是此作用的主要活性成分^[21]。鞣质和黄酮类有抑制大肠杆菌的作用。挥发油类有抗真菌作用^[1]。

2.4 免疫作用及抗癌活性

贯叶金丝桃有抗炎作用。Evstifeeva TA 等研究了贯叶金丝桃各种基本成分的免疫性质,发现 HY 除抑制 IL-6 外,还抑制花生四烯酸和白三烯 B 的释放,这可能与抗炎有关。多酚类成分能够通过单核吞噬细胞系统、细胞免疫及激素免疫的应答,增强免疫作用,并能恢复高位耐受情况的免疫应答。而亲脂性成分具有抑制免疫的作用^[22]。

HY 在可见光或紫外光的激活下能够诱导恶性 T 细胞凋亡,从而抑制表皮恶性 T 细胞淋巴瘤的生长^[23]。Zhang W 等在离体实验中观察到 HY 能够抑制神经胶质瘤细胞的机动性和浸润,但对其附着和增殖没有影响。PKC 抑制剂亦有类似作用,提示 PKC 可能是此作用的靶物质^[24]。Alecu M 等临床观察到,对肿瘤细胞, HY 显示选择性抗增殖和细胞毒效应,此作用需要可见光激活和 O₂,而对周围组织无损伤,用 HY 治疗恶性肿瘤时还发现表面有新的表皮生长出来^[25]。Miccoli L 等报道 HY 在光激活下,通过抑制线粒体中己糖激酶活性,级联调节神经胶质瘤的能量代谢,影响肿瘤细胞生存^[26]。

2.5 创伤治疗作用^[1]

贯叶金丝桃烧伤软膏可治 1 度、2 度和 3 度烧伤,对后两者,治疗时间要求长于常规方法,但可抑制瘢痕瘤形成。贯叶金丝桃外用效果好于另一草药金盏花,油性制剂在欧洲被批准用于割伤、挫伤的治疗和后处理,也用于肌肉疼痛和 1 度烧伤。

治外伤的作用可能与抗细菌、抗真菌及抗炎作用有关。另外环氧叶黄素能增强氧的供应,可能亦与此有关。

2.6 其它药理作用

2.6.1 抗氧化作用^[1,2],活性成分主要是原花青素。

2.6.2 镇痉作用^[3],鞣质为活性成分。

2.6.3 扩血管作用,原花青素成分具有对抗组胺和前列腺素 F₂ 的作用,从而舒张豚鼠冠状动脉^[1]。

2.6.4 动物实验观察到贯叶金丝桃有护肝作用,增加胆

汁流量,能减弱 CCl₄ 对肝的损害^[27]。

3 副作用及不良反应

3.1 毒性

贯叶金丝桃制剂在德国仅 1994 年就有 6 千 6 百万处方量,未见有死亡报告。在一项为期 26 周的大鼠和狗实验中,口服给 LI 160 剂量达每日 900 ~ 2700g/kg,仅见轻微毒性反应,如体重减轻,由于代谢负担过重造成肝、肾及肾上腺轻微的病理变化,对生殖系统无影响,无致癌和致突变作用。AHP 还提供了一项大鼠长期毒性资料,大鼠服用相当于 5% 食物量的贯叶金丝桃 119d,对肝、代谢酶和重要组织无副作用^[1]。

3.2 光敏性

贯叶金丝桃对某些动物和人会起光敏性,在日照下出现皮疹或肿胀。原因是吸收入人体内的 HY 从胃肠移动到皮肤,在日照下产生新的化学物质,引起机体过敏,出现红、肿、痒的皮疹,这称为初级光敏性。

光敏性非常罕见,临床报道中仅见 1 例,是一位老妇人出现皮疹,但停药后就消失了^[28]。AHP 提供了一项小型研究的结果,研究者给皮肤完好的志愿者服用剂量不等的 LI160,然后用紫外灯照射,在 1800mg/日 × 15 日组中发现有红斑出现,血中 HY 和 PHY 是正常治疗剂量时的 2 倍,未见其它副作用。另一项 AIDS 实验中,4 位患者服用高剂量 HY,2 位剂量为 0.25mg/kg,另 2 位 0.5mg/kg,高剂量 2 人和低剂量中患有地中海贫血的一人在日照下均出现红斑和肿痛,不过停药后症状均消失^[1]。

3.3 轻微不良反应

数项研究都有患者因不良反应退出治疗,不过比例远低于标准抗抑郁药。一项包括 3250 名患者的统计中,79 人(2.4%)产生不良反应,其中 48 人(1.5%)退出治疗。最常见的不良反应是:胃肠道刺激(0.6%),过敏反应(0.5%),疲劳(0.4%),坐立不安(0.3%)和头痛,停药之后均消失^[6]。

3.4 对妊娠的影响

贯叶金丝桃在孕期和哺乳期应禁用。

在家兔和豚鼠离体实验中发现贯叶金丝桃能导致子宫肌肉收缩,在美洲土著人中还曾被用来作为流产药^[1]。在人体内虽未有研究报道,但仍应慎用为好。一项将贯叶金丝桃提取物作用于细胞培养的研究中发现细胞突变,提示可能有致突变或致畸作用。不过其它的离体和在体实验并未证实以上说法。一项 Ames 试验甚至发现贯叶金丝桃 1:4 水/乙醇提取物能降低突变率^[3]。

但是在得出贯叶金丝桃无致突变作用这个结论之

前,还需进一步研究油性提取物。另外有些致突变作用的物质也能通过 Ames 试验或是不通过染色体损伤致畸。反应停就是在怀孕的第 6 周到第 9 周阻断了新血管的形成。贯叶金丝桃的雌激素样作用也受到关注,谷甾醇虽未见报道有致癌作用,但是有些雌激素(如 DES)能导致后代成年后易患阴道癌。

3.5 对睡眠的作用

文献报道贯叶金丝桃能增加深度睡眠,轻微减少快动眼时相(REM)^[29]。临床观察到一种德国制剂 Hyperforat 能显著增加褪黑激素(melatonin)在夜间的生成量^[1]。许多抗抑郁药减少深度睡眠时间,这说明贯叶金丝桃可能在治疗抑郁伴随睡眠失调患者中优于其它抗抑郁药^[30]。

3.6 药物相互作用^[1]

3.6.1 动物实验表明贯叶金丝桃作用被氟哌啶醇等减弱 DA 作用的药物所拮抗,但在人体未有研究。

3.6.2 小鼠中能显著增加麻醉剂诱导的睡眠,并拮抗利血平的作用。

3.6.3 有动物实验发现减弱巴比妥酸盐诱导的睡眠,原因不明。

3.6.4 临床使用作用于 5-HT 的药物时存在患 5-HT 综合症的危险,虽罕见但致命,如氟西汀与 L-色氨酸输液合用时就有此报道。因此贯叶金丝桃不宜与其它作用类似的抗抑郁药合用以避免出现 5-HT 综合症^[31]。

前景展望 现代社会人们生活紧张,抑郁症等精神疾病有上升趋势。贯叶金丝桃在我国资源丰富,且尚处在开发研究之中,前景可观。从欧洲应用情况看,既有抗抑郁制剂又有外用制剂,用量都很大,可见未开发的国内及全球市场潜力巨大,值得深入研究并推上市场,以服务于改善人们生活质量。

参考文献

- 1 American herbal pharmacopea and therapeutic compendium herbal gram # 40 pp 37 ~ 45, 1997, America Botanical Council.
- 2 NIMH to explore st johns wort. SCIENCE, 1997, 17(278): 391.
- 3 Wichtl, max herbal drugs and phytopharmaceuticals (translated from the german by bissett, NG). 1994, CRC Press/Scientific Publishers, pp: 273.
- 4 Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, et al. BMJ, 1996, 323(7052): 253.
- 5 Wheatley D. Curr Med Res Opin, 1999, 15(1): 33.
- 6 Ernst E, Rand JI, Barnes J, et al. Eur J Clin Pharmacol,

- 1998, 54(8): 589.
- 7 Wheatley D. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(Suppl 2): 77.
- 8 Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, et al. Arzneimittelforschung, 1999, 49(4): 289.
- 9 Gambarana C, Ghiglieri O, Tdu P, et al. Neuropsychopharmacology, 1999, 21(2): 247.
- 10 Butterweck V, Wall A, Lieflander-Wulf U, et al. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(Suppl 2): 117.
- 11 Neary JT, Bu Y. Brain Res, 1999, 816(2): 358.
- 12 Raffa RB. Life Sci, 1998, 62(16): 265.
- 13 Laakmann G, Schule A, Baghai T, et al. Pharmacopsychiatry, 1998, 31(Suppl 1): 54.
- 14 Keahler ST, Sinner C, Chatterjee SS, et al. Neurosci Lett, 1999, 262(3): 199.
- 15 Muller WE, Singer A, Wonne mann M, et al. Pharmacopsychiatry, 1997, 31(Suppl 1): 16.
- 16 Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS. Pharmacopsychiatry, 1998, 31(Suppl 1): 22.
- 17 Dimpfle W, Schober F, Mannel M. Pharmacopsychiatry, 1998, 31(Suppl 1): 31.
- 18 Tang J, Colacino JM, Larsen SH, et al. Antiviral Res, 1990, 13: 313.
- 19 Taylor RS, Manandhar NP, et al. J Ethnopharmacol, 1996, 52(3): 157.
- 20 Gulick RM, McAuliffe V, Holder-Wiltse J, et al. Ann Intern Med, 1999, 130(6): 510.
- 21 Schmepp Cm, Pelz K, Wittermer A, et al. Lancet, 1999, 353(9170): 2129.
- 22 Evstifeeva TA, Sibiriak SV. Eksp Klin Farmakol, 1996, 59(1): 51.
- 23 Fox FE, Niu Z, Tobia A, et al. J Invest Dermatol, 1998, 111(2): 327.
- 24 Zhang W, Law RE, Hinton DR, et al. Cancer Lett, 1997, 120(1): 31.
- 25 Alecu M, Ursaciuc C, Halalau F, et al. Anticancer Res, 1998, 18(6B): 4651.
- 26 Miccoli L, Beurdeley-Thomas A, De Pinieux G, et al. Cancer Res, 1998, 58(24): 5777.
- 27 Davidov MI. Urol Nefrol (Mosk), 1995, 5: 19.
- 28 Golsch S, Vocks E, Rakoski J, et al. Hautarzt, 1997, 48(4): 249.
- 29 Sharpley AL, McGavin CI, Whale R, et al. Psychopharmacology, 1998, 139(3): 286.
- 30 Johnson D. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1994, 7: 44.
- 31 Thiede HM. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1994, 7: 54.

收稿日期: 1999 - 03 - 18