

挥抗癌作用。另有报道,英国临床使用一种含有源于褐色钟花树和斑疹钟花树的活性皂苷成分的抗肿瘤药。

#### 4 结语

本文全面阐述了皂苷的抗肿瘤活性及其各种作用机制,并介绍了其在自然界的分布以及皂苷作为抗肿瘤药物目前在临床上的应用,为皂苷抗肿瘤作用的进一步开发和应用奠定了坚实的基础。

目前,国内外对皂苷抗肿瘤的构效关系研究仍处于起步阶段,还没有成熟的理论,笔者希望通过对皂苷抗肿瘤作用机制的系统总结,结合皂苷的化学结构研究成果,推动我国对皂苷抗肿瘤构效关系的深入研究,找到皂苷抗肿瘤作用的关键化学基团,通过人工修饰或全合成研制出活性更高、不良反应更小的抗肿瘤药物。

#### References:

- [1] Sun X B. Soy saponins and its anticarcinogenic effect [J]. *Bull Bot Res* (本植物研究), 2000, 20(3): 328-331.
- [2] Wang X Y, Jin H, Xu Z Q, et al. Effect of momoridica saponins on immune function in senile mice bearing sarcoma 180 [J]. *J Prev Med China PLA* (解放军预防医学杂志), 2000, 20(3): 160.
- [3] Zhang C H, Wang H, Ni Q C. Experimental study of role of astragalus saponin in antitumor activity [J]. *Clin Med J China* (中国临床医学), 2002, 9(3): 215.
- [4] Xu C F, Wang B, Ren S T, et al. The suppressive effect of gypenosides on murine S<sub>180</sub> sarcoma and cultured erythrocytosis cell line K562 [J]. *J Xi'an Med Univ* (西安医科大学学报), 2002, 23(3): 217.
- [5] Ye H J, Zou B, Du Y P. Effect of acanthophopanax sentocotus on cell cycle of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chin J*

- Clin Hepatol* (临床肝胆病杂志), 2002, 18(3): 162.
- [6] Wei W L, Wei X L, Ru X B, et al. Effect of gypenosides on the expression of P388 proto-oncogene of rats with leukemia [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2000, 16(3): 299.
- [7] Chen T M, Wang Y P, Chen D L, et al. Experimental study on effect of apoptosis of K562 cells treated with TSPG [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(3): 235.
- [8] Xing J H, Chen Y Q, Ji M X, et al. Clinical study on effect of ginsenoside in inducing rectal cancer cell apoptosis [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2001, 21(4): 260.
- [9] Fei X F, Wang B X, Tashiro S, et al. Apoptotic effects of ginsenoside Rh<sub>2</sub> on human malignant melanoma A375-S2 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2002, 24(3): 315.
- [10] Zhang M Y, An J H, Li C H. Effect of acanthophopanax senticosus on cell cycle of line of pulmonary carcinoma cells [J]. *J Jilin Univ—Med Sci* (吉林大学学报·医学版), 2002, 28(1): 37.
- [11] Weng X Y, Yu L J, Ma R D. Induction of apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cell line CHE-22 by tubteimoside [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2003, 19(2): 186.
- [12] Tao H L, Gao F, Liu H Y, et al. Experiment of antimetastasis effect of 20(R)-ginsenoside Rh<sub>2</sub> on carcinoma cells [J]. *Genseng Res* (人参研究), 2002, 14(4): 17.
- [13] Wang B, Wang J J, Xu J, et al. Inhibitory effect of panaxoside Rg<sub>3</sub> on vascular endothelial cell proliferation induced by gastric carcinoma [J]. *China J Cancer Prev Treat* (肿瘤防治杂志), 2001, 8(3): 234.
- [14] Gao Y P, Chen D F. Clinical study on effect of *Tripterygium wilfordii* hook futerin leiomyoma [J]. *Chin Obstet Gynecol* (中华妇产科杂志), 2000, 35(7): 430.
- [15] Wang H Z, Wang S Z, Wang Y H, et al. Clinical observation of mutouhui glycoside pill in treating carcinoma of large intestine [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 2000, 34(12): 16-18.

## 植物中醛糖还原酶抑制剂的研究进展

王琦<sup>1,2</sup>, 周玲仙<sup>2</sup>, 罗晓东<sup>1\*</sup>

(1. 中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204;

2. 昆明医学院营养与食品研究所, 云南 昆明 650031)

**摘要:** 醛糖还原酶抑制剂 (ARIs) 是治疗糖尿病并发症的重要药物之一。可通过抑制糖代谢的多元醇通路中的限速酶—醛糖还原酶的活性, 减少体内山梨醇的蓄积, 从而预防和延迟糖尿病并发症的发生和发展。ARIs 可通过合成或从天然产物中分离得到。详细综述了近 10 年来从植物中分离提取的对醛糖还原酶有抑制作用的化合物及其药理活性, 主要包括黄酮类化合物、酚类及其衍生物、萜类和生物碱等, 它们在体外对醛糖还原酶均有不同程度的抑制作用, 并对其发展前景进行了展望。

**关键词:** 醛糖还原酶抑制剂; 多酚类; 萜类; 糖尿病

**中图分类号:** R282.71

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2005)02-0298-06

## Advances in studies on aldose reductase inhibitors from plants

WANG Qi<sup>1,2</sup>, ZHOU Ling-xian<sup>2</sup>, LUO Xiao-dong<sup>1</sup>

(1. State Key Laboratory of Phytochemistry and Sustained Application of Plant Resources in West China,

Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China;

2. Nutrition and Food Institute, Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

收稿日期: 2004-05-04

作者简介: 王琦 (1976—), 女, 云南建水人, 讲师, 硕士, 主要从事植物化学分离提取工作。

Tel: (0871) 5339514 E-mail: lwangqi@163.com

\* 通讯作者

**Key words:** aldose reductase inhibitors; polyphenyls; terpenes; diabetes mellitus

糖尿病长期高血糖对机体许多组织和器官产生危害,导致多种糖尿病慢性并发症(diabetic chronic complication, DCC)发生,如糖尿病白内障、神经病变、肾脏病变、视网膜病变、动脉粥样硬化等。这些并发症目前已成为威胁糖尿病患者健康和生命的最主要原因。目前,大量研究已证实,糖尿病并发症与糖代谢的多元醇通路(图1)激活有关。多元醇通路由醛糖还原酶(aldose reductase E. C. 1. 1. 1. 21, ALR2)和山梨醇脱氢酶(SDH)共同构成。ALR2以还原型辅酶I(NADPH)为辅酶,将葡萄糖还原为山梨醇,然后,山梨醇在氧化型辅酶I(NAD<sup>+</sup>)的参与下,由SDH氧化为果糖。ALR2是该通路的关键限速酶,当血糖浓度维持在正常生理水平时,ALR2并不被激活,葡萄糖很少转化为山梨醇;而在高血糖生理状况(如糖尿病发生时)下,催化葡萄糖转化为6-磷酸葡萄糖的己糖激酶被饱和,此时ALR2被激活,促使体内葡萄糖转化为山梨醇。然而,SDH的活力并未呈比例地相应增加使山梨醇转化为果糖,山梨醇本身是强极性物质不易通过细胞膜,所以在细胞内造成大量山梨醇蓄积。由此,一方面造成细胞渗透性水肿,改变了细胞膜的通透性,另一方面使Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP酶活性下降,细胞中肌醇丧失,从而导致细胞代谢与功能的损害,产生病变,导致DCC的发生。在此过程中,醛糖还原酶抑制剂(aldose reductase inhibitors, ARIs)可有效地抑制ALR2的活性,预防和延迟DCC的发生和发展<sup>[1]</sup>。

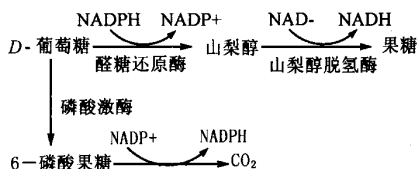


图1 多元醇通路

Fig. 1 Polyols pathway

自20世纪70年代以来,ARIs的研究成为糖尿病治疗研究领域的新热点,在合成、中药、微生物等方面都有许多新型、高效的ARIs涌现,并有不少已进入临床和上市。目前使用的ARIs可分为4类:羧酸类,如Tolrestate和Epalrestate;海因类,如Sorbiniol和SNK-860;酚类,如quercetin(槲皮素)以及phenylsulfonylnitromethane(苯磺酰硝基甲烷类)如ZD 5522。这些ARIs大部分由合成得到,均存在一些问题,如Sorbiniol因引起严重的过敏反应而被迫终止临床试验,Tolrestate没有表现出足够的疗效而未能通过FDA的批准。所以继续寻找高效低毒的ARIs仍是科研工作者的任务。从植物中得到的ARIs具有来源丰富、不良反应少的特点,具有开发的潜力。本文就近10年来从植物中得到的ARIs的种类、活性研究做一个概括的介绍,并展望了其开发前景。

植物中分离得到的ARIs包括多种类型的化合物,主要是黄酮类及其相关的香豆素类化合物、酚类、苯丙酸衍生物、

萜类和生物碱等。

## 1 多酚类

1.1 黄酮类:到目前为止,黄酮类化合物是从中药中得到数量最多的ARIs,槲皮素、异槲皮素是公认的ARIs。日本人报道从中国产野菊花*Chrysanthemum indicum* L. 醋酸乙酯部分分离鉴定出具有活性的ARIs木犀草素、木犀草素7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、木犀草素7-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸及泽兰灵(图2-1~4),它们对鼠眼晶状体ALR2具有显著活性,IC<sub>50</sub>分别为0.45、0.99、3.1、25 μmol/L,但比Epalrestat活性弱(IC<sub>50</sub>为0.072 μmol/L)<sup>[2,3]</sup>。

从大叶团花*Anthocephalus chinensis* Lamk. 中分得的黄酮苷杨梅黄素3-O-(4"-乙酰基)-α-岩藻糖苷(图2-5)及其苷元杨梅黄素对猪和大鼠眼晶状体ALR2显示了强抑制作用,前者60.7 μmol/L时对猪眼晶状体ALR2抑制率为90%,IC<sub>50</sub>为17.9 μmol/L,后者IC<sub>50</sub>为39.7 μmol/L;而对大鼠晶状体ALR2 IC<sub>50</sub>分别为10.7和15.6 μmol/L<sup>[4]</sup>。

9种用于治疗眼疾的中药中,70%甲醇粗提物以密蒙花*Buddleja officinalis* Maxim. 抑制ALR2活性最强,IC<sub>50</sub>为1.3 μg/mL,从中分离得到的芹黄素、刺槐素-7-O-α-鼠李糖吡喃糖基-(6-1)-β-D-吡喃葡萄糖苷(图2-6、7),其IC<sub>50</sub>值分别为0.58、0.75 μmol/L<sup>[5]</sup>。

从*Artemisia Capillari* Spica、茵陈蒿*Artemisia capillaris* Thunb. (菊科)的醋酸乙酯部分得到的3种黄酮capillarsin、cirsimaritin、rhamnocitrin(图2-8~10)中以capillarsin抑制牛晶状体ALR2作用最强,IC<sub>50</sub>为0.22 μg/mL,而对照物槲皮素的IC<sub>50</sub>为0.84 μg/mL。同时把这3种化合物和另外18种香豆素或香豆素苷进行活性比较,以阐明构效关系,结果表明羟基,特别是4位或6,7位上的羟基与活性有关<sup>[6]</sup>。

多花香叶*Myrcia multiflora* (Lam.) DC. 在南美被称为“植物胰岛素”。从其叶的醋酸乙酯部分得到黄酮苷myrciacitrin I~V(图2-11~15),均具有抑制ALR2活性,IC<sub>50</sub>分别为46、0.79、16、3.2、15 μmol/L,以myrciacitrin I活性最强,而对照物epalrestat IC<sub>50</sub>为0.072 μmol/L<sup>[7,8]</sup>。

翅子藤科多年生木本植物网脉五层龙*Salacia reticulata* Wight,主要生长于斯里兰卡北部和印度南部,其根、干用于治疗糖尿病,经试验其降糖的主要成分为芒果苷(图2-16),含量为0.9%~2.3%,具有抑制α-葡萄糖苷酶和ALR2的活性,其中抑制ALR2 IC<sub>50</sub>为1.4 μg/L<sup>[9]</sup>。

远志科远志属植物黄花远志*Polygala arillata* Buch.-Ham. 主要分布于我国西南、华南等地,其干燥根有祛风除湿、补虚消肿、调经活血等功效。从其根中分离得到4种新化合物1,3-二羟基-2-甲氧基吡喃、7-羟基-1-甲氧基-2,3-二甲氧基吡喃、1,7-二羟基-2,3-二甲氧基吡喃、1,6,7-三羟基-2,3-二甲氧基吡喃和已知化合物1-甲氧基-2,3-二甲氧基吡喃(图2-17~21)。均为抑制ALR2的有效成分<sup>[10]</sup>。

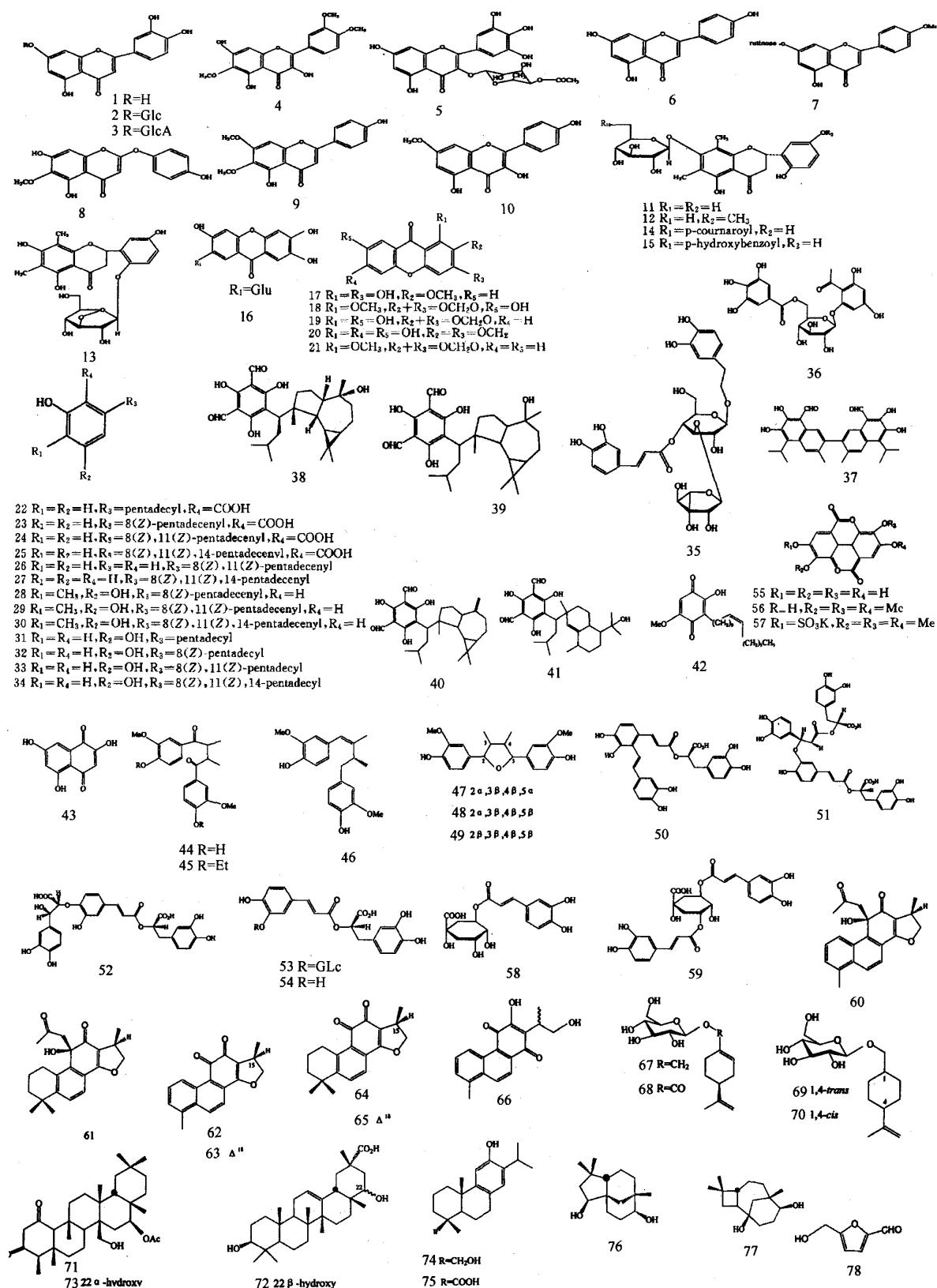


图 2 部分 ARIs 结构

Fig. 2 Structures of some ARIs

日本学者 Haraguchi 报道<sup>[11]</sup>,从产于我国广东、广西、福建的甜茶 *Engelhardtia chrysolepis* Hance 中分离得到二氢黄酮醇苷 astilin 及 neoasilbin 对晶状体 ALR2 有抑制作用, astilin 浓度为 67  $\mu\text{mol/L}$  时,抑制率为 65%,并且动力学分析表明,属于非竞争性抑制。

另外,刘长山<sup>[12]</sup>等观察了黄芩苷、黄连素以及 Sorbinil 对糖尿病(DM)大鼠 ALR2 及肾脏病变的影响,发现经 3 种药物治疗后,糖尿病大鼠的晶状体、肾脏 ALR2 活性明显下降,尿蛋白呈下降趋势,肾小球病理变化得到明显改善。提示这 2 种中药对逆转糖尿病肾脏病变疗效显著。葛根素是从葛根中提取的一种异黄酮,观察其对 66 例糖尿病周围神经病变的患者的疗效,结果表明与对照组相比,治疗组糖化血红蛋白、红细胞山梨醇浓度均明显下降,认为其作用机制是通过抑制蛋白非酶糖化和组织 ALR2 活性达到治疗目的<sup>[13]</sup>。

1.2 酚类及其衍生物:许多酚类衍生物也具有抑制牛晶状体 ALR2 的活性,从腰果 *Anacardium occidentale* L. 中分离得到的化合物(图 2-22~34)中 6-[8(Z),11(Z),14-pentadecatrienyl]salicylic acid 表现出的活性最强,IC<sub>50</sub> 为 20.4  $\mu\text{mol/L}$ ,其次为 5-[8(Z)-pentadecenyl]resorcinol 和 5[8(Z),11(Z)-pentadecadienyl]resorcinol,IC<sub>50</sub> 分别为 28.3、28.4  $\mu\text{mol/L}$ ,这 3 种物质同时对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶也有强的抑制作用<sup>[14,15]</sup>。

植物 *Plantago asiatica* L. 中主要的 ARIs 是从中提取的 acteoside(图 2-35),对兔子和牛的晶状体的 ALR2 均有抑制作用,对牛晶状体 IC<sub>50</sub> 为 15  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[16]</sup>。

从多花香叶 *Myrcia multiflora* (Lam.) DC. 的茎和叶中分离得到的 myrciaphenone B(图 2-36),也表现出了对鼠晶状体 ALR2 的抑制活性,IC<sub>50</sub> 为 0.46  $\mu\text{mol/L}$ ,该化合物对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶也有潜在的抑制作用<sup>[7]</sup>。

从许多植物中可得到的天然产物棉酚(图 2-37)及其一些合成产物也被证明具有抑制人体胎盘 ALR2 的活性,而且,这类化合物的抑制能力与 ALR2 抑制位点 Kador-Sharpless 有效基团模式有关<sup>[17]</sup>。

据报道<sup>[18]</sup>,大果桉醛类(macrocarpals)是一类具有抗菌、抗病毒作用,对 HIV-反转录酶有抑制作用的化合物,从 *Eucalyptus macrocarpa* Hook. 中得到的 4 种间苯三酚衍生物 macrocarpals A、B、G、D(图 2-38~41)对猪晶状体 ALR2 也具有抑制活性,IC<sub>50</sub> 分别是 2.0、2.8、2.7、2.0  $\mu\text{mol/L}$ 。虽然这类化合物对 ALR2 抑制能力相对较弱,但分布广泛且生长迅速。目前,这类型的化合物也可通过合成得到。

从东非药用植物 *Maesa lanceolata* Forssk. (紫金牛科杜茎山属植物)的果实中提取的 2 种苯醌类物质(图 2-42、43) maesanin 和 flaviolin,对鼠晶状体 ALR2 有抑制活性,当它们浓度分别为 1 和 10  $\mu\text{mol/L}$  时,抑制率可达 54.9%和 43.7%<sup>[19]</sup>。也有报道<sup>[20]</sup> maesanin 对猪肾中的 ALR2 有抑制作用,IC<sub>50</sub> 为 70  $\mu\text{mol/L}$ ,动力学研究表明为非竞争性抑制;并且研究者通过对一系列醌类化合物的活性研究发现,在 *p*-苯醌环上引入羟基增加了其抑制 ALR2 的活性。

从 *Guaiacum officinale* L. 的树脂中分离出 6 种酚类衍生

物 furoguaiaoidin、diethyl ether furoguaiaoxidin、guaiaietic acid、malabaricanol、machilin I 和 tetrahydrofuroguaiscin B(图 2-44~49),对鼠晶状体 ALR2 均有不同程度的抑制作用,当浓度在 10~0.4  $\mu\text{mol/L}$  时,抑制率分别为 99.9%、34.6%、35.6%、37.9%、25.4%、21.3%,以 furoguaiaoxidin 活性最强<sup>[21]</sup>。

维生素 C(VC)是存在最广泛的天然 ARIs,膳食中补充 VC 可有效地减少糖尿病患者体内红细胞中山梨醇的积累,在 10  $\mu\text{mol/L}$ ,对鹌鹑大脑 ALR2 体外抑制率达 81%<sup>[22]</sup>。

从丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 中分离的 salvianolic acid A(图 2-50)具有抑制 ALR2 的活性,IC<sub>50</sub> 为 98 nmol/L<sup>[23]</sup>。另一篇报道中<sup>[24]</sup>,从新疆丹参 *S. deserta* Schang 中分离的 4 种化合物(图 2-51~54)lithospermic acid B、salvianolic acid K、salviaflaside 和 rosmarinic acid 均可作为 ARIs,对大鼠晶状体 ALR2 IC<sub>50</sub> 为 2.63、2.81、3.15、3.91  $\mu\text{mol/L}$ 。笔者还对 17 种鼠尾草属植物提取物进行对 ALR2 抑制活性的实验及 LC-MS 分析,发现甲醇提取物活性强于水提取物,推断该属植物有 3 种类型,其抑制 ALR2 活性成分不同。

八味地黄丸是重要的治疗老年白内障和糖尿病并发症的药物,从中分离得到了鞣花酸(图 2-55),它是一种广泛存在于植物中的高效 ARIs。从 *Potentilla candicans* Humb. (蔷薇科)的根部得到 2 种鞣花酸的衍生物(图 2-56、57),这种植物在墨西哥传统上用于治疗糖尿病白内障和作为收敛剂。其中 3,3',4-tri-O-methylelagic acid 4'-sulfate potassium salt 对 ALR2 IC<sub>50</sub> 为 0.08  $\mu\text{mol/L}$ ,表现出很强的活性,并推测硫酸盐基团与活性有关<sup>[25]</sup>。

中国传统中药野菊花 *Chrysanthemum indicum* L. 的甲醇提取物中分离的 chlorgenic acid(图 2-58),对鼠眼晶状体 ALR2 有显著的抑制活性,IC<sub>50</sub> 为 1.8  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[3]</sup>,而从另一种可食用的植物甘薯 *Ipomoea batatas* (L.) Lam. 的根部得到的 chlorgenic acid 的衍生物 3,5-dicaffeoylquinic acid(图 2-59),不论牛血清存在与否,对鼠眼晶状体 ALR2 的抑制作用相似,IC<sub>50</sub> 为 0.46  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[26]</sup>。

## 2 萜类

从中药分离提取的萜类 ARIs 主要有松香烷类二萜、单萜糖苷及三萜 3 种。丹参具有活血化瘀的作用,用于治疗心脏疾病、月经不调、流产、肝炎等疾病,从丹参的根茎中得到的 7 种松香烷类二萜 danshenols A、B, dihydrotanshinone I, tanshinone I, cryptotanshinone, tanshinone I A 和 (一)-danshexinkunA,对大鼠眼球晶状体 ALR2 有抑制作用,在不含小牛血清(BSA)时,IC<sub>50</sub> 分别为 0.10、1.75、1.19、10.0、4.8、1.14、0.87  $\mu\text{mol/L}$ ,而槲皮素与 Epalrestate 的 IC<sub>50</sub> 为 5.6、0.038  $\mu\text{mol/L}$ 。在含 BSA 情况下 IC<sub>50</sub> 较高,分别为 29.1、32.3、58.1、67.3、39.6、37.8、38.2  $\mu\text{mol/L}$ ,槲皮素与 Epalrestate 为 39.8、0.86  $\mu\text{mol/L}$ ,其中 danshenols A 抑制作用最强<sup>[27,28]</sup>。

从 *Perilla frutescens* Britton f. *viridis* Makino 的子叶提取得到 4 种单萜糖苷 perillosides A~D(图 2-67~70)表现出

对大鼠晶状体 ALR2 的抑制能力,在浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  时抑制率分别为 54.5%、14.4%、46.4%、28.2%,以 perillosides C 作用最强,并且 perillosides A、C 表现为竞争性抑制<sup>[29]</sup>。

*Salacia oblonga* Wall. 是分布于印度南部的一种植物,用于治疗淋病、风湿、哮喘和糖尿病,其根部分离出 3 种三萜类化合物(图 2-71~73)kotalagenin 16-acetate、maytenfolic acid、 $3\beta, 22\alpha$ -dihydroxyolean-12-en-29-oic acid; 2 种二萜(图 2-74~75)19-hydroxyferruginol 和 lambertic acid。它们在浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  时,对鼠眼晶状体 ALR2 的抑制率分别为 48.2%、54.6%、75.9%、38.5%、35.2%<sup>[30]</sup>。

野菊花中得到的 2 种倍半萜(图 2-76、77)clovanediol 和 caryolan-1,9 $\beta$ -diol,对鼠晶状体 ALR2 的  $\text{IC}_{50}$  分别为 96、45  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[3]</sup>。中国五层龙 *S. chinensis* L. 具有补益、整肠、解热等作用,据报道<sup>[31]</sup>,从中分离的 5 种新木栓型三萜烯 chinen-sigenin A~E 具有抑制 ALR2 的活性。

### 3 其他

对 ALR2 有抑制活性的化合物还有生物碱,其中最常见的是黄连素,从齿瓣延胡索 *Corydalis turtschaninovii* Bess. 的块茎中得到的小檗碱在浓度为 50  $\mu\text{mol/L}$  时,对鼠晶状体 ALR2 的抑制率为 44.5%<sup>[32]</sup>。目前对其作用机制研究较多。八味地黄丸中得到的 5-(hydroxymethyl)-2-furfuraldehyde (图 2-78)对鼠晶状体 ALR2 的  $\text{IC}_{50}$  为 182  $\mu\text{mol/L}$ 。

此外,还有许多中药已证明具有抑制 ALR2 的活性,但具体活性成分有待于进一步研究证明。如石斛 *Dendrobium nobil* Lindl.、菟丝子 *Cuscuta chinensis* Lam.、玉蝴蝶 *Oroxylum indicum* Vent.<sup>[33]</sup>。

### 4 结语

中药 ARIs 以多种化合物类型存在,其中以多酚类居多,其降血糖机制除抑制 ALR2 以外,同时还可能通过抑制过氧化物的产生、抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶以及金属离子的螯合来实现。许多化合物和已知药物对照相比,体外试验表现出很强的活性,但目前尚缺乏进一步的体内和临床试验,未见新药面世,这可能与 DCC 产生和影响因素很复杂,多元醇通道激活并非唯一机制有关,而且 ARIs 作用机制偏重于预防,对于晚期病情,治疗效果往往受到影响。天然药物具有一些合成药物不具备的优势,相信在今后随着对 ALR2 空间结构、作用位点的研究,以及天然 ARIs 构效关系的进一步了解,会开发出新型有效的天然 ARIs 类药物。

### References:

- [1] Yang Z. Aldose reductase inhibitors and diabetic chronic complications [J]. *Foreign Med Sci—Pharm* (国外医学·药学分册), 1999, 26(4): 217.
- [2] Song T J S. Functional constituents of medicinal flower (1): Aldose reductase inhibitors and NO inhibitors from the flowers of *Chrysanthemum indicum* L. [J]. *Foreign Med Sci—Tradit Chin Med* (国外医学·中医中药分册), 1999, 21(2): 53.
- [3] Yoshikawa M, Morikawa T, Murakami T, et al. Medicinal flowers I. Aldose reductase inhibitors and three new eudesmane-type sesquiterpenes, kikanols A, B, and C, from the flowers of *Chrysanthemum indicum* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47: 340.
- [4] Haraguchi H, Kanada M, Fukuda A, et al. An inhibitor of aldose reductase and sorbitol accumulation from *Anthocephalus chinensis* [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 68-69.
- [5] Matsuda H, Cai H, Kubo M, et al. Study on anti-cataract drugs from natural sources I. Effects of *Buddlejae Flos* on *in vitro* aldose reductase activity [J]. *Bio Pharm Bull*, 1995, 18(3): 463-466.
- [6] Okada Y, Miyauchi N, Ito K, et al. Search for naturally occurring substances to reduce the complication of diabetes I. Inhibitory effect of coumarin and flavonoid derivatives on Bovine Lens aldose reductase and rabbit platelet aggregation [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43: 1385-1387.
- [7] Yoshikawa M, Shimada H, Nishida N, et al. Antidiabetic principles of natural medicines I. 1) Aldose reductase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from Brazilian natural medicine, the leaves of *Myrcia multiflora* DC. (Myrtalesae); structure of myrciacitrins I and II and myrciaphenones A and B [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46: 340.
- [8] Matsuda H. Aldose reductase inhibitors myrciacitrins III, IV and V from *Myrcia multiflora* D C. (Myrtalesae) [J]. *World Phytomed* (国外医药·植物药分册), 2003, 18(1): 19.
- [9] Ji C Y Z. Polyphenolic compounds of *Salacia reticulata*: quantitative analysis of mangiferin, a aldose reductase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors [J]. *Foreign Med Sci—Tradit Chin Med* (国外医学·中医中药分册), 2002, 24(6): 354.
- [10] Mao S L, Liao S X, Wu J H. Studies on chemical constituents of *Polygala arillata* Buch.-Ham. I [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1997, 32(5): 360.
- [11] Haraguchi H, Ohmi J, Masuda H, et al. Inhibition of aldose reduction by dihydroflavonols in *Engehardtia chrysolepis* and effects on other enzymes [J]. *Experientia*, 1996, 52(6): 564.
- [12] Liu C S, Dong Y H, Pang L N, et al. The effects of baicalin and berberine on proteinuria and glomerular ultrastructure in alloxan-induced diabetic rats [J]. *Chin J Diabetes* (中国糖尿病杂志), 1996, 4(3): 163.
- [13] Lin J Y, Dai L, Xu G J. Effects of puerarin injection on diabetic peripheral neuropathy [J]. *Chin J Diabetes* (中国糖尿病杂志), 2002, 8(5): 269.
- [14] Takasago International Corporation. Method of inhibiting aldose reductase in diabetic hosts using phenol derivatives [P]. US: 5202355, 1993-4-13.
- [15] Toyomizu M, Sugiyama S R, Jin L, et al.  $\alpha$ -Glucosidase and aldose reductase inhibitors; constituents of cashew, *anacardium occidentale*, nut shell liquids [J]. *Phytother Res*, 1993, 7: 252.
- [16] Ravn H, Tanaka S, Yamaoka Y, et al. Phenolic compounds from *Plantago asiatica* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29: 3627.
- [17] Deck M, Vander D L, Royer R E. Inhibiting aldose reductase activities of gossypol derivatives [J]. *J Med Chem*, 1991, 34: 3301.
- [18] Murata M, Yamkoshi Y, Homma S, et al. Macrocyclics, antibacterial compounds from *Eucalyptus*, inhibit aldose reductase [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1992, 56: 2062.
- [19] Corp N K K. Inhibitor of aldose reductase [P]. JP: 07149631, 1995-6-13.
- [20] Haraguchi H, Ohmi I, Kubo I. Inhibition of aldose reductase by maesanol and related p-benzoquinone derivatives and effects on other enzymes [J]. *Bioorg Med Chem*, 1996, 4: 49.
- [21] Tsumura & Co. Novel lingans, 5-lipoxygenase inhibitor comprising lingans as active ingredient and aldose reductase inhibitor [P]. JP: 02180846, 1990-7-13.
- [22] Vincent T E, Mendiatta S, May J M. Inhibition of aldose reductase in human erythrocytes by vitamin C [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 43: 1.
- [23] Du G H, Qui Y. Prevention of galactose-induced cataractogenesis in rats by salivianolic acid A [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1995, 30: 561.
- [24] Kasimu R, Ohira K, Tezuka Y, et al. Comparative study of seventeen saliva plants; aldose reductase inhibitory activity of water and MeOH extracts and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) analysis of water extracts [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46: 500.
- [25] Terashima S, Shimizu M, Nakayama H, et al. Studies on aldose reductase inhibitors from medicinal plant of "Sinfito." *Potentilla candicans*, and further synthesis of their related compounds [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38: 2733.
- [26] Terashima S, Shimizu M, Horie S, et al. Studies on aldose reductase inhibitors from natural products VI: Constituents and aldose reductase inhibitory effect of *Chrysanthemum morifolium*, *Bixa orellana* and *Ipomoea batata* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39: 3346.

- [27] Kasimu R, Basnet P, Tezuka Y, *et al.* Danshenols A and B, new aldose reductase inhibitors from the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45: 564.
- [28] Tezuka Y, Kasimu R, Basnet P, *et al.* Aldose reductase inhibitory constituents of the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45: 1306.
- [29] Fujita T, Ohira K, Miyatake K, *et al.* Inhibitory effect of perillones A and C, and related monoterpene glucosides on aldose reductase and their structure-activity relationships [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43: 920.
- [30] Matsuda H, Murakami T, Yashiro K, *et al.* Antidiabetic principles of natural medicines IV. aldose reductase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from the root of *Salvia oblonga* Wall. (Celastraceae): Structure of a new friedelane-type triterpene, kotalagenin, 16-acetate [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 47: 1725.
- [31] Ji C Y Z, Anti-diabetics constituents of *Salvia chinensis* [J]. *Foreign Med Sci—Tradit Chin Med* (国外医学·中医中药分册), 2002, 24(6): 370.
- [32] Kubo M, Matsuda H, Tokunaga K, *et al.* Studies of anti-cataract drugs from natural sources I. Effects of a methanolic extract and the alkaloidal components from corydalis tuber in *in vitro* aldose reductase activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17: 458.
- [32] Yang T, Lian K, Hou W M, *et al.* Inhibitory activity of aldose reductase and lipid peroxidation by components of four Chinese medicinal herbs [J]. *Chin Biochem J* (生物化学杂志), 1992, 8(2): 169.

## 苔藓植物生物活性成分研究进展

王小宁, 姜红祥\*

(山东大学药学院, 山东 济南 250012)

**摘要:** 苔藓植物在分类学上介于藻类植物和维管束植物之间, 依据形态可分为苔纲、藓纲和角苔纲3类, 近年来的研究表明苔藓植物是具有生物活性天然产物的巨大宝库。综述了从苔藓植物中发现的具有各种生物学活性的天然化合物, 主要包括细胞毒性、细胞生长抑制、诱导细胞凋亡、抗微生物、昆虫拒食、杀软体动物、毒鱼、致敏、抗凝血、神经生长促进、骨骼肌松弛、强心、自由基清除和酶抑制等活性。许多活性显著的化合物可以作为先导化合物, 对新药研究与开发具有重要意义。

**关键词:** 苔藓植物; 生物活性; 天然产物; 先导化合物

**中图分类号:** R282.710.5

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2005)02-0303-05

## Advances in studies on bioactive compounds from bryophytes

WANG Xiao-ning, LOU Hong-xiang

(School of Pharmaceutical Science, Shandong University, Jinan 250012, China)

**Key words:** bryophytes; bioactivity; natural products; lead compounds

苔藓植物在分类学上介于藻类植物和维管束植物之间, 从形态学上可分为苔纲、藓纲和角苔纲3类, 全世界约有2万余种。在民间, 苔藓被广泛用于治疗外伤、烧伤、感染、肺结核、神经衰弱、惊厥、烫伤和肺炎等症。几乎所有苔藓都不被各种动物所采食, 也不被细菌、真菌或病毒所感染。所有这些都表明苔藓中存在着一些活性物质作为自身保护剂, 来抵御外界的有害刺激。多年来对苔藓的研究一直限于分类学和地理分布等方面, 直到20世纪70年代苔藓植物化学成分和生物活性的研究工作才逐步开展起来, 目前已进行化学成分研究的苔藓植物不到10%, 共发现有700多种蒽类化合物和250多种芳香族化合物<sup>[1]</sup>。总体来看, 苔藓植物次生代谢产物以蒽类和酚类化合物为主, 苔类植物与藓类植物所含成分类别相差较大。许多化合物特别是黄酮、联苄和部分蒽类常以二聚体或多聚体形式存在, 如藓类植物中含有的双黄酮和三黄酮, 苔类植物中的双联苄、二聚倍半萜、二聚二萜等化合物。从苔藓中还发现了大量在高等植物、真菌或海洋生物中

不存在的化合物。本文就从苔藓植物中获得的生物活性显著的化合物及其意义进行综述。

### 1 抗肿瘤活性

苔藓植物是活性天然产物的宝库, 从苔藓植物中获得了大量具有细胞毒活性的二萜类化合物, 具有较好的开发前景。从多囊苔属 *Lepidolaena taylorii* (Gott.) Trev. 分离获得了 rabdoubrosanin (1)、rabadoubrosanin 8, 14-环氧化物(2)和另外5个8, 9-开环贝壳杉烷型二萜(3~7)及6个贝壳杉烯-15-酮(8~13); 从叶苔属 *Jungermannia exsertifolia* ssp. *cordifolia* (Dumort.) Vana. 获得了 ent-11  $\alpha$ -hydroxy-16-kauren-15-one(14), 它们对 P388 细胞系和美国国立癌症研究中心(NCI)提供的60种人类肿瘤细胞系的毒性<sup>[2]</sup>见表1。这些化合物的作用具有一定选择性, 如化合物7对白血病细胞毒性最强(半数生长抑制浓度  $GI_{50}$  为 0.3  $\mu$ mol/mL), 对中枢神经系统肿瘤细胞作用较弱( $GI_{50}$  为 6  $\mu$ mol/mL)。这些化合物是通过与细胞中含有-SH的分子发生 Michael 反应

收稿日期: 2004-06-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30271537)

\* 通讯作者 Tel: (0531)8382019 E-mail: louhongxiang@sdu.edu.cn