

性支气管炎急性发作期仅有部分吸收。治疗组白细胞总数及中性粒细胞恢复正常,对照组仅有部分病例白细胞总数及中性粒细胞恢复正常。治疗组对致病菌的敏感率明显高于对照组。两组肝肾功能、尿常规较治疗前无改变,检查听力正常。

3 讨论

依替米星与奈替米星(立克菌星)的化学结构类似,两者的区别在于其绛红糖 4' 和 5'C 原子间依替米星为饱和单键,而后者为不饱和双键,故依替米星更稳定。依替米星主要作用于细菌体内的核糖体,抑制细菌蛋白质的合成,且具有广谱抗菌作用,对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有良好的抗菌作用,且具有较好的抗菌后效应(PAE)。目前认为,氨基苷类药物耳、肾毒性是由游离 $-NH_2$ 和 $-OH$ 数目决定的。依替米星游离 $-NH_2$ 和 $-OH$ 最少,因此毒副作用较低。

近年来由于头孢菌素类及喹诺酮类抗菌药物在临床中的广泛应用,细菌对这类抗菌药物的耐药性很普遍,而氨基苷类抗生素以其对革兰阴性杆菌的广谱抗菌作用(包括铜绿假单胞菌)、对金黄色葡萄球菌有效,与多种抗生素有协同作用以及强大的 PAE 等特点,目前仍为临床上治疗各系统感染不可缺少的一类药物,但由于耳肾毒性及细菌耐药性限制了此类药物的广泛应

用。依替米星具有耳、肾毒性低及对部分耐药菌有效等优点^[1-3]。实验证实,依替米星与氟氧头孢联合治疗甲氧西林耐药的 MRSA 感染小鼠,效果优于其单独用药,并优于去甲万古霉素^[4]。

本研究证实了依替米星联合头孢噻肟钠治疗急性下呼吸道感染疗效明显优于头孢噻肟钠加阿米卡星,且无明显不良反应,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 李兴启,方耀云,孙建和. 抗生素 89-07、庆大霉素和阿米卡星的耳毒性比较[J]. 中国抗生素杂志,1995,20(6):442-447.
- [2] 王沛英,李兴启,方耀云. 抗生素 89-07 与奈替米星对豚鼠耳毒性的比较[J]. 中国抗生素杂志,1995,20(6):448-454.
- [3] 李培中,孙永云,郑德琪,等. 大鼠肌注抗生素 89-07、阿米卡星和庆大霉素肾毒作用比较[J]. 中国抗生素杂志,1995,20(6):459-460.
- [4] 李家泰,陈琼,许军. 抗生素 89-07 联合氟氧头孢实验治疗 mecA 基因阳性 MRSA 感染小鼠败血症体内抗菌疗效[J]. 中国抗生素杂志,1995,20(6):425-427.

茶多酚皮肤药理学的研究进展

隋丽华,郭珉

(辽宁省大连皮肤病医院药剂科,116021)

[摘要] 茶多酚(TP)是茶叶中含有的一类多羟基酚类化合物,为一种高效天然抗氧化剂,由于其强大的自由基清除作用和独特的生物学活性,使其在医疗保健、美容、食品等领域中显示出十分诱人的开发和应用前景。近年来,TP 的皮肤药理学研究在抗皮肤衰老、抗辐射、抗过敏、抗菌消炎、抗皮肤肿瘤、美容保健等方面作用以及透皮吸收药动学等方面取得了很大的进展。

[关键词] 茶多酚;皮肤药理学;透皮吸收

[中图分类号] R986

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)11-0795-03

茶多酚(tea polyphenols, TP)是茶叶中含有的一类多羟基酚类化合物的总称,其主体成分儿茶素类化合物约占 TP 总量的 65%~80%。儿茶素类化合物主要包括表儿茶素(EC)、表没食子儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸酯(EGC)、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)。TP 在抗氧化、抗菌、抗辐射、抗肿瘤等多方面效果显著。其抗氧化和抗自由基等作用是其其他常见抗氧化剂无法比拟的^[1],从而具有十分广泛的应用前景和研究价值。现就 TP 抗皮肤衰老、抗辐射、抗菌消炎、抗过敏、抗肿瘤、美容保健等皮肤药理学以及 TP 的透皮吸收药动学进行综述,并对其今后研究和应用提出展望。

1 抗皮肤衰老作用

根据衰老自由基学说,老化是自由基产生与清除状态失去平衡的结果。因此减少自由基的生成或对已生成的自由基进行有效地清除,可有效减慢皮肤的衰老和皱纹的产生。而 TP

[作者简介] 隋丽华(1953-),女,辽宁大连人,副主任药师,主要从事医院药剂工作。

是一种抗氧化能力很强的天然抗氧化剂,清除自由基的能力大大超过目前已知抗氧化剂维生素 C 和维生素 E。研究表明 TP 的抗氧化能力是维生素 C 的 3~10 倍,是维生素 E、丁基羟基茴香醚(BHT)和二丁基羟基甲苯(BHA)的 3~9 倍^[2]。TP 有很强的供氢能力并能与皮肤的自由基结合转化为惰性物质,终止自由基的连锁反应,从根本上预防和缓解皮肤衰老。

1.1 TP 清除活性氧自由基而直接防止胶原蛋白等生物大分子免受氧自由基损伤 研究表明,TP 对 \bar{O}_2 、 $\cdot OH$ 、 1O_2 等活性氧自由基具有较强的清除效果^[3],TP 对超氧阴离子、过氧化氢自由基的清除率达 95% 以上,其作用在一定范围内呈明显的量效关系,清除速率常数达 $10^9 \sim 10^{14}$ 数量级,对活细胞产生的氧自由基综合清除效果优于维生素 E 和维生素 C^[4]。

1.2 TP 可清除脂质自由基而阻断脂质过氧化 TP 在动物体内均能显著抑制脂质过氧化反应,降低细胞的过氧化脂质

(LPO)的含量,延缓心肌、大脑皮质、肝脏和肾脏组织等色素形成,表现出抗衰老作用。TP 清除自由基和抗脂质过氧化,促进皮肤胶原细胞生长,维持细胞的增殖周期,防止细胞朝衰老、分化方向发展,从而发挥抗衰老的作用^[5,6]。

1.3 TP 通过调节氧化酶与抗氧化酶活性而增强抗氧化作用
研究表明,TP 可抑制脂肪氧化酶的活性。用绿茶多酚处理小鼠后,发现可抑制皮肤线粒体中脂氧合酶和脂质过氧化作用而起抗衰老效应。大鼠实验表明 EGCG 可使细胞色素氧化酶的活性提高,在老年动物体内线粒体活性能维持较高水平,以致对衰老产生调控作用。已有实验证明 TP 能提高和诱导生物体内超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,以清除体内过量自由基,抑制自由基异常反应所致的过氧化脂质生成,延缓衰老色素的生成。有文献报道,用紫外线照射 SKH-1 裸鼠,引起皮肤抗氧化防御系统衰竭,给予 TP 则有明显的逆转作用。TP 通过保护抗氧化酶和抑制氧化酶而进一步预防脂质过氧化,从而保护了皮肤胶原蛋白和脂质等生物分子的正常功能,延缓皮肤衰老和皱纹的形成^[7,8]。

2 抗紫外线作用

自由基是引起衰老的主要因素,而紫外线是皮肤自由基产生的主要来源。射线会引起体内生物分子和水分子的断裂,产生大量自由基损伤皮肤,引起多种生物反应,包括炎症的诱导、皮肤免疫细胞的改变和接触超敏反应的削弱,这些都是由于紫外线照射而引起皮肤脂质过氧化反应。TP 对紫外线较为敏感,尤其对 280~320 nm 的光波吸收最强,可直接阻止紫外线对皮肤的损伤作用^[9],故有“紫外线过滤器”之美称。有报道,TP 能抑制紫外线引起的光感性皮炎,降低紫外线的致突变作用。一项研究表明,在人皮肤紫外线照射前局部应用 EGCG 可显著减少 H₂O₂ 的产生(68%~90%)及 NO 的生成(30%~100%),并可显著抑制炎性白细胞的浸润及表皮脂质过氧化物的形成(41%~84%)。另发现 EGCG 可对 GSH-Px 提供保护,可使因紫外线照射而下降的 GSH-Px 水平恢复正常^[10]。

3 抗过敏作用

动物实验表明,外用 TP 1~6 mg 对局部超敏小鼠的保护作用为 25%~90%,对整体超敏的保护作用为 23%~95%,减少小鼠背部皮炎为 70%~80%,表明 TP 能够抑制组胺从小鼠肥大细胞的释放^[11],其中 EGCG、ECG 对组胺释放的抑制作用最明显。实验还表明 60%浓度的 ECG、EGC 和 EGCG 即可抑制组胺的释放,比目前常用的抗过敏药曲尼斯特(tranilast)分别强 2, 8, 10 倍。另还发现 TP 对透明质酸酶具有明显的抑制作用,其中茶黄素双没食子的抑制活性达 99%,儿茶素主要抑制速发型变态反应,而对迟发型变态反应作用不大。日本申请了一种以 TP 为活性配料的透明质酸酶抑制剂,用于化妆品以及过敏和炎症的防治^[11]。

4 抗菌消炎作用

TP 作为一种广谱、强效、低毒的抗菌药物已被世界上许多学者所公认^[12]。它对普通变形杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌具有不同程度的抑制和杀灭作用,同时它还能有效地防止耐药葡萄球菌感染。此外 TP 对能引起人皮

肤病的病原真菌,如头部白癣、斑状水疱白癣、汗疱白癣和顽癣等寄生性真菌也有很强的抑制作用。将含不同浓度的茶叶提取物制成萨布罗琼脂培养基,接种白癣菌分生孢子后,结果除红茶外各种茶叶提取物在 5 mg·L⁻¹ 浓度时即可完全抑制白癣菌的繁殖^[13]。此外 TP 对引起烧伤、外伤化脓性感染的金黄色葡萄球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌等有明显的抑制作用。而这 3 种菌对抗生素易产生耐药性,因此可利用 TP 的抗菌特点,将其制成外用制剂,用于烧伤、外伤等化脓性感染的疾病的治疗。已有文献报道,维生素 C、维生素 E 对烧伤、外伤有良好的治疗效果,TP 可以促进机体内维生素 C 和维生素 B 水平的增加,并与维生素 C、维生素 B 有协同增效作用。此外,TP 作为广谱抗菌药物,对棒状杆菌有明显的抑制作用。现代医学认为粉刺是因为激素分泌过多或者 5- α 还原酶的活性过强,导致皮脂腺过大,皮脂分泌过多,淤积于毛囊内形成脂柱,影响皮脂腺分泌物排除而形成粉刺。同时毛囊内的棒状杆菌在脂栓的厌氧条件下大量繁殖,产生脂肪酶,分解皮脂而游离出脂肪酸,刺激毛囊,引起炎症而产生痤疮。有文献报道,EGCG 可以抑制 5- α 还原酶的活性,EGCG 和 ECG 对 5- α 还原酶的 IC₅₀ 约为 10 mol·L⁻¹。EGCG 抑制 5- α 还原酶的活性可调节激素的活性,可抑制皮脂的产生。儿茶素抑制皮脂腺的分泌可减轻或消除粉刺的发生^[14]。另外,TP 还能有效抑制棒状杆菌和抗炎因子,从而能够预防和治理粉刺及痤疮。

5 抗皮肤肿瘤作用

TP 可抑制皮肤肿瘤癌变^[15],EGCG 对光致癌有明显的预防作用。小鼠用紫外线每次照射 30 min,每周 5 次,第 28 周时皮肤癌发生率为 36%,而 10 和 50 mg EGCG 使皮肤癌发生率分别下降 62% 和 29%。用紫外线诱导小鼠乳头瘤,喂饲绿茶或者腹腔注射 TP 或 EGCG 每周 3 次,共 4~10 周。结果肿瘤抑制率 >90%,有 4% 的肿瘤完全消退,而对照组(220 例)没有 1 例完全消退。一项研究表明,小鼠皮肤外用 10 nmol·L⁻¹ 的佛波醇-13-乙酸酯(一种强促癌剂,TPA)导致鸟氨酸(ornithine)脱羧酶基因、蛋白激酶 C(PKC) 基因以及 c-myc 癌基因表达水平显著增加,局部应用 EGCG 1 或 5 nmol·L⁻¹,可使 TPA 诱发的基因表达完全被抑制,且呈剂量依赖性^[16]。

6 美容保健作用

TP 对中段波紫外线(290~320 nm)有较强的吸收,可阻挡紫外线和紫外线诱导的自由基,从而减少色素形成。有研究表明,EGCG 对紫外线诱导的皮肤损伤有很强的保护作用,其 IC₅₀ 为 3.3 mg·L⁻¹,而维生素 E 为 16.5 mg·L⁻¹;对照组和 EGCG 组皮肤红斑相对指数分别为(268±88)和(189±53)。可见 TP 抑制紫外线引起红斑的作用强于维生素 E。TP 抑制酪氨酸酶的活性,减少黑色素细胞的代谢强度,减少黑色素的形成,具有皮肤美白作用。TP 还具有维生素 P 的作用,可降低毛细血管的通透性和脆性^[17],能贮存皮肤表层的水分,防止皮肤干裂,从而润肌健肤,能促进皮肤微循环,增强微血管的抵抗力和弹性,降低血液粘滞性,改善血液的流变学性质,促进皮肤的血液循环。

7 透皮药动学

国内外有关 TP 药动学的研究资料相对较少,主要集中在

TP 的主要成分 EGCG 方面的研究。有文献报道用 10% EGCG 的亲水性软膏于人和小鼠皮肤,导致显著的皮内摄取,其摄取量可达给药剂量的 1% ~ 20%^[18]。仅在小鼠可见很少量的 EGCG 透皮吸收进入体循环,而在人则透皮吸收量极微,人的皮肤具有更为有效的屏障作用,从而防止局部应用的 EGCG 进入体循环。10% EGCG 丙酮溶液外用于小鼠皮肤,其吸收更快。当剂量为 10, 50 mg · (cm²)⁻¹ 时所达到的稳态皮内浓度分别为 0.5, 0.9 mg · (cm²)⁻¹, 相当于剂量的 5% 和 1.8%。当 EGCG 作为 10% 软膏外用于小鼠皮肤时,其皮内吸收速率较慢,但较完全。24 h 孵育,其皮内浓度达 3.3 mg · (cm²)⁻¹, 相当于 19% 的给药剂量被皮内摄取。体外透皮吸收实验表明,10% EGCG 软膏外用于人的皮肤后,其皮内稳态浓度为 0.15 mg · (cm²)⁻¹, 相当于剂量的 0.9%^[18]。

8 展望

为了充分发挥 TP 的效能,其外用制剂的研制及其透皮吸收药动学的研究至关重要,药物的透皮吸收性能很大程度受药物剂型的影响,因此我们必须应用近代迅速发展的新技术,开展 TP 新剂型的研究。这种剂型应使 TP 充分为皮肤摄取,在病灶部位产生较高的浓度,但又不致吸收进入体循环,以免产生全身不良反应,另外这种新剂型应具有较高的生物靶向性,应能将药物穿过角质层在表皮和真皮之间形成药物贮库,从而保持药物的释放,达到真正的防治皮肤病和护肤养颜的作用。

[参考文献]

- [1] Katiyar S K, Elmets C A. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection[J]. *Int J Oncol*, 2001, 18(6):1307-1313.
- [2] 龚盛昭,叶孝兆,骆雪萍. 利用废茶制备茶多酚护肤霜的研究[J]. *广西化工*, 2002, 31(1):12-13.
- [3] 沈生荣,杨贤强,赵保洛. 茶多酚复合体及(-)-EGCG 对氧自由基的清除作用[J]. *茶叶科学*, 1992, 12(4):59-64.
- [4] 曾磊,张玉军,邹政. 茶多酚的功能特性及应用[J]. *郑州工程学院学报*, 2002, 23(2):90-93.
- [5] 曹明富,陆一鸣,李彦舫. 茶多酚(TP)的抗脂质过氧化作用[J].

中国兽医学报, 1999, 19(6):616-617.

- [6] 符移才,魏少敏,林惠芬,等. 茶多酚对皮肤胶原细胞生长与凋亡的影响[J]. *卫生研究*, 2000, 29(2):89-92.
- [7] 陈万钧,万圣琴. 茶多酚药效研究概况[J]. *中草药*, 1993, 24(9):493-499.
- [8] 史霄燕. 茶多酚的抗氧化作用及机制[J]. *国外医学药学分册*, 1998, 25(4):196-199.
- [9] 徐向群. 茶叶提取物在化妆品上的应用[J]. *中国茶叶*, 1993, 16(3):31-32.
- [10] Katiyar S K, Afag F, Perez A, et al. Green tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate treatment of human skin inhibits ultraviolet radiation induced oxidative stress[J]. *Carcino-genesis*, 2001, 22(2):287-294.
- [11] 前田有美惠,山本政利,增井俊夫. 茶抽提液のHyalur-onidase 阻害活性[J]. *食品卫生学杂志*, 1990, 31(3):233-237.
- [12] 何皎. 茶多酚的药理学研究概况[J]. *数理医药学杂志*, 1999, 12(4):372-374.
- [13] 大久保幸枝,户田真佐子. 白癬菌に対おする茶およびカテキンの抗菌、杀菌作用[J]. *日本细菌学杂志*, 1991, 46(2):509-514.
- [14] Liao, Shutsang, Liang. Methods and compositions for inhibiting 5- α -reductase activity[P]. *United States Patent*: 605929. 1997-05.
- [15] 刘学铭,梁世中. 茶多酚的保健和药理作用及应用前景[J]. *食品与发酵工业*, 1998, 24(5):47-51.
- [16] Hu G, Hanc, Chen J. Inhibition of oncogen expression by green tea and(-)-epigallocatechin gallate in mice[J]. *Nutr Cancer*, 1995, 24(2):203-209.
- [17] 曾磊,张玉军,邹政. 茶多酚的功能特性及应用[J]. *郑州工程学院学报*, 2002, 23(2):90-93.
- [18] Dvorakova K, Dorr R T, Vacie S, et al. Pharmacokinetics of the green tea derivative, EGCG, by the topical route of administration in mouse and human skin[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43:331-335.

贝母的药理作用研究概况

张勇慧,阮汉利,吴继洲

(华中科技大学同济医学院药学院天然药物化学教研室,武汉 430030)

[摘要] 综述了国内外贝母药理作用的研究概况;贝母对呼吸系统药理作用;对心血管系统的影响;对胃肠平滑肌作用;对中枢神经系统的影响;以及对兔瞳孔的扩瞳作用;抑菌作用、对细菌或白血病细胞多药耐药的逆转作用、抗炎和抗腹泻作用、抗溃疡和镇痛作用、抗肿瘤作用等方面的初步药理研究;抗乙酰胆碱活性、抑制 cAMP 磷酸二酯酶活性等基础药理研究。

[关键词] 贝母;药理作用

[中图分类号] R282.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)11-0797-03

贝母为百合科(Liliaceae)贝母属(*Fritillaria*)多种植物的干燥鳞茎,为清热润肺、止咳化痰之要药。近 20 年来,由于分离提纯和鉴定手段的不断进步,以及对贝母属植物的化学成分研

究

[收稿日期] 2002-10-11

[修回日期] 2002-11-02

[作者简介] 张勇慧(1972-),男,湖北浠水人,讲师,在读博士,主要从事天然活性成分及中药新药开发研究。