

## 药用植物次生代谢工程

刘颖<sup>1,3</sup>,刘娟<sup>3</sup>,肖莹<sup>2</sup>,陈军峰<sup>2</sup>,张磊<sup>1</sup>(1. 第二军医大学药学院生药学教研室,上海 200433; 2. 第二军医大学附属长征医院药学部,上海 200003; 3. 佳木斯大学,黑龙江 佳木斯 154007)

**摘要** 随着对药用植物次生代谢产物生源合成途径日渐全面的认识,应用基因工程技术对植物次生代谢途径进行遗传改良,以期大幅度提高目标产物含量已日益成为研究的热点。本文综述了近年来植物次生代谢途径和遗传修饰领域的研究成果,同时结合本实验室的相关工作,着重介绍黄酮和花青素、吲哚生物碱、萜萜烷和吡咯烷生物碱、萜类化合物等重要植物药用成分的次生代谢工程研究进展。

**关键词** 药用植物;生物合成;代谢工程;转录调控

**中图分类号**: R931.71 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-0111(2009)04-0241-05

随着现代生物工程技术的发展,充分利用基因组学的研究成果,快速分离植物营养代谢相关酶的基因,最终解析和调控植物微量代谢产物生源合成途径,利用代谢工程的方法大幅度提高药用植物目标产物含量的策略,不仅具有理论上的可行性,而且已经成为改造物种的有力工具。紫杉醇等市场需求量巨大的天然产物的代谢工程更是研究的热点。近年来,植物次生代谢产物的遗传学途径和相关基因的研究成果为通过遗传工程的方法提高其产量打开了新的局面。以基因组信息为基础的植物次生代谢途径中相关限速酶编码基因的克隆以及功能研究取得了突破性进展。人们已经初步完成了参与植物黄酮、生物碱和萜类化合物生物合成的全部基因的分离和功能验证工作,绘制出较为合理的生物合成途径。

理论上,凡是影响目标产物生物合成和分解代谢的因素都将最终影响植物体内该化合物的积累,而欲通过对相关酶表达水平及活性的调节来实现对该产物积累水平的调控,是人们的努力方向。特定植物代谢物质的合成和积累量很大程度上取决于其合成和代谢途径中的限速酶活性,它们在植物代谢物质合成途径中往往位于支路分叉口或位于合成途径的下游。目前通过基因工程技术改变植物体内合成和代谢途径中限速酶活性,调控特殊代谢物积累水平有很多策略。包括:代谢产物的生物转化;增强关键酶的表达或活性;阻止关键酶的反馈抑制;降低竞争途径的代谢流向;增强途径中多个基因的表达或活性;目的产物的分区;降低目标化合物的分解代谢<sup>[1]</sup>。单独或者联合使用这些策略,可以促进药用植

物中目标产物的生物合成,提高其含量,满足人类对天然药源日益增长的需求。

### 1 黄酮和花青素

由于这两类化合物的生物合成途径比较清楚,研究结果易于通过花色改变来观察,所以最早进行遗传代谢研究。代谢途径中的一系列基因得到过量表达(over-expression),植物体内生成了新的化合物,改变了花色,同时由于它们的抗氧化活力,提高食品中花青苷和黄酮的含量也是研究的兴趣所在,目前已经在西红柿上面做了很多实验。查儿酮异构酶(chalcone isomerase, CHI)是处于黄酮生物合成途径前端的关键酶,提高其活力可以有效的提高黄酮的含量。过量表达牵牛花 *chi* 基因使西红柿果皮中的黄酮水平提高了 78 倍,经过加工后的番茄浆里的黄酮含量比对照提高了 21 倍<sup>[2]</sup>,说明通过提高关键酶的表达活力可以实现提高西红柿及其加工产品中有益成分的含量。异黄酮是豆科植物中一类受细胞色素氧化酶 P450 催化合成的植保素。这些具有抗菌活性的化合物是在植物受到病菌感染后诱导产生的。它们能够在拟南芥、烟草、玉米等不具有合成能力的植物中通过过量表达异黄酮合成酶(isoflavone synthase)产生<sup>[3]</sup>。

相对于过量表达代谢途径中的单个基因,利用转录因子调控一系列基因的表达显得更加有效。在玉米中,花青苷的合成受到两类转录因子 *R* 和 *C1* 的共同调控。*R* 蛋白与基本的双螺旋蛋白同源,都是由脊椎动物的原始致癌基因 *cMYC* 编码。*C1* 蛋白与 *cMYC* 编码产物同源。在离体玉米细胞培养中已经通过过量表达转录因子 *R* 和 *C1* 诱导产生完整的黄酮合成途径<sup>[4]</sup>。在水稻中同时过量表达玉米转录因子 *C1* 和 *R* 以及查儿酮合成酶,激活了花

作者简介:刘颖(1985-),女,在读硕士。E-mail: liuyingbge@yahoo.com.cn.

通讯作者:张磊。E-mail: zhanglei@smmu.edu.cn.

青素合成途径,增加了对病菌的抗性<sup>[5]</sup>。在拟南芥中分离出单 MYB 型转录因子 (PAP1),经过量表达后在植物发育的整个过程始终表现出生成强烈的紫色色素<sup>[6]</sup>。这些例子说明植物的次生代谢有严格的遗传控制,可以通过过量表达一个或者多个转录因子来增加天然产物的生成和积累。转录因子同时也能阻碍某种产物的生成。在拟南芥中敲除 MYB 型转录抑制子 MYB4 的基因能提高叶中芥子酯的水平,增加对紫外光照射的耐受力<sup>[7]</sup>。同样,在烟草中过表达来源于草莓的 MYB 型蛋白 *FdMYB<sub>1</sub>* 导致花色素的减少,降低了花青甙和黄酮的含量,说明草莓 *FdMYB<sub>1</sub>* 起着抑制黄酮合成途径的作用<sup>[8]</sup>。利用转录因子改造植物次生代谢途径必须建立在对其调控的整个线路及其效果了解清楚的基础上。

## 2 吲哚生物碱

大约有 15 种萜类吲哚生物碱具有重要的药用价值,如抗癌的长春花碱、长春新碱、喜树碱等。遗传代谢工程已经成功的应用于萜类吲哚生物碱合成途径。这些生物碱都由共同的代谢中间体异胡豆苷 (strictosidine),从此往下代谢途径出现分支。目前研究工作主要集中于过量表达合成途径上游的代谢关键酶基因,调控代谢流 (metabolic flux) 向生物碱合成途径流动。

Verpoorte 和 Memelink 等<sup>[9]</sup>在长春花细胞培养中对色氨酸脱羧酶 (tryptophan decarboxylase, TDC) 和异胡豆苷合成酶 (strictosidine synthase, STR) 进行了深入的研究,发现 TDC 的超表达提高了中间产物色胺的水平,但是生物碱的含量没有提高,超表达 STR 则显著提高了生物碱的合成能力。对培养细胞饲喂色氨酸和萜类中间体提高了生物碱的含量 (高于  $1\ 100\ \mu\text{mol/L}$ )<sup>[10]</sup>,说明代谢途径中萜类分支是关键步骤。TDC 和 / 或 STR 也在其它多种不产生物碱的植物中得到了表达。用次番木鳖苷 (secologanin) 饲喂转基因烟草细胞<sup>[11]</sup>产生了异胡豆苷,这种葡糖生物碱不是像长春花一样贮存在液泡中而是直接向培养基中分泌,显示了生理方面的特性。在此过程中不仅仅有编码生物合成步骤催化酶的基因,同时还包括有调控 pH 和转运的基因。锦带花的培养细胞能够合成次番木鳖苷。TDC 和 STR 的过表达产生了少量的阿马里新 (四氢蛇根碱) 和蛇根碱,说明通过一个或者几个生物碱代谢途径中的关键酶基因可以在不产生物碱的植物中获得吲哚生物碱。

茉莉酸 (jasmonic acid, JA) 及其甲酯 (MeJA) 等衍生物一起称为茉莉酸类化合物 (Jasmonates, JAs), 是由亚麻酸 (linolenic acid) 通过乙酸十八

(烷) 途径得到的一类具有环戊酮基团的化合物,它是在植物界中广泛存在一类植物生长调节物质<sup>[12]</sup>。植物受到胁迫 (stress) 时会产生防御反应 (defense responsive)。据研究在植物体内存在针对创伤 (wounding) 和病原 (pathogen) 两套生化报警系统<sup>[13]</sup>, 当植物受到病虫害侵袭或机械创伤时,植物机会通过调整代谢和繁殖等来防御病虫害或创伤反应。JAs 作为一种信号传导 (signal transduction) 分子将病害和创伤的信息传递到植物的其它部位引起系统获得抗性 (systemic acquired resistance, SAR)<sup>[14]</sup>。JAs 作用会使转录程序大幅度重调导致大量基因表达的增强或减弱,通过代谢调控会积累大量次生代谢物质,以增强抗性或阻断病原微生物继续向其它部位感染。在代谢过程中,次生代谢物质的合成酶基因在表达水平受到发育和组织特异因子或外源信号的调控,利用 JAs 可以诱导某些代谢物质的合成与积累<sup>[15]</sup>。Memelink 等<sup>[16]</sup>利用 T-DNA 激活标记方法,通过对转化的长春花 (*Catharanthus roseus*) 细胞系筛选,找到了一个操纵萜类吲哚生物碱 (terpenoid indole alkaloids, TIAs) 合成中多基因的转录调控因子 (transcript factor, TF), 并定位分离了一段约 600 bp 具有开放阅读框架 (open reading frame, ORF) 的 DNA-ORCA3 (Octadecanoid-derivative Responsive *Catharanthus* AP2-domain protein 3)。ORCA3 是一个对茉莉酸类化合物响应进行转录调控的因子 (jasmonate-responsive transcriptional regulator), 该片段对应编码的 203 个氨基酸含有一个保守的 AP2 域。ORCA3 作为一种 DNA 结合蛋白因子直接参与了有关 TIAs 合成的一部分基因的转录激活,该因子可在转录水平上对植物初生代谢与次生代谢进行调控。过量表达 ORCA3 不仅可以诱导初生代谢中基因表达合成次生代谢中的前体物质,而且可以诱导次生代谢中的合成酶基因的表达。因此利用 ORCA 类转录因子可在转录水平上增强初生代谢与次生代谢中一系列酶基因的表达水平,避免了需要对每一个酶基因进行超表达来提高次生代谢物含量<sup>[17]</sup>。

另外一类具有重要药用价值的植物次生代谢产物是异喹啉生物碱,包括吗啡和可待因。Sato 等<sup>[18]</sup>设想在黄连素代谢途径中 (S) 金黄紫堇碱 9-O-甲基转移酶 (SMT) 能够调控日本黄连培养细胞中黄连碱与黄连素和非洲防己碱的比例。基因的过表达使酶的活力提高了 20%。黄连素和非洲防己碱在总生物碱中的含量由野生型细胞的 79% 提高到 91%。在金英花,一种没有 SMT 的植物培养细胞中过量表达日本黄连 SMT, 产生了非洲防己碱。在中间产物

金黄紫堇碱打开一条新的代谢途径,使代谢流从血根碱往下流动而显著降低了这种生物碱的含量。

往植物中导入具有不同特异性底物的酶可以生成新的化合物。重组唐草属植物月下香的 O-甲基转移酶亚基形成具有底物特异性的异源二聚酶可能产生新的生物碱<sup>[19]</sup>。

### 3 莨菪烷和吡咯烷生物碱

莨菪类生物碱的基本代谢途径已经研究得较为清楚。合成过程中第一个关键酶 1,4-丁二胺-N-甲基转移酶 (Putrescine N-Methyltransferase, PMT) 催化腐胺变成 N-甲基腐胺;最后一个关键酶莨菪碱 6-羟化酶 (Hyoscyamine 6-Hydroxylase, H6H) 两步催化莨菪碱变成东莨菪碱<sup>[20]</sup>。Hashimoto 等<sup>[21]</sup>已经从莨菪 (*Hyoscyamus niger*) 的根的 cDNA 文库中克隆到 *h6h* 基因,并用免疫组化法证明 H6H 在莨菪幼根的中柱鞘特异富集。Hibi 等<sup>[22]</sup>从白莨菪 (*Hyoscyamus albus*) 和曼陀草 (*Datura stramonium*) 的根中获得了 PMT 并证明了该酶是莨菪生物碱合成的第一个关键酶。Hashimoto 等<sup>[23]</sup>用 35S 启动子单独转化颠茄,转基因发根中东莨菪碱的含量是野生型的 5 倍。在埃及莨菪 (*Hyoscyamus muticus*) 发根中转入 *h6h*,东莨菪碱含量比对照提高了 100 倍,莨菪碱含量与对照相近。Sato 等<sup>[18]</sup>用农杆菌介导法将 *pmt* 基因导入颠茄 (*Atropa belladonna*) 和烟草 (*Nicotiana glauca*),希望可以提高莨菪烷和吡咯烷生物碱的含量。结果发现颠茄中 PMT 活力提高了 3.3 倍,提高了甲基-1,4-丁二胺的含量,但是生物碱的含量却没有提高。*pmt* 基因的超表达提高了烟草中尼古丁的含量。相反内源 *pmi* 表达不足则会减少尼古丁的含量,还会诱导异常形态。

虽然已经证明作用于单个真正的速率控制酶的确可以提高次生代谢物的产量,但在绝大多数次生代谢物生物合成途径中并不存在单基因调控的速率控制步骤。一个酶的超表达经过后面介入的限制步骤,作用效果将很快衰减。在代谢途径中操纵多个调控基因,增强多个酶基因表达,可以达到控制某种代谢途径的目的。将莨菪生物碱合成的两个关键限速酶基因共同转入莨菪,考察其对次生代谢途径和代谢物产量的影响,在调控中草药代谢的理论和实践两方面均具有重大意义。本实验室将克隆到的调控莨菪类生物碱合成的两个关键酶基因 *pmi* 和 *h6h* 通过发根农杆菌介导同时转入药用植物莨菪,获得高效表达的阳性转化发根<sup>[19]</sup>。测定发根提取物中主要次生代谢产物莨菪碱,东莨菪碱及氮-甲基腐胺代谢支路产物烟碱的含量。研究结果表明:*pmt*

和 *h6h* 的双基因共转化有力的促进了代谢物向目标产物的流动。转基因发根中东莨菪碱含量比野生对照组和单基因转化组有明显提高。表现最好的转化发根系东莨菪碱的含量达到了 411 mg/L,比对照 (43 mg/L) 提高了 9 倍,比单基因转化组 (184 mg/L) 提高了 2 倍多,显然效果比单基因转化更加优越。这也是迄今通过生物技术方法获得的东莨菪碱含量最高的莨菪培养体系。

### 4 萜类化合物

萜类是目前最大的一类植物次生代谢物。随着近来发现了胡萝卜素,单萜和二萜等萜类生物合成中的 2-C-甲基-D-赤藓醇-4-磷酸盐 (MEP) 途径,克隆得到了一些相关基因<sup>[20-22]</sup>,对 MEP 途径进行修饰具有潜在的应用价值。在烟草藻丝腺采用共抑制和反义策略敲除细胞色素氧化酶 P450,提高了对蚜虫的抗性<sup>[23]</sup>。在可作抗疟药的艾属植物中超表达二磷酸盐合成酶促进了倍半萜合成途径,其含量提高了 2~3 倍。在西红柿中超表达 *S*-莨菪油醇合成酶,转基因植物的单萜化合物 *S*-莨菪油醇含量比对照提高数倍而其他萜类的水平没有变化<sup>[24]</sup>。用遗传工程的手段可以在薄荷中生产精油,在薄荷中超量表达脱氧木酮糖磷酸还原原异构酶 (DXR) 其酶活力提高了 2~4 倍<sup>[21]</sup>,转化植株形态正常,精油 (单萜类) 提高了 50%。在 DXR 共抑制植株中,生长减慢,单萜含量减少。虽然大多数植物精油成分相似,其中一些质和量不同,可能是外源基因转化的影响。还可以通过切断单萜代谢网络中导向薄荷萜的竞争支路提高薄荷油中薄荷醇的含量<sup>[21]</sup>。用反义基因薄荷萜合酶阻断引导薄荷醇到甜薄荷醇的旁路,大多数转基因植物不受影响,少数薄荷萜的水平降低了 35~55%,薄荷醇含量比野生型高,这些植株甜薄荷萜含量也同时降低了。

胡萝卜素是花和水果中重要的色素,同时也是现实生活当中较常用的抗氧化剂。胡萝卜素是普遍缺乏的维生素 A 的重要前体。往主要的粮食作物水稻中引入胡萝卜素生物合成途径,超表达八氢番茄红素 (phytoene) 合酶,八氢番茄红素饱和酶和番茄红素环化酶,提高了维生素 A 的含量<sup>[25]</sup>。水稻胚乳中叶红素 (前维他命 A) 含量达到了 2 mg/kg,在芸苔中超表达来自水仙的八氢番茄红素合酶,种子中叶红素含量提高了 50 倍。在西红柿质体中过量表达细菌的八氢番茄红素饱和酶,叶红素含量提高了 3 倍,但是总胡萝卜素含量,包括此酶的直接产物番茄红素含量却降低了<sup>[26]</sup>。参与胡萝卜素代谢的生物酶活力增强。在代谢途径上可能存在的反馈抑

制是造成总胡萝卜素含量降低的原因。在西红柿果实中表达细菌八氢番茄红素合酶,总胡萝卜素含量提高了 2~4 倍。其他类异戊二烯和酶活力不受影响。用特异启动子超表达番茄红素 环化酶基因 (Lcy),酶的直接催化产物 叶红素提高了 7 倍。在烟草中导入海藻基因编码的 叶红素酮酶,在成色素细胞,主要是蜜腺产生了虾青素,提高了转基因烟草花中总胡萝卜素水平。

利用遗传代谢工程改造胡萝卜素代谢途径能够提高植物性食品的营养成分。通过对此代谢途径上一系列不同步骤的作用发现改变代谢途径下游步骤,产物不会流向新的旁路,不会造成反馈抑制,因而更有利于胡萝卜素的生成和积累。维生素 E 的代谢途径也可进行修饰。过量表达 生育酚 甲基转移酶,拟南芥种子油中 生育酚 (活性维生素 E) 含量提高了 10 倍<sup>[27]</sup>。

随着对植物次生代谢物及其途径的了解、外源基因转化及表达效率的提高和可转化受体植物范围的不断扩大,大幅度提升植物细胞的产率,使之符合商品化的要求成为可能。生物技术将为传统生药加入新遗传特性的研究带来新的动力,同时随着新型生物反应器的开发及高效细胞培养技术的建立与完善,天然药物生物技术产品的商品化和产业化进程将大大加快。

#### 参考文献:

[1] Marja K, Caldentey O, Inz  D. Plant cell factories in the post-genomic era: new ways to produce designer secondary metabolites [J]. Trends in plant science, 2004, 9(9): 433.

[2] Muir SR, Collins GJ, Robinson S, et al Over expression of perunia chalcone isomerase in tomato results in fruits containing increased levels of flavonols[J]. Nat Biotechnol, 2001, 19: 470.

[3] Yu O, Jung W, Shi J, et al Production of the isoflavones genistein and daidzein in non-legume dicot and monocot tissues [J]. Plant Physiol, 2000, 124: 781.

[4] Grotewold E, Chamberlin M, Snook M, et al Engineering secondary metabolism in maize cells ectopic expression of transcription factors[J]. Plant Cell, 1998, 10: 721.

[5] Gandikota M, de Kochko A, Chen L, et al Development of transgenic rice plants expressing maize anthocyanin genes and increased blast resistance[J]. Mol Breed, 2001, 7(1): 73.

[6] Borevitz JO, Xia Y, Boun J, et al Activation tagging identifies a conserved MYB regulator of phenylpropanoid biosynthesis[J]. Plant Cell, 2000, 12: 2383.

[7] Jin H, Cominelli E, Bailey P, et al Transcriptional repression by AMYB4 controls production of UV-protecting sunscreens in Arabidopsis[J]. EMBO J, 2000, 19: 6150.

[8] Aharoni A, De Vos CHR, Wein M, et al The strawberry FaMYB1 transcription factor suppresses anthocyanin and flavonol accumulation in transgenic tobacco[J]. Plant J, 2001, 28(3):

319.

[9] Canel C, Lopez CM I, Whitmer S, et al Effects of over-expression of strictosidine synthase and tryptophan decarboxylase on alkaloid production by cell cultures of Catharanthus roseus [J]. Planta, 1998, 205(3): 414.

[10] Whitmer S Aspects of terpenoid indole alkaloid formation by transgenic cell lines of Catharanthus roseus overexpressing tryptophan decarboxylase and strictosidine synthase [J]. PhD Thesis, Leiden University, 1999.

[11] Hallard D, van der Heijden R, Veipoorte R, et al Suspension cultured transgenic cells of Nicotiana tabacum expressing tryptophan decarboxylase and strictosidine synthase cDNAs from Catharanthus roseus produce strictosidine upon feeding of secologanin [J]. Plant Cell Rep, 1997, 17(1): 50.

[12] Sembdner G, Parthier B. The biochemistry and the physiological and molecular action of jasmonates [J]. Ann Rev Plant Physiol Plant Mol Biol, 1993, 44: 569.

[13] Farmer EE, Ryan CA. Octadecanoid precursors of jasmonic acid activate the synthesis of wound-inducible protease inhibitors [J]. Plant cell, 1992, 4: 129.

[14] Sano H, Seo S, Koizumi N, et al Regulation by cytokinins of endogenous levels of jasmonic and salicylic acids in mechanically wounded tobacco plants [J]. Plant cell physiol, 1996, 37: 762.

[15] Robin L, Edward EF. The jasmonate pathway [J]. Science, 2002, 296(5573): 1649.

[16] Leslie V, Johan M. ORCA3, a jasmonate-responsive transcriptional regulator of plant primary and secondary metabolism [J]. Science, 2000, 289(5477): 295.

[17] Veipoorte R, Memelink J. Engineering secondary metabolite production in plants [J]. Current opinion in biotechnology, 2002, 13(2): 181.

[18] Sato F, Hashimoto T, Hachiya A, et al Metabolic engineering of plant alkaloid biosynthesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(1): 367.

[19] Zhang L, Ding RX, Chai YR, et al Engineering tropane biosynthetic pathway in *Hyoscyamus niger* hairy root cultures [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(17): 6786.

[20] Broun P, Sommerville C. Progress in plant metabolic engineering [J]. Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98(16): 8925.

[21] Mahmoud SS, Croteau RB. Metabolic engineering of essential oil yield and composition in mint by altering expression of deoxyxylulose phosphate reductoisomerase and menthofuran synthase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(15): 8915.

[22] Lange BM, Rujan T, Martin W, et al Isoprenoid biosynthesis: the evolution of two ancient and distinct pathways across genomes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(24): 13172.

[23] Chen DH, Ye HC, Li GF. Expression of a chimeric farnesyl diphosphate synthase gene in *Artemisia annua* L. transgenic plants via *Agrobacterium tumefaciens* mediated transformation [J]. Plant Sci, 2000, 155(2): 179.

[24] Wang E, Wang R, DeParasis J, et al Suppression of a P450 hydroxylase gene in plant trichome glands enhances natural product-based aphid resistance [J]. Nat Biotechnol, 2001, 19: 371.

# 康必得服用过量致严重精神异常 1例

刘桂萍,秦峰,贾淑琴(总参管理保障部中心门诊部,北京 100082)

中图分类号:R984 文献标识码:D 文章编号:1006-0111(2009)04-0316-01

## 1 临床资料

患者男性,36岁,因感冒发热 38.5,于晚饭后约 18:00服用康必得(又名复方氨酚葡锌,河北恒利制药)4片,10 min后出现恶心、呕吐,呕吐物为食物与部分药品。22:30又服用该药 4片后睡觉。第2天早起体温正常,早饭后 6:00服用康必得 4片,30 min后驾车上班,驾车途中逐渐出现头晕、恶心、多汗、烦躁、幻视、幻听、幻觉等现象,急返家,途中与其他车相撞后,下车快速跑回家,精神处于混乱状态,出现幻觉、幻听、谵妄。随即出现自杀倾向,在点燃天然气管道未遂后,又用西瓜刀将自己左腹部刺穿,肠系膜及小肠一起挤压出腹部。家人将其送往空军总医院,施外科急救。经北京安定医院、北京精神研究所等医院会诊,诊断为药物所致精神障碍。未采取抗精神病治疗措施,48 h后精神异常症状消失,恢复神志。

## 2 讨论

患者属高敏体质者,对乙酰氨基酚、磺胺类药物、青霉素类、抗过敏药物以及部分麻醉药品均有过敏史。本人及家族均没有精神病史。患者近期没有服用其他药物。

康必得为复方制剂,每片含对乙酰氨基酚 100 mg,葡萄糖酸锌 70 mg,盐酸二氧丙嗪 1 mg,板蓝根浸膏粉 250 mg。具有解热、镇痛、抗病毒和镇咳、平喘作用。除了盐酸二氧丙嗪外,其他成分没有致精神异常的作用,所以患者的精神异常考虑为盐酸二氧丙嗪所致, $t_{1/2}$ 为 13 h,入院 48 h后体内药物排泄殆尽,精神失常症状消失。

盐酸二氧丙嗪(双氧异丙嗪,又名克咳敏)属吩

噻嗪类衍生物,具有组胺  $H_1$  受体阻断作用,无成瘾性,为临床较常用的镇咳药。小剂量时无明显副作用,但大量和长时间应用时可出现吩噻嗪类常见的不良反应<sup>[1]</sup>,其中包括引起药源性精神异常如:幻觉、中毒性谵妄、精神错乱、妄想、意识障碍等症状。本品有蓄积现象,其治疗量与中毒量接近<sup>[2]</sup>,每次 10 mg为极量<sup>[3]</sup>,服用量过大,可引起严重中毒,致中枢神经紊乱。盐酸异丙嗪和盐酸氯丙嗪导致精神异常有文献报道过,但未见盐酸二氧丙嗪导致精神异常现象个案。盐酸二氧丙嗪与盐酸异丙嗪、盐酸氯丙嗪均属吩噻嗪类药物,不良反应都有其共性,也可导致精神异常的发生。

正常服用康必得为 2片/次,3次/d,此例患者 12 h内分 3次服用此药 12片,盐酸二氧丙嗪总摄入量近 12 mg,因此造成了盐酸二氧丙嗪在短时间内的蓄积和过量,加之患者本身对抗组胺药物敏感,导致了严重的精神异常,直接威胁了自身和他人的生命安全。因此,对高敏体质者,尤其是对吩噻嗪类药物敏感者,一定要慎用含有盐酸二氧丙嗪的药物。必须用时,要严格掌握剂量和用药间隔,预防精神异常情况的产生。

## 参考文献:

- [1] 王国伟. 克咳敏致严重不良反应的分析[J]. 中国现代应用药学杂志. 1999; 16(6): 65.
- [2] 李俊. 临床药理学(第4版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 228.
- [3] 江国庆,徐友和,祖庆. 双氧异丙嗪过量致严重不良反应[J]. 医药导报. 1997; 16(4): 184.
- [4] 邵荣,孟俊华,解立新. 43例盐酸异丙嗪引起不良反应情况分析[J]. 药物与临床. 1999; 14(2): 49

收稿日期:2009-03-23

(下接第 244页)

- [25] Ye X, Al BS, Kbt A, et al Engineering the provitamin A ( $\beta$ -carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm[J]. Science, 2000, 287(5451): 303.
- [26] Roemer S, Fraser PD, Kiano JW, et al Elevation of the provi-

tanin A content of transgenic tomato plants[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18: 666.

- [27] Shintani D, DellaPenna D. Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering[J]. Science, 1998, 282(5396): 2098.

收稿日期:2008-12-03