

汉防己甲素治疗矽肺的药学综述

焦林¹, 王志宇², 邱悦¹

1. 吉林市职业病防治院, 吉林 吉林 132013

2. 吉林市食品药品检验所, 吉林 吉林 132012

DOI:10.61369/MRP.2025090035

摘要 : 在目前临床对矽肺尚无特效药物的情况下, 汉防己甲素单独或与其他药物联用对矽肺有一定治疗效果。笔者从药学的多个方面 (包括成分研究、药理学研究、制剂学研究和临床应用) 对该药品进行综述, 为全面提升汉防己甲素治疗矽肺的临床效果提供更多可行的研究方向。

关键词 : 汉防己甲素; 矽肺; 药学; 综述

Pharmaceutical Review of tetrandrine in the Treatment of Silicosis

Jiao Lin¹, Wang Zhiyu², Qiuyue¹

1. Jilin City Occupational Disease Prevention and Treatment Hospital, Jilin, Jilin 132013

2. Jilin City Food and Drug Inspection Institute, Jilin, Jilin 132012

Abstract : In the absence of specific drugs for silicosis at present, the use alone or in combination with other drugs has a certain therapeutic effect on silicosis. The article reviews the drug from many aspects of pharmacy (including ingredient research, pharmaceutical research, preparation research and clinical application) to provide more feasible research directions for comprehensively improving the clinical effect of tetrandrine in the treatment of silicosis.

Keywords : tetrandrine; silicosis; pharmacy; review

矽肺是由于长期吸入游离二氧化硅 (SiO_2) 含量过高的粉尘引起的、以肺组织纤维化为主的疾病, 是尘肺中最常见、进展最快、危害最大的一种类型。截止目前尚无能够阻止甚至逆转其进程的有效药物, 汉防己甲素 (Tetrandrine TET) 是国家药品监督管理局 (National medical products administration, NMPA) 批准的唯一一个抗矽肺药物^[1], TET 已知的抗炎、抗氧化等药理活性与抗肺纤维化表型密切相关, 能够改善肺功能、缓解肺纤维化症状, 但直接作用靶点不明, 抗肺纤维化作用机制尚未阐明, 理解其独特的机制, 有望为矽肺治疗提供新的策略并为接下来矽肺药物的研发提供重要的线索和方向。TET 几乎不溶于水, 而药物的水溶性是影响其生物利用度的关键因素^[2], 通过其制剂学研究改善其水溶性以便为提高其生物利用度提供可行的研究方向。TET 单一药物治疗矽肺, 易出现不良反应, 按照药物作用机制, 采取联合用药治疗, 能降低药物毒性, 显著提高治疗效果, 为矽肺治疗提供更多可行的研究方向。

一、成份研究

TET 是从防己科植物千金藤属植物粉防己 (*Stephania tetrandra* S. Moore) 的干燥块根中提取的双卞基异喹啉类生物碱, 其为无色针状晶体, 分子式 $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$, 分子量为 622.73, 是由两个卞基异喹啉亚单位通过两个分别以头-头、尾-尾相连的醚键形成的二聚体^[3], 不溶于水, 相关研究表明具有抗矽肺作用的生物碱主要以双卞基异喹啉类生物碱为主^[4]。

二、药理学研究

TET 现代药理研究显示具有广泛的药理学作用, 如抗肝纤维

化、抗肺纤维化、抗肿瘤多药耐药性、抗炎、抗病毒等作用, 其中因其抗肺纤维化效果显著, 是我国进行中医药治疗矽肺筛选的有效抗肺纤维化药物之一^[1]。实验证实, TET 改善矽肺的肺纤维化, 对肺纤维化形成的肺泡炎症阶段, 具有减轻或延缓作用, 但其抗肺纤维化的具体作用机制仍未完全阐明, 已有报道的机制包括以下几个方面: (1) 调节肺组织钙-钙离子通道。陈永凤^[5]等通过汉防己甲素片对 SD 大鼠气管内注入博来霉素 A5 制备肺纤维模型治疗结果表明, TET 治疗组各期钙含量及钙调素活性均最低 ($P < 0.01$), 同时组织病理学显示肺泡炎及肺纤维化程度较其他对照组均明显减轻, 得出 TET 防治肺纤维化的机制可能与拮抗钙-钙调素系统有关; (2) 通过抑制 TGF- β /SMAD 信号通路以及减少细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平抑制成

纤维细胞活化,缓解纤维化症状。严业超^[6]等通过TET对博来霉素诱导肺纤维化的大鼠模型连续治疗一个月后分析结果表明,成纤维细胞活性相关蛋白表达水平在TGF- β 诱导后显著上调,而TET能够剂量依赖性地抑制那些相关蛋白的表达并对其基因转录水平同样存在抑制效果;TET能够剂量依赖性地抑制TGF- β 诱导的SMAD3蛋白磷酸化;TET同样能够剂量依赖性抑制TGF- β 诱导的成纤维细胞内的ROS水平升高,表明TET能够抑制TGF- β /SMAD信号通路,降低ROS水平,从而抑制成纤维细胞的活化;(3)抑制巨噬细胞释放肿瘤坏死因子(TNF- α)。刘巨源^[7]等通过TET对博来霉素A5制备肺纤维大鼠模型治疗结果表明,生理盐水治疗的模型组各期支气管肺泡灌液(BALF)细胞计数及肺泡巨噬细胞培养上清TNF- α 含量较正常对照组明显增高($P<0.05$, $P<0.01$),而TET治疗的观察组各期支气管肺泡灌液(BALF)细胞计数及肺泡巨噬细胞培养上清TNF- α 含量较模型组明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),得出抑制TNF- α 释放可能是汉防己甲素防治肺纤维化的机制之一。传统中药的复杂成分造就了其能够干预多靶点、多通路的特点^[7],多种作用机制提示TET防治肺纤维化方面可能具有广泛的应用前景。

三、制剂学研究

TET不易溶于水,其溶解度较低,导致其生物利用度相对较低,临床应用受到了极大的限制,目前已有不少研究者通过多种制剂策略来提高TET的溶解性和溶出速率:1.纳米晶的制备:黄文秀^[8]等采用超声法,以稳定剂种类、超声功率、超声时间等为考察因素,粒径和分散系数(PDI)为评价指标,运用Box-Behnken响应面法优选制备工艺,试验结果统计分析表明:优选的制备工艺是超声时间为8min(超声功率为270w),吐温含量为0.1%,大豆磷脂含量为0.5%,有机相与水相的比例为1:20,药物浓度为10mg/mL。最优工艺制出TET-NCS:粒径为(104.90 \pm 0.07)nm,PDI为(0.27 \pm 0.09),TET-NCS中TET特征吸收峰减弱,TET的晶型发生了改变,120min内TET-NCS累积溶出度约为82.64%;2.固体分散体制备:固体分散体(solid dispersion,SD)是提高疏水性药物溶解度和溶出速率最成功的方法之一,冯唐德^[9]等分别以聚乙烯吡咯烷酮K30(PVPK30)、羟丙基甲基纤维素55(HPMC55)和Soluplus为载体材料,按TET-载体材料1:4的质量比,采用喷雾干燥法制备了TET-SD,试验结果统计分析表明,TET-PVPK30-SD、TET-HPMC55-SD、TET-Soluplus-SD三种皆为无定形状态,且三者对TET溶出行为都有不同程度的改善,其中TET-Soluplus-SD对TET的溶出行为改善最显著;3.衍生物的合成:谢广通^[10]等以TET为起始原料,经过硝化反应、还原反应、酰胺缩合反应、点击化学和消去反应首次合成10个汉防己甲素糖苷衍生物和1个汉防己甲素C-14酰胺衍生物,所有衍生物水溶性均显著提升,其中1b汉防己甲素麦芽糖衍生物水溶性最好,具有进一步研究价值。TET治疗矽肺的疗效已确切,通过其制剂学研究改善其水溶性以便为提高其生物利用度提供更多可行的研究方向。

四、临床应用

对尘肺合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者目前在治疗上尚无有效的方法,通常采用有效干预减轻症状,同时控制病情发展,其病因众多,发病机制复杂,单纯药物靶点或单分子药物很难取得满意的治疗效果,两种或多种药物联合有效治疗是目前治疗尘肺病的研究热点之一。已有多个随机临床试验研究表明TET与一种或多种药物联合治疗尘肺效果显著,可显著改善患者肺功能及肺部病灶。

(一) 汉防己甲素联合化痰止咳类药物

林旭华^[11]将60例尘肺患者采用双盲随机法分为观察组和对照组,各30例。在观察组与对照组两组患者均进行营养支持、平喘止咳、化痰、抗感染、低流量吸氧等常规治疗的基础上,加用汉防己甲素片联合盐酸氨溴索吸入剂的观察组治疗后显效21例、有效8例、无效1例,而单纯加用汉防己甲素片的对照组显效17例、有效7例、无效6例,观察组治疗的总有效率高于对照组($P<0.05$)。同时肺功能改善方面观察组优于对照组($P<0.05$)。研究表明,在尘肺患者治疗中应用盐酸氨溴索雾化吸入联合汉防己甲素的效果显著,有利于改善患者临床症状以及肺功能,值得应用推广。

(二) 汉防己甲素联合糖皮质激素类药物

陈浩、陈文杰^[12]依据随机数字表法将80例矽肺患者分为对照组(40例)与实验组(40例),在试验组与对照组两组患者均进行化痰、止咳等对症治疗的基础上,加用汉防己甲素片联合沙美特罗氟替卡松吸入剂的试验组治疗后临床症状及体征改善时间分别为喘息消失时间(6.31 \pm 4.31)、咳嗽消失时间(7.53 \pm 3.22)、肺部湿啰音消失时间(6.35 \pm 2.31)、胸闷胸痛消失时间(6.33 \pm 4.52)、呼吸困难消失时间(7.86 \pm 3.44)、进行性加重气促改善时间(6.37 \pm 2.33),而单纯加用汉防己甲素片的对照组治疗后临床症状及体征改善时间分别为喘息消失时间(11.22 \pm 3.51)、咳嗽消失时间(12.35 \pm 2.33)、肺部湿啰音消失时间(9.78 \pm 3.01)、胸闷胸痛消失时间(12.52 \pm 3.55)、呼吸困难消失时间(12.31 \pm 3.23)、进行性加重气促改善时间(11.77 \pm 3.51),试验组的临床症状及体征改善时间均短于对照组($P<0.05$)。同时肺功能改善方面试验组优于对照组($P<0.05$)。研究表明,汉防己甲素联合沙美特罗氟替卡松治疗矽肺的临床疗效确切,可有效改善肺功能,减少肺损伤,缩短症状改善时间,且安全性较高。

(三) 汉防己甲素联合中药

宋占帅^[13]等将60例矽肺患者随机分为观察组和对照组,各30例。在观察组与对照组两组患者均进行常规止咳、平喘、抗炎治疗等对症治疗的基础上,加用汉防己甲素片联合补阳还五汤(药方为:地龙10g,红花10g,桃仁10g,赤芍10g,川芎10g,当归尾10g,生黄芪60g)的观察组治疗前后临床症状分别为(4.63 \pm 1.25)、(2.91 \pm 1.02)分,而单纯应用汉防己甲素片的对照组治疗前后临床症状分别为(4.52 \pm 1.34)、(3.40 \pm 1.35)分,两组治疗后临床症状评分均较治疗前降低(P 均 <0.05),两组治

疗后临床症状评分比较, 观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。同时肺功能改善方面观察组优于对照组 ($P < 0.05$) 研究结果表明, 联合汉防己甲素片与补阳还五汤治疗矽肺有利于改善肺纤维化, 值得推广。

TET 是国家药品监督管理局批准的唯一一个抗矽肺药物, 已上市的药物有汉防己甲素片和汉防己甲素注射液, 药代动力学研究^[14]发现其口服生物利用度不足 6.5%, 此外还具有一定的刺激性, 静脉注射可导致局部疼痛或静脉炎, 甚至具有一定程度的

肝、肾毒性作用, 很大程度上限制了其临床上的应用, 本文通过对汉防己甲素的成分研究、药理学研究、制剂学研究和临床应用的综述, 为能够进一步增强汉防己甲素的药理活性、减少不良反应、提高生物利用度提供更多新的研究思路, 同时也为汉防己甲素的深入开发提供更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 李曼如. 基于化学蛋白质组学技术揭示汉防己甲素及尼达尼布抗肺纤维化作用机制 [D]. 北京协和医学院 中国医学科学院, 2022.
- [2] 张翔宇, 曹世杰, 王小莹, 等. 汉防己甲素及其衍生物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(1): 43-52.
- [3] 商璐, 董彦, 刘斌, 等. 粉防己碱治疗肺纤维化作用机制及应用进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(3): 256-260.
- [4] 贾安, 侯辉丽, 黄涛, 等. 中药及天然药物治疗矽肺病研究进展 [J]. 临床医学专集, 1001-5302 (2015) 12-2394-03.
- [5] 陈永凤, 席景砖, 高重阳, 等. 汉防己甲素对肺纤维化大鼠肺组织钙-钙调素系统的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2003, 20(2): 83-85.
- [6] 严业超, 郭春伙, 张家铭, 等. 汉防己甲素抑制 ROS 介导的成纤维细胞活化治疗肺纤维化 [J/OL]. 药学报 .<https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2024-0313>.
- [7] 刘巨源, 郭萍, 周跃, 等. 汉防己甲素对肺纤维化大鼠肺泡巨噬细胞释放肿瘤坏死因子的影响 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2002, 37(5): 613-615.
- [8] 黄文秀, 周先果, 黄锦平, 等. 汉防己甲素纳米晶的制备及质量评价 [J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(3): 506-512.
- [9] 冯唐德, 欧丽泉, 赵国巍, 等. 载体材料对汉防己甲素固体分散体性质的影响 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(7): 714-721.
- [10] 谢广通, 蒋太白, 焦子伟, 等. 水溶性汉防己甲素衍生物的合成 [J]. 中南药学, 2024, 22(4): 884-891.
- [11] 林旭华. 盐酸氨溴索雾化吸入联合汉防己甲素在尘肺治疗中的临床价值 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(6): 82-83.
- [12] 陈浩, 陈文杰. 汉防己甲素联合沙美特罗氟替卡松治疗矽肺的临床疗效 [J]. 临床合理用药, 2021, 14(12): 83-85.
- [13] 宋占帅, 张娟, 张蓉, 等. 补阳还五汤联合汉防己甲素片改善矽肺纤维化的效果观察 [J]. 山东医药, 2017, 57(42): 51-53.
- [14] 蒋心慧. 汉防己碱的药代动力学和抗肿瘤特效研究 [D]. 重庆医科大学, 2011.