白藜芦醇的化学药理研究进展

上海第二医科大学化学教研室(200025)　赵　霞*　陆　阳　陈泽乃

摘　要　综述了天然产物白藜芦醇在化学和药理方面的研究进展，为开发利用白藜芦醇及含此成分的植物资源提供资料。

关键词　白藜芦醇　化学　药理

白藜芦醇(resveratrol，3，5，4′-三羟基-反-均二苯代乙烯)是1940年首次从毛叶藜芦 *Veratrum grandiflorum* 的根部分得的[1]。1963年Nonomura等提出白藜芦醇是某些草药治疗炎症、脂类代谢和心脏疾病等的有效成分[2]。近几十年来，随着植化技术的提高及对各种植物成分的深入研究，人们发现白藜芦醇广泛存在于种子植物中，通过对其进一步的药理研究发现它与人类健康的大敌——肿瘤、心脏疾病等的医治有较密切的关系。笔者就近期白藜芦醇的化学、药理研究进展作如下综述。

1　化学研究

1.1　天然白藜芦醇：是一种天然活性成分。人们对其自然资源进行了广泛的研究，目前至少已经在21个科、31个属的72种植物中发现了白藜芦醇[3]如：葡萄科的葡萄属、蛇葡萄属[4,5]，豆科的落花生属、决明属、槐属[6~8]，百合科的藜芦属[1]，姚金娘科的桉属[6]，蓼科的蓼属[9]等。存在白藜芦醇的许多植物是常见的药用植物，如决明、藜芦、虎杖等，有的甚至就是食物，如葡萄。天然白藜芦醇还能以苷的形式存在，Subramaniam等综述了白藜芦醇苷在植物中的分布及生物合成[10]。人们在对多种植物不同部位中白藜芦醇的含量分析后发现，葡萄皮中白藜芦醇的含量最高，为50～100 μg/g[4]。葡萄栽培品系、生长地点、气候、种植技术等都影响其中白藜芦醇的含量[11,12]。酿制方法对葡萄酒中白藜芦醇含量的影响尤为显著[13]，红葡萄酒中白藜芦醇含量达1.5～3 mg/L[3]，其中还含有白藜芦醇的顺式异构体及两者的β-*D*-葡萄苷[14]，而白葡萄酒中则无明显的白藜芦醇。

1.2　化学合成：白藜芦醇的合成包括Witting反应、顺反异构化和去保护基3步(见图1)，此合成总产率约75%[15]。也可用相同的方法而采用二甲基叔丁基硅作为酚羟基的保护基合成白藜芦醇[14]。

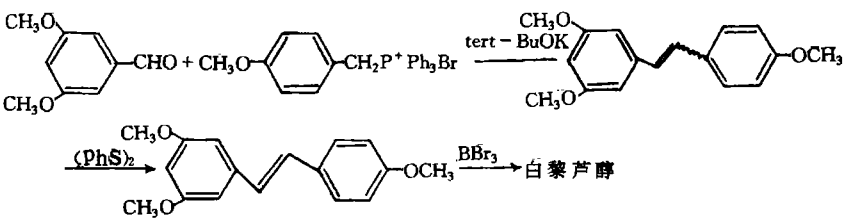

图1　白藜芦醇的合成

1.3　含量测定：已建立了用C_{18}反相HPLC测定葡萄中白藜芦醇含量的方法[11,16]，流动

---

* Address：Zhao Xia，Department of Chemistry，Shanghai Second Medical University，Shanghai

赵　霞　女，1990年毕业于上海医科大学药学系，获理学学士学位。现为上海第二医科大学化学教研室讲师，从事药物化学的研究工作。

相用乙酸、甲醇、水梯度洗脱或水-乙酸-乙腈(75∶5∶20)混合溶剂。还有报道用气-质联用仪(GC-MS)分析的方法,并已利用此法对300多种商品葡萄酒中白藜芦醇的含量进行了测定[12]。这些方法均能很好地分离白藜芦醇与其顺式异构体。

2 药理研究

2.1 抗癌活性:癌的化学预防是目前降低癌症发病率和死亡率最直接的方法之一。为寻找新的防癌剂,人们以对环氧合酶COX的抑制为指标,筛选了数百种植物提取物,最后从秘鲁的豆科植物五角决明 *Cassia quinquangulata* Rich. 根的甲醇提取物中分得其活性成分白藜芦醇[7]。运用另一抗癌指标即抑制牛胸腺的蛋白-酪氨酸激酶(PTK)活性,从虎杖 *Polygonum cuspidatum* 的甲醇提取物中也分得白藜芦醇[9]。

白藜芦醇作为癌化学预防剂对癌的起始、促进、发展三个主要阶段均有作用。在早幼粒白血病人的细胞(HL-60)中加入产生自由基的12-O-十四烷酰波醇-13-乙酸,通过监测550 nm处的吸收确定所加入的白藜芦醇具有抑制自由基形成的活性[17]。白藜芦醇还能抑制鼠伤寒杆菌株(TM677)在7,12-二甲基苯并蒽作用下的突变[18]。由上可知,白藜芦醇通过抗氧化和抗突变作用而发挥其抗起始活性。COX能催化花生四烯酸转变成炎类前体物质(如前列腺素),从而刺激肿瘤细胞的生长并抑制免疫系统,而且COX能活化损害基因物质的致癌物。白藜芦醇能抑制COX的活性[3]。在研究兔多形核白血球花生四烯酸代谢作用时,发现白藜芦醇不仅抑制COX作用产物HHT和血栓烷B_2(TXB_2)的形成,还抑制脂氧合酶的作用产物5-HETE的生成[19],而HHT、TXB_2和5-HETE都参与许多致炎过程;进一步在由角叉菜引起的兔的炎症模型中,发现白藜芦醇能显著减轻急性的慢性阶段的水肿[3]。因此,白藜芦醇通过抑制COX和脂氧合酶以及传递抗炎作用来抑制癌的促进阶段。通过对HL-60细胞分化系统的模型研究,发现白藜芦醇能引起粒细胞和巨噬细胞减少,同时抑制掺入的^{3}H-胞嘧啶,表明白藜芦醇能诱导人早幼粒白血病细胞的分化,从而证明了其对癌的抗发展作用[20]。

2.2 对心血管系统的作用:流行病学的研究表明,适度饮葡萄酒者较不喝酒者患冠心病的死亡率低[21]。由于揭示这一现象的科学依据对葡萄酒生产企业具有潜在的巨大商业利益,所以这一领域的研究工作得以广泛的开展,人们研究了葡萄酒中各种成分包括乙醇对冠心病的作用机理。研究发现红葡萄酒中的白藜芦醇可能是对心血管系统起特殊保护作用的成分[13]。白藜芦醇对心血管系统的作用主要表现为对脂类代谢和血小板凝聚的影响。

2.2.1 对脂类代谢的影响:80年代,在研究从虎杖中分得的白藜芦醇对脂类代谢的影响时发现,脂肪肝和高血脂的兔子服用白藜芦醇能部分抑制甘油三酯和总胆固醇在肝脏的积累。静脉注射白藜芦醇的小鼠,其肝脏由^{14}C-软脂酸形成的脂肪大大减少[22],同时白藜芦醇还具有增加血液中HDL胆固醇的浓度[21]、调节LDL胆固醇的比例、阻止LDL的氧化[23]等作用。

2.2.2 抗血小板聚集作用:血小板花生四烯酸代谢主要产物血栓烷与血小板致密颗粒释放的ADP在血小板聚集过程中起着重要的作用。白藜芦醇能抑制血栓烷的形成[19],同时还抑制ADP引起的血小板聚集[23]。白藜芦醇对引起血小板聚集的诱导剂凝血酶和胶原也有抑制作用[23,24]。

2.3 抗细菌和真菌作用:白藜芦醇被认为是一种在植物受到病原性进攻和环境恶化时产生的植物抗毒素。80年代初就有报道其抗细菌和真菌作用[25]。进一步研究表明葡萄中白藜芦醇的含量与其抵抗真菌侵犯能力有关,是其对真菌侵入的反应[26],例如:落花生在生物合成植物抗毒素时,如其胚轴受到真菌侵入,则会导致白藜芦醇的积累[6]。

2.4 保护肝脏作用：高等动物体内脂质过氧化物存在会损害肝脏。研究发现，白藜芦醇能降低血清和肝脏的脂质，减少脂质过氧化物在体内的积累，保护肝脏免受损害。经测定兔肝微粒体中脂质过氧化物发现：5×10^{-4} mol/L 的白藜芦醇能完全抑制由 ADP 和 NADPH 引起的脂质过氧化物的形成[27]。白藜芦醇还能降低 GPT，具抗肝炎的作用[28]。

2.5 对胃酸分泌的影响：胃 H^+，K^+-ATP 酶是一离子泵，在胃酸分必的最后阶段起重要作用，其活性是评价胃溃疡治疗的指标。白藜芦醇对猪的胃 H^+，K^+-ATP 酶有一定的抑制作用，$IC_{50}=84\ \mu mol/L$[29]。

3 结语

白藜芦醇广泛存在于诸多植物之中，而其中有许多植物的果实是人类的食物，如桑子、花生、葡萄等。由于白藜芦醇具有多种重要的生理活性，因此合理食用富含白藜芦醇的食物有益于人类的健康。白藜芦醇丰富的自然资源及其优良的活性提示大力开发白藜芦醇及富含白藜芦醇的植物具有重要的社会效益和经济效益。

参考文献

1 Takaoka M. J Fac Sci Hokkaido Imperial Univ ,1940;3:1
2 Nonomura S,*et al*. Yakugaku Zasshi,1963;83:988
3 Jang M,*et al*. Science,1997;275(10):218
4 Jeandet P,*et al*. Am J Enol Vitic,1991;42:41
5 徐志红，等．中国中药杂志，1995;20(8):484
6 Ingham JL,*et al*. Phytochemistry ,1976;15:1791
7 Mannila E,*et al*. Phytochemistry,1993;33:813
8 Munekazn E,*et al*. Phytochemistry,1995;38(2):519
9 Gamini S,*et al*. J Nat Prod,1993;56(10):1805
10 Subramaniam S,*et al*. Phytochemistry,1993;32:1083
11 Celotti E,*et al*. J Chromatogr,1996;730:47
12 Goldberg D M,*et al*. Am J Enol Vitic,1993;44:344
13 Siemann E H,*et al*. Am J Enol Vitic,1992;43;49
14 Mattivi F,*et al*. J Agric Food Chem,1995;43(7):1820
15 Ali M A,*et al*. Chem Pharm Bull,1992;40(5):1130
16 Goldberg D M,*et al*. Anal Chem,1996;68(10):1688
17 Sharma S,*et al*. Cancer Res,1994;54:5848
18 Shamon L A,*et al*. Anticancer Res,1995;14:1775
19 Kimura Y,*et al*. Biochim Biophts Acta,1985;834:275
20 Suh N,*et al*. Anticancer Res,1995;15:233
21 Goldberg D M,*et al*. Clin Chim Acta,1995;237:155
22 Arichi H,*et al*. Chem Pharm Bull,1982;30(5):1766
23 Pace-Asciak C R, *et al*. Clin Chim Acta ,1995;235:207
24 Chung M I,*et al*. Planta Med,1992;58:274
25 Kubo M,*et al*. Shoyayugaku Zasshi,1981;35:58
26 Dercks W,*et al*. Physiol Mol Plant Pathol,1989;34:189
27 Kimura Y,*et al*. Planta Med,1983;49:51
28 CA,1980;92:62604
29 Murakmi S,*et al*. Biochem Pharmacol, 1992;44(10):1947

(1998-03-02 收稿)

重楼属植物的研究概况

第四军医大学西京医院药剂科(西安 710032)　汤海峰*　赵越平　蒋永培

摘　要　重楼属植物主要含有甾体类和黄酮类化合物，具有止血、调节免疫、抗肿瘤及对心血管的多种药理作用，在临床上也用于止血及对肿瘤和一些炎症的治疗，值得深入研究。

关键词　重楼　化学成分　药理作用　临床应用

重楼属 *Paris* L. 隶属于百合科，全世界该属植物约有 20 种 10 变种和若干变型，分布于欧亚大陆的热带至温带地区[1,2]。我国为该属植物的分布中心之一，约有 17 种 10 变

* Address：Tang Haifeng ，Xijing Hospital ，Fourth Military Medical University ，Xi-an
汤海峰　男，27 岁，硕士，现任第四军医大学西京医院主管药师，主要从事天然药物化学研究，已发表论文 15 篇。