

蓖麻碱的生物活性研究与应用开发前景

刘 骁*, 李 端

(复旦大学药学院药理学教研室, 上海 200032)

摘要: 蓖麻碱是蓖麻中的主要毒素之一, 具有一定的生物活性。在杀虫方面, 对天幕毛虫、桃蚜和小菜蛾等 3 种害虫有不同程度的杀灭作用; 在药理方面, 蓖麻碱具有一定的肝保护作用和中枢神经兴奋作用, 低剂量时具有改善记忆的效果, 较大剂量时可作为工具药, 用于制备癫痫动物模型来筛选抗惊厥药。

关键词: 生物碱类; 蓖麻属; 杀虫药, 植物; 惊厥

中图分类号: R971, R979.8

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2006)01-0076-03

蓖麻(*Ricinus communis* L.) 为世界十大油料作物之一, 广泛分布于世界各地, 我国为世界第二大蓖麻籽生产国。蓖麻籽制油后的副产物蓖麻饼粕占蓖麻籽总量的 50% 以上, 其中含有丰富的蛋白质, 可开发作为畜禽蛋白饲料^[1]。但蓖麻饼粕中含有蓖麻碱(ricinine)、蓖麻毒蛋白(ricin)、血细胞凝集素(hemagglutinin)和应变原类毒素(anatoxin)等多种毒素, 作为畜饲料时需祛除之^[1,2]。然而近年来人们开始关注蓖麻毒素的利用和开发。本文介绍蓖麻碱的生物活性研究情况及可能的应用开发前景。

蓖麻碱, 化学名为 *N*-甲基-3-氰基-4-甲氧基-吡喃酮, 分子式为 $C_8H_8N_2O_2$, 相对分子质量为 164.17, 是蓖麻中的主要毒素之一, 存在于蓖麻的茎叶和籽实中, 发芽的籽实、籽、叶和籽壳中含量较高。蓖麻碱属于剧毒生物碱, 对家禽的毒性作用较强, 是一种导致甲状腺肿的潜在因子, 过量服食可引起动物呕吐、呼吸抑制和肾损害等^[1]。当其在饲料中含量超过 0.01% 时则抑制鸡的生长, 含量超过 0.1% 时鸡发生麻痹中毒死亡。雏鸡蓖麻碱的半数致死量(LD_{50})为 $11.24 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[3]。小鼠的 LD_{50} 为 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[4]。蓖麻碱的生物活性研究主要有两方面: 在杀虫方面, 蓖麻碱对天幕毛虫、桃蚜、小菜蛾等 3 种害虫有不同程度的杀灭作用; 在药理方面, 蓖麻碱具有一定的肝保护作用和中枢神经兴奋作用, 低剂量时具有改善记忆的效果, 较大剂量时可作为工具药用于制备癫痫动物模型来筛选抗惊厥药。

1 在杀虫方面的研究^[1,5,6]

化学农药、化肥等化学制品对植物产品和人类生存环境

收稿日期: 2004-12-13 接受日期: 2005-09-02

作者简介: 刘 骁(1962-), 男, 上海市人, 讲师, 硕士, 主要从事药理学和毒理学研究。

* 联系作者 E-mail: liuxiao170@yahoo.com.cn Tel: (021) 54237558

的污染问题是当今亟待解决的重大课题, 也是实现我国农业可持续发展的主要障碍之一。利用易降解、对作物安全的植物源杀虫剂代替有机杀虫剂被很多植物保护专家们认为是解决这一问题的有效途径。

研究发现, 蓖麻毒素粗提物对天幕毛虫、桃蚜、小菜蛾这 3 种害虫有不同程度的杀灭作用, 其中对小菜蛾化蛹有较强的抑制作用, 化蛹率低于 30%。粗提物主要杀虫活性物质为蓖麻碱和毒蛋白, 毒蛋白表现为触杀作用, 蓖麻碱表现为触杀和胃毒的综合作用, 并具有一定拒食作用。蓖麻碱制成的杀虫剂具有速杀性, 不但配制方便, 成本低廉, 杀虫效果好, 对作物植株还具有叶面追加有机肥源的功效益, 不易产生抗毒性。

2 在药理与毒理方面的研究

2.1 诱导癫痫模型及作用机制

蓖麻碱和许多中枢神经兴奋剂一样, 在高剂量时会引起动物阵挛发作, 呼吸抑制, 甚至死亡。蓖麻碱的作用机制并不清楚。Farah 等^[7]曾认为蓖麻碱抑制了线粒体呼吸链, 是由于蓖麻碱上存在氰基, 有类似氰化物的作用, 引起呼吸链中断。

为了研究蓖麻碱的作用机制, Ferraz 等^[8]设计了一系列实验, 从电生理、行为和神经生化等方面研究蓖麻碱致惊厥的特性。在电生理实验中, 先在小鼠的头部安装电极, 然后 sc 蓖麻碱(10, 20, 30 或 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 同时记录大脑皮质和海马脑电波的活动。结果发现, 给予较高剂量蓖麻碱($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以上)时, 小鼠出现眼球突出, 活动减少, 震颤, 跳跃, 呼吸暂停, 进而出现阵发性后肢肌痉挛, 呼吸痉挛和死亡。在惊厥前阶段, 大脑皮质的脑电图有明显变化; 在发作阶段, 大脑皮质和海马的脑电图变化更加强烈。蓖麻碱诱导癫痫的电生理和行为特征与人类的一些癫痫发作相似, 如睡眠呼吸暂停综合征和新生儿大脑外侧裂综合征^[9,10], 这些癫痫发作伴有呼吸痉挛, 甚至死亡。在抗惊厥药物影响蓖麻碱所致惊厥实验中, 首先给小鼠 ip 抗惊厥药物地西泮(diazepam), 苯巴比妥(phenobarbital), 苯妥英(phenytoin)或乙琥胺(ethosuximide), 然后 sc 蓖麻碱(10, 20, 30 或 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 观察 4 h 内小鼠是否出现癫痫症状。结果发现, 蓖麻碱诱导的癫痫可以被地西泮抑制, 但不能被苯巴比妥、苯妥英或乙琥胺抑制。从地西泮作用机制推断, 蓖麻碱的作用部位可能包含 $GABA_A$ 受体的苯二氮草位点。在蓖麻碱影响放射性配体与神经受体结合实验中, 作者分离出大鼠的大脑皮质膜和突触小体膜, 观察蓖麻碱对放射配体与神经受体结合的影响。结果发现, 微摩

尔浓度的蓖麻碱能轻度减少与大脑皮质膜相结合的 $[^3\text{H}]$ 氟硝基地西洋的量,而对其他放射性配体与 α -氨基羟甲基异噻唑丙酸, 5-羟色胺(5-HT) $_{1A}$, M胆碱受体和 α_1 -肾上腺素受体的结合均没有明显影响。因此研究认为,蓖麻碱通过与苯二氮革/GABA $_A$ 离子载体复合物的受体位点相连而产生突触后作用。在线粒体呼吸链结合实验中,观察了蓖麻碱对大鼠肝细胞线粒体呼吸链的影响,发现尽管蓖麻碱含有氰基,但只有在剂量较高($4\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)时,才对线粒体呼吸链有一些损害。另外,和其他癫痫诱导剂相比,蓖麻碱诱导的癫痫往往是不可逆的,持续的时间也不长,最终呼吸痉挛导致死亡,而其他模型通常是由于强直发作导致呼吸停止;其他癫痫往往是前后肢均痉挛,而蓖麻碱诱导癫痫局限在后肢。

根据以上结果,可以认为这是一种新的药物诱导癫痫机制,是研究阵发性癫痫发作较为理想的动物模型,特别是和呼吸痉挛有关的癫痫。对蓖麻碱诱导模型的研究,将有助于更好地了解癫痫的发作机制,并建立新的更为合理的癫痫治疗方法,或用于筛选抗惊厥药。

以往在对化学诱导的癫痫研究中发现,癫痫发作与一系列的局部生化改变有关,如大脑单胺和氨基酸神经递质释放的改变 $^{[11-14]}$ 。为了搞清在蓖麻碱诱导的癫痫过程中,这些脑内的神经递质发生了哪些变化,变化的部位、强度及传播方向,Ferraz等 $^{[15]}$ 又进一步观察了蓖麻碱诱导小鼠癫痫发作时大脑皮质和海马中单胺递质和氨基酸含量的改变。

小鼠sc蓖麻碱 $40\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,在癫痫初发阶段(给药后 $5 \sim 10\text{ min}$,小鼠表现眼球突出时)和癫痫大发作阶段(给药后 $15 \sim 30\text{ min}$,小鼠表现后肢阵发性痉挛时)分别处死,取大脑皮质和海马,匀浆,离心,将上清液注入高效液相色谱系统,分析大脑皮质和海马中单胺和氨基酸含量的变化。结果表明,在蓖麻碱诱导癫痫发作前期,有明显的眼球突出和运动减少时,大脑皮质呈现多巴胺(DA)的利用率(高香草酸/DA)增加,去甲肾上腺素(NA)浓度增加,谷氨酸(glutamate)、谷氨酰胺(glutamine)、牛磺酸(taurine)和5-HT浓度减少。有研究证明,某些类型的癫痫发作是由于谷氨酸的释放增加引起的 $^{[16,17]}$ 。根据这一研究可以认为,蓖麻碱引发的癫痫是由于谷氨酸的释放,因而使给予蓖麻碱的小鼠大脑皮质中谷氨酸处在低水平。另外,有研究发现牛磺酸有抗惊厥和阻止癫痫发作的功能 $^{[18]}$;5-HT具有阻止多种类型癫痫发作的作用 $^{[19]}$;DA有抑制癫痫的活性,可通过负反馈机制来抑制癫痫的传递 $^{[14]}$;NA具有抗惊厥特点 $^{[20]}$;这些都与Ferraz等 $^{[15]}$ 的观察结果相印证,说明在癫痫发作时,机体充分调动了内在机能来拮抗癫痫发作。在癫痫大发作期间,小鼠后肢肌阵挛,呼吸痉挛,然后死亡,大脑皮质中的神经递质持续发生变化。但上述变化在海马只能部分观察到,而且主要是在癫痫大发作阶段。归纳以上结果可以认为,大脑皮质中谷氨酸释放的增加可能是蓖麻碱诱导癫痫的起源,它引发了机体多种抗惊厥机制,如DA,NA,牛磺酸和5-HT释放。癫痫的脑电活动开始于大脑皮质,然后向大脑其他部位扩散,如海马。这种推断在蓖麻碱诱导小鼠癫痫的脑电图中得到证实 $^{[8]}$ 。

2.2 改善记忆力

作为中枢神经兴奋剂,蓖麻碱在高剂量时可诱导癫痫发

作,但在低剂量时,具有改善记忆的药理活性。Ferraz等 $^{[4]}$ 在被动回避实验中给小鼠sc蓖麻碱 $0.08, 0.10, 0.12$ 和 $0.15\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,观察其对小鼠的影响。结果发现,在低剂量时($0.10 \sim 0.12\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),蓖麻碱具有改善记忆的作用,其剂量-效应关系呈U型曲线,是具有认知加强作用的中枢神经刺激剂的典型曲线 $^{[21]}$ 。许多中枢神经兴奋剂,如GABA/BZ受体拮抗药或兴奋性氨基酸激动剂,都有改善记忆的效果 $^{[22]}$,但作为治疗健忘症的药物来说,它们的治疗指数($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$)比较低,而且有致焦虑和前期惊厥(proconvulsant)特性。与其他具有相同疗效的中枢神经刺激剂相比,蓖麻碱有较高的治疗指数($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50} = 200$),而且在十字迷宫实验中没有表现出致焦虑的效果,也没有神经安定(neuroleptic-like)特性。多数改善记忆力的化合物在大剂量时都有致惊厥作用,蓖麻碱也同样如此。

以上实验结果表明,蓖麻碱或类似化合物可能是一种新的具有加强记忆药理活性的物质。但是否可用于改善人类的记忆减退还需要更多的研究证明。

2.3 肝保护作用 $^{[23]}$

从蓖麻中提取的化合物可以作为杀虫剂、杀线虫剂和肝保护剂,蓖麻叶对半乳糖胺诱发的肝损害也有一定的保护效果,采用对乙酰氨基酚处理过的大鼠肝细胞做实验,进一步证实了蓖麻叶的肝保护活性。从蓖麻叶中分离出的二甲蓖麻碱(dimethyl ricinine)被认为是肝保护活性的有效成分。但二甲蓖麻碱有一定的副作用,于是,根据其结构设计并合成了同系化合物3-bromo-6-(4-chlorophenyl)-4-methylthio-2H-pyran-2-one。在实验中,通过测定与肝毒性有关的血清和肝脏的生化指标发现,此化合物对由四氯化碳、对乙酰氨基酚和硫代乙酰胺诱导的大鼠肝损伤有明显的保护作用。

3 结论

蓖麻碱是蓖麻中的主要毒素之一,可作为杀虫剂,对天幕毛虫、桃蚜和小菜蛾等3种害虫有不同程度的杀灭作用,具有速杀性特点,而且配制方便,成本低廉,对作物植株具有叶面追加有机肥源的功效,防止环境污染。

在药理学方面,蓖麻碱具有中枢神经兴奋作用,低剂量时有一定的改善记忆效果,较大剂量时致惊厥,可作为工具药制备癫痫动物模型筛选抗惊厥药。此外蓖麻碱还具有一定的肝保护作用。

4 参考文献:

- [1] Jiang XH, Song GQ. The comprehensive development and utilization of castor bean meal[J]. J Zhongkai Agrotech College(仲恺农业技术学院学报), 2001, 14(1): 54-59.
- [2] Shao JX, Deng SE, Gao JH, Fan ZT, Liu CJ. Detoxification and nutrient analysis of castor bean meal[J]. Chin J Health Lab Technol(中国卫生检疫杂志), 2002, 12(2): 157-158.
- [3] Zhao QY, Gui R, Narisu. Progress in the studies on detoxification of castor bean meal[J]. Feed Industry(饲料工业), 2002, 23(11): 35-39.

- [4] Ferraz AC, Angelucci ME, da Costa ML, Batista IR, de Oliveira BH, da Cunha C. Pharmacological evaluation of ricinine, a central nervous system stimulant isolated from *Ricinus communis* [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999, **63**(3):367–375.
- [5] Zhao JX, Zhang SH, Sher GZ, Wuyundailei. Insecticidal effect of raw extracts of castor bean toxin [J]. *J Inner Mong Agric Univ* (内蒙古农业大学学报), 2001, **22**(4):78–80.
- [6] Wei H, Wang QL, Hou YM, Lin ZY, You MS. Influence of plant extracts on the pupation rate and pupal weight of *Plutella xylostella* [J]. *Chin J Ecology* (生态学杂志), 2004, **23**(6):51–55.
- [7] Farah MO, Hassan AB, Hashim MM, Atta AH. Phytochemical and pharmacological studies on the leaves of *Ricinus communis* L. [J]. *Egypt J Vet Sci*, 1988, **24**:169–180.
- [8] Ferraz AC, Pereira LF, Ribeiro RL, Wolfman C, Medina JH, Scorza FA, et al. Ricinine-elicited seizures. A novel chemical model of convulsive seizures [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, **65**(4):577–583.
- [9] Zelnik N, Saltz M. Epilepsy and sleep apnea [J]. *Neurology*, 1995, **45**(12):2303–2304.
- [10] Gropman AL, Barkovich AJ, Vezina LG, Conry JA, Dubovsky EC, Packer RJ. Pediatric congenital bilateral perisylvian syndrome: clinical and MRI features in 12 patients [J]. *Neuropediatrics*, 1997, **28**(4):198–203.
- [11] Jacobsson SO, Cassel GE, Karlsson BM, Sellstrom A, Persson SA. Release of dopamine, GABA and EAA in rats during intrastriatal perfusion with kainic acid, NMDA and soman: a comparative microdialysis study [J]. *Arch Toxicol*, 1997, **71**(12):756–765.
- [12] Li Z, Yamamoto Y, Morimoto T, Ono J, Okada S, Yamatodani A. The effect of pentylenetetrazole-kindling on the extracellular glutamate and taurine levels in the frontal cortex of rats [J]. *Neurosci Lett*, 2000, **282**(1–2):117–119.
- [13] Olsen RW, Avoli M. GABA and epileptogenesis [J]. *Epilepsia*, 1997, **38**(4):399–407.
- [14] Starr MS. The role of dopamine in epilepsy [J]. *Synapse*, 1996, **22**(2):159–194.
- [15] Ferraz AC, Anselmo-Franci JA, Perosa SR, de Castro-Neto EF, Bellissimo MI, de Oliveira BH, et al. Amino acid and monoamine alterations in the cerebral cortex and hippocampus of mice submitted to ricinine-induced seizures [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, **72**(4):779–786.
- [16] Akimitsu T, Kurisu K, Hanaya R, Iida K, Kiura Y, Arita K, et al. Epileptic seizures induced by *N*-acetyl-L-aspartate in rats; *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Brain Res*, 2000, **861**(1):143–150.
- [17] Loscher W. Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy [J]. *Prog Neurobiol*, 1998, **54**(6):721–741.
- [18] Wolfman C, Fin C, Dias M, Bianchin M, Da Silva RC, Schmitz PK, et al. Intrahippocampal or intraamygdala infusion of KN62, a specific inhibitor of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, causes retrograde amnesia in the rat [J]. *Behav Neural Biol*, 1994, **61**(3):203–205.
- [19] Dailey JW, Reith ME, Yan QS, Li MY, Jobe PC. Carbamazepine increases extracellular serotonin concentration: lack of antagonism by tetrodotoxin or zero Ca^{2+} [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, **328**(2–3):153–162.
- [20] Clough RW, Browning RA, Maring ML, Statnick MA, Wang C, Jobe PC. Effects of intraventricular locus coeruleus transplants on seizure severity in genetically epilepsy-prone rats following depletion of brain norepinephrine [J]. *J Neural Transplant Plast*, 1994, **5**(1):65–79.
- [21] McGaugh JL. Drug facilitation of learning and memory [J]. *Annu Rev Pharmacol*, 1973, **13**:229–241.
- [22] Izquierdo I, Medina JH. GABA_A receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, **12**(7):260–265.
- [23] Tripathi BK, Srivastava S, Rastogi R, Raina D, Ram VJ, Srivastava AK. Hepatoprotection by 3-bromo-6-(4-chlorophenyl)-4-methylthio-2H-pyran-2-one against experimentally induced liver injury in rats [J]. *Acta Pharm*, 2003, **53**(2):91–100.

Biological activity of ricinine and outlook of its applied development

LIU Xiao*, LI Duan

(Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Ricinine is one of main toxic alkaloid in castor bean (*Ricinus communis* L.). Ricinine has some insecticidal effects on the three insect pests and a hepatoprotective activity. Furthermore, ricinine showed some typical central nervous system stimulant effects when administered to mice. At lower doses, ricinine has memory-improving effects. When administered to mice at large doses, ricinine, as a tool drug, may induce seizures. The signs of intoxication caused by ricinine can

be used as chemical model of epilepsy in the screening of anticonvulsant drugs.

Key words: alkaloids; *Ricinus*; insecticides, botanical; seizures

* Corresponding author.