

线粒体肿胀,内浆网扩张。B 淋巴细胞主要分布在脾小结,淋巴小结及胸腺髓质内,实验结果证明雷公藤甲素中毒剂量时主要损害的是 B 淋巴细胞。可以推测治疗剂量的免疫抑制作用的机理也在于此。

早先普遍认为雷公藤的作用主要是免疫抑制,近年单体的研究证明不同的剂量显示不同的活性。发现 T_H 在体内外对小鼠脾细胞 NK 活性呈现出剂量依赖性的双向调节作用。小剂量(体外 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$,体内 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$)增强 NK 细胞毒百分比,提高小鼠脾细胞群的溶解单位数(LU)及相对细胞毒活性(RCA);而较大剂量(体外 0.1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,体内大于 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$)表现抑制作用,剂量越大,抑制越明显^[9]。对雷公藤甲素的研究也发现其对细胞免疫有双向调节作用,大剂量抑制 T_S 细胞生成,小剂量则诱导 T_S 细胞生成^[10]。这些结果启示,临床上可选用不同的剂量以获取不同的治疗效果,拓宽雷公藤的

应用范围。

总之,雷公藤病理学的研究日趋深入,对指导临床揭示其作用机理起了重要作用。相信随着实验方法的不断完善及新技术的引进,结构分离、鉴定水平的不断提高,单体制剂及靶向给药将会得到充分的发展,届时雷公藤将以高效低毒造福于全人类。

参 考 文 献

- 1 朱天忠. 北京中医,1995,(2):35
- 2 李瑞林,等. 雷公藤的研究与临床应用. 北京:中国科技出版社,1989. 144
- 3 但 凌,等. 中国医学科学院学报,1996,18(1):43
- 4 王战勇,等. 中国中西医结合风湿病杂志,1993,2(3):155
- 5 叶惟二,等. 中国医学科学院学报,1991,13(4):235
- 6 卢清显,等. 中国医学科学院学报,1990,12(3):203
- 7 卢清显,等. 中国医学科学院学报,1990,12(6):440
- 8 左晓春,等. 中国医学科学院学报,1995,17(5):387
- 9 骆 丹,等. 中国医学科学院学报,1990,12(2):115
- 10 裴仁九,等. 福建药学杂志,1992,4(1):3

(1996-06-06 收稿)

中药化学成分对花生四烯酸代谢的影响

中国药材公司(北京 100007) 朱 蔚* 杨世海** 向 兰** 张晓锋***

摘 要 许多循环系统疾病的发生都与花生四烯酸(AA)代谢有关。中药中的化学成分,如黄酮、香豆素、生物碱、有机酸、糖甙、萜类及挥发油等抑制 AA 代谢过程中的环氧合酶和脂氧合酶活性,是治疗血栓和炎症的有效药物。

关键词 中药 化学成分 花生四烯酸代谢 环氧合酶 脂氧合酶

近代研究已证明,花生四烯酸(AA)代谢对人类起着非常重要的作用,循环系统疾病(如动脉硬化)、炎症、过敏性疾病等许多疾病的发病因子与此代谢有关^[1]。AA 由环氧合酶与脂氧合酶途径可产生几种重要的生理活性物质,如 PG(前列腺素)、TX(血栓烷)、

LT(白细胞三烯),其中 TXA_2 (血栓素 A_2)是血小板的强凝集素, PGE_2 (前列腺素 E_2)和 LTB_4 (白三烯 B_4)是炎症介质,因此,寻找治疗血栓和炎症的药物是很有必要的。目前,国内外对此进行了研究,筛选出一些中药,其化

* Address: Zhu Wei, China National Corporation of Traditional & Herbal Medicine, Beijing
** 吉林农业大学中药材学院
*** 辽源药品检定所

学成分对 AA 代谢有抑制作用。

1 黄酮类

吉木等探讨了各种黄酮类氧合酶的抑制作用,发现 circinol 作用最强^[2]。甘草中分离出的黄酮 licochalcone A 和 B 强烈抑制 AA 的代谢产物 5-HETE(5-羟二十碳四烯酸)、12-HETE、HHT(12-羟-5,8,10-十七碳三烯酸)、TXB₂(血栓烷 B₂)、LTB₄ 和 LTC₄(白三烯 C₄)的产生^[3]。另外从桑 *Morus alba* L.、长矩淫羊藿 *Epimedium macranthum* Morr. et Decne. 和甘草中提取出的 5,7-二羟基色酮衍生物(R₁=H、羟苯基或二羟基苯;R₂=3-甲基-2-丁烯基、甲氧苯基、甲氧基羟基或鼠李吡喃硅烷氧基;R₃=H,或 3-甲基-2-丁烯基;R₄=H、3-甲基-2-丁烯基)具有 5-脂氧合酶、环氧合酶的抑制活性,用作抗过敏药^[4]。姜黄 *Curcuma longa* L. 中的姜黄素是 LTB₄ 的强抑制剂^[5]。考察了西马牙毒马草属 *Sideritis* L.、木槿属 *Hibiscus* Linn.、木蝴蝶属 *Oroxylum* Vent.、花椒属 *Zanthoxylum* L. 和万寿菊属 *Tagetes* L. 中的 22 种黄酮类成分对处理过的绵羊血小板 AA 代谢的影响,表明所有作用于环氧合酶的黄酮类化合物同等程度地抑制 TXB₂ 和 HHT 的生成,但是它们也影响脂氧合酶的活性。姜黄味草酸(xanthomicrol)是唯一的相对选择性环氧合酶抑制剂。槲皮素的效价和选择性比去甲双氢愈创木酸(NDGA)强,这与以前结果一致。毒马草黄酮(sideritoflavone)和槲皮万寿菊素-7-O-β-葡萄糖甙的效价与槲皮素相同,是最强的 12-脂氧合酶抑制剂,前者在测试浓度达到 100 μmol/L 时,对环氧合酶活性无影响, hypolaetin、hypolaetin-8-O-β-D-glucoside、3'-去甲中国葑醇(cirsiliol)、棉花皮素、棉花皮甙和 hibifdin 等系列黄酮和黄酮醇在浓度较高时对 12-脂氧合酶呈相对选择性,flavan-3,4-diollleucocyanidol 是一个相对选择性 12-脂氧合酶抑制剂。研究证明了黄酮和黄酮醇 3',4'位上儿茶酚基团对 12-脂氧合酶抑制活性的重要性,而具有苯酚和间苯

二酚基团的化合物则无此活性。所有测试的黄烷酮和查耳酮均无活性。此外,leucocyanidol 可抑制 12-脂氧合酶活性,表明在 C₃-OH 存在的前提下,以-C=O 取代 C₄-OH 后黄酮类化合物仍有活性,实验中,EDTA 不能抑制脂氧合酶活性,表明黄酮类化合物并非通过螯合作用而抑制 12-脂氧合酶活性^[6]。

2 生物碱类

蝙蝠葛碱(山豆根碱 dauricine)对 AA 代谢的影响已有较多报道。它同时抑制中性白细胞中环氧合酶与脂氧合酶代谢途径产物(LTB₄、5-HETE、HHT、TXB₂)生成,呈剂量依赖关系^[7]。汉防己甲素主要作用于脂氧合酶途径,对 PGF₂ 及 LTB₄ 有弱的抑制作用,从延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎中提取的原阿片碱有抑制 PGE₂ 转变为血栓素合成酶活化而成的 TXA₂ 的作用,它有希望作为抗凝药用于血栓治疗^[8]。一些研究表明,苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 中的苦豆碱抑制血小板凝集,对血小板 PG 代谢有抑制作用,并明显抑制 TXA₂ 转变为 TXB₂^[9]。而研究表明苦豆碱有明显促进前列腺环素加氧酶的活力,使 PGE₂ 和 PGF_{2α} 合成量明显高于对照组^[10],这两个结构存在差异,还需进一步研究。

3 有机酸类

鱼油可防治动脉硬化已逐渐被人所知,其主要成分二十五碳二烯酸是环氧合酶抑制剂,可抑制血小板 TXA₂ 的生成^[11]。苏合香 *Liquidambar orientalis* Mill. 所含桂皮酸有降低血浆中 TXA₂ 水平,影响 PGI₂ 水平的作用,是血栓素合成酶抑制剂^[12],可抑制血小板¹⁴C-AA 转化为 TXB₂,呈剂量效应关系,IC₅₀=0.762 mmol/L,浓度高于 0.8 mmol/L 时,抑制 PGE₂,PGF_{2α}生成^[13]。从东南亚广泛使用的旋花科番薯属植物 *Ipomoea auiatica* Forsk. 的生物合成抑制物的研究中,分离出阿魏酰酪胺(feruloyl tyramine),阿魏酸及酪胺,对 PG 和生物合成呈促进作用,而两者的

酰胺作用均不那么强,呈抑制作用^[22]。

4 甙类

绞股蓝总皂甙对 AA 代谢有明显抑制作用,对家兔血小板 TXB₂ 和主动脉 6-酮-前列腺素 F_{1α} 抑制作用的 IC₅₀ 分别为 1.07、1.15 mg/mL^[14],刺五加提取物抑制 AA 诱导的血小板 TXB₂ 的生成^[15],短毛五加的总甙抑制 AA 所致血小板聚集时 TXA₂ 产生,但增加离体家兔胸 PGI₂ 的产生^[16]。人参皂甙 R_{b1}、R_{g1} 25 mg/kg 能显著提高 PGI₂ 含量及 PGI₂/TXA₂^[17]。人参皂甙对 AA 的确切作用尚需进一步研究。党参的正丁醇提取物对猪肺微粒体的 AA 代谢酶系统有激活作用^[18]。

从虎杖中分得的 3、4'-5-三羟基芪-3-β-单-D 葡萄糖甙浓度为 2.79 mmol/L 时,可明显减少 TXA₂ 释放,但 0.33~1.63 mmol/L 时对血小板聚集时 TXA₂ 的释放并无明显影响^[19]。灯盏花中的新灯盏花素(4'-羟基-7-O-葡萄糖醛酸甙的可溶性钠盐与钾盐)可抑制血小板 TXB₂ 的生成,但不影响 5-HETE 的生成,对白细胞 TXB₂ 生成无影响^[20]。

5 糖类

锯齿乳香 *Boswellia serrata* Rorb. 的树胶分泌物的乙醇提取物抑制 5-脂氧合酶活性,对鼠腹膜中性白血球中 AA 代谢产生的 LTB₄, 5-HETE 呈剂量依赖性抑制关系^[21]。

6 萜类及挥发油

香附子 *Cyperus rotundus* L. 中的 α-香附酮、异香附酮、香附烯酮对 PG 合成有强抑制活性,且前者的抑制作用是非常特异的^[22]。从假泽兰 *Mikania cordata* (Burm.) B. L. Robinson 中分离出的倍半萜内酯对大鼠炎症白细胞的 LTB₄ 和 5-HETE 有抑制,IC₅₀ 分别为 15、30 μmol/L。浓度在 100~200 μmol/L 之间,并不抑制 TXB₂ 的形成^[22]。从东北产蓝萼香茶菜 *Rabdosia japonica* (Burm. f.) Hara var. *glaucocalyx* (Maxim) Hara 叶中提取的新二萜蓝萼甲素(glaucocalyxin A)浓度为 10、100 μmol/L 时能选择性抑制 AA 诱导的兔血小板 TXA₂ 的生成,同

时升高 PGE₂^[23]。研究表明,人参中抗血小板活性最强成分是 panaxynol(人参醇),能抑制兔血小板中血栓烷的形成,从防风中发现人参醇,已证明对 HHT 及 TXB₂ 的生成有抑制作用^[24]。

大蒜精油抑制 TXB₂ 的生成,代之而生成一种代谢物,即 10-羟-11,12-环氧-5,8,4-十二碳三烯酸,发现大蒜精油几乎完全抑制 TXA₂ 生成,在离体条件下可抑制环加氧酶而减少 TXA₂ 的生成。*E/Z*-ajoene 对前列腺素合成酶(包括环氧酶和过氧化酶)及 5-脂氧合酶具有很强的抑制作用,可解释为因其结构与花生四烯酸相似的缘故^[25]。

天然海洋药物资源丰富,已经日益受到科研工作者重视。从海绵 *Luffuriella variabilis* 中分离得到一种二倍半萜类物质 manoalide,具有环氧合酶和脂氧合酶的双重抑制作用^[26]。

7 酚类

从丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 中提取的抗血小板成分丁香子酚(4-烯丙基-2-甲氧基苯酚)和它的醋酸盐可阻碍环氧合酶途径,抑制血栓烷的生成,而加速脂氧合酶途径,使 12-HETE 含量提高^[27]。

8 芪类化合物

从薤白 *Allium macrostemon* Bunge 中得到的半月苔酸(lunularic acid)对 PG 生物合成酶有抑制作用^[3]。从黑紫藜芦 *Veratrum japonicum* (Baker) Loes. 的根及根茎中分离到的 trans-resveratrol(I)通过抑制 TXA₂ 的合成而抑制 AA 诱导的血小板聚集,见图 1^[28]。

9 其它

藏红花、丹参^[29]有抑制 TXA₂ 生成,麝香的水提物浓度加大至 80 μg/mL 时有抑制 5-脂氧合酶的作用^[30]。

以上的研究仅是很小的一部分,中药资源是一个巨大的宝藏,有待于我们进一步研究,筛选出更多的 AA 代谢抑制剂,通过提取,半合成或合成,开发为抗血栓、抗过敏和

抗炎症的药物。

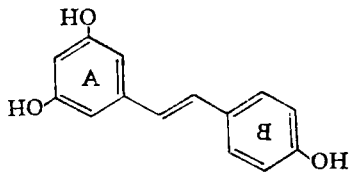


图 1 化合物 I 的结构

参 考 文 献

1 关谷敬三. 日本食品工业, 1993, 36(20): 1

2 凌石军摘译. 国外医学· 中医中药分册, 1988, 10(3): 26

3 魏敏杰摘译. 国外医学· 中医中药分册, 1989, 11(2): 61

4 李良国摘译. 国外医药· 植物药分册, 1992, 7(2): 77

5 冰 华摘译. 国外医药· 植物药分册, 1992, 7(6): 277

6 鞠佃文摘译. 国外医药· 植物药分册, 1991, 6(1): 38

7 岳天立, 等. 中国药理学报, 1989, 10(3): 279

8 高贤龙, 等. 中国药理学通报, 1991, 7(4): 249

9 吴勇杰, 等. 中国药理学通报, 1993, 9(2): 138

10 王振钢, 等. 中国药理学通报, 1992, 8(4): 259

11 张克坚. 中国药理学通报, 1992, 8(6): 416

12 周东鹰, 等. 北京中医学院学报, 1990, 13(4): 49

13 徐理纳, 等. 药化学报, 1990, 25(6): 412

14 吴基良, 等. 中药药理与临床, 1991, 7(2): 39

15 杨秋生, 等. 首都医学院学报, 1991, 12(3): 171

16 李小芳, 等. 中国药理学与毒理学杂志, 1991, 5(2): 129

17 石 琳, 等. 中药药理与临床, 1990, 6(1): 15

18 韩朴生, 等. 中药药理与临床, 1990, 6(1): 19

19 骆苏芳, 等. 中国药理学与毒理学杂志, 1993, 7(2): 130

20 王兆钺, 等. 中国药理学报, 1993, 14(2): 148

21 Ammon HPT, et al. Planta Med, 1991, 57(3): 203

22 Ysrael MC, et al. Planta Med, 1990, 56(3): 268

23 张 滨, 等. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, 6(1): 52

24 Sheng Chukuo, et al. Planta Med, 1990, 56(2): 164

25 韩金祥. 国外医学· 中医中药分册, 1990, 12(1): 1

26 李清选. 中国海洋药物, 1991, 10(3): 23

27 Srirastava KC. Planta Med, 1990, 56(6): 501

28 Mei Ingchung, et al. Planta Med, 1992, 58(3): 274

29 刘兴荣, 等. 山东医科大学学报, 1992, 30(1): 85

30 程桂芳, 等. 中国医学科学院学报, 1992, 14(5): 346

(1996-08-13 收稿

1996-11-10 修回)

关于芝牌乙肝宁颗粒剂(冲剂)有奖征文的通知

芝牌乙肝宁颗粒剂(冲剂)是长沙九芝堂(集团)有限公司与湖南省中医药研究院共同研究开发的治疗慢性乙型肝炎首屈一指的中成药。它具有调气健脾、利胆清热、活血化瘀的功能,对乙型肝炎病毒抗原阳性者有较好的疗效。经过多年临床实践,以其组方合理,疗效确切,服用方便等特点,深受广大患者的欢迎,被卫生部确定为治疗慢性乙型肝炎的首选药,并列入《全国医院用基本中成药目录》。颗粒剂技术含量高,工艺先进,服用携带更方便,疗效更优,投放市场以来更受患者欢迎。为了进一步检验乙牌芝肝宁的临床效果,总结推广临床应用经验,长沙九芝堂(集团)有限公司和《中草药》杂志联合举办芝牌乙肝宁颗粒剂(冲剂)有奖征文,并将获奖论文出版专集。现将有关事项通知如下:

1. 征文内容:应用芝牌乙肝宁颗粒剂(冲剂)治疗急慢性乙型肝炎的临床观察,疗效总结,个案报道,组方机理,颗粒剂和冲剂疗效对比等。

2. 征文要求:临床资料必须真实可靠,论题明确,结构严谨,设计合理,科学性强。文字在 3000 字以内,最多不超过 4000 字,并附 200 字左右的摘要和英文题目。来稿请用方格纸正体书写,数据的单位名称按法定计量单位和国际通用符号。来稿一律不退,请自留底稿。

3. 征文截稿时间:1997 年 6 月 30 日。

4. 评奖办法:聘请著名专家组成评委会,负责对所有论文的审评,论文将评出一、二、三、四等奖,对获奖论文颁发证书和奖金,并将论文编辑成论文集出版。凡获 1~3 等奖论文,可在《中草药》杂志陆续刊出。
- 一等奖 1 名 奖金 800 元;二等奖 2 名 每名奖金 500 元;三等奖 15 名 每名奖金 200 元;四等奖(参与奖) 每名奖金 100 元。

来稿请寄:天津市南开区鞍山西道 308 号《中草药》编辑部,并注明芝牌“乙肝宁”征文字样。邮编:300193
电话:(022)27474913