

- [9] Kosio Y, Monisaki N, Yamashita Y, *et al.* Isolation and structure of an antimetabolic cyclic peptide, ustiloxin F. Chemical interrelation with a homologous peptide, ustiloxin B [J]. *J Antibiot.* 1998, 51(4): 418-422.
- [10] Koiso Y, Li Y, Iwasaki S, *et al.* Ustiloxins, antimetabolic cyclic peptides from false smut balls on rice panicles caused by *Ustilaginoidea virens* [J]. *J Antibiot.* 1994, 47(7): 765-773.
- [11] Ludaena R F, Roach M C, Veena P, *et al.* Interaction of ustiloxin A with bovine brain tubulin [J]. *Biochem Pharmacol.* 1994, 47(9): 1593-1599.
- [12] Li Y, Koiso Y, Kobayashi H, *et al.* Ustiloxins, new antimetabolic cyclic peptides: interaction with porcine brain tubulin [J]. *Biochem Pharmacol.* 1995, 49(10): 1367-1372.
- [13] Monisaki N, Mitsui Y, Yamashita Y, *et al.* Synthesis and anti-tubulin activity of ustiloxin D derivatives [J]. *J Antibiot.* 1998, 51(4): 423-427.
- [14] Yukiko K, Naoko M, Yukiko Y, *et al.* Isolation and structure of an antimetabolic cyclic peptide, ustiloxin F: chemical interrelation with a homologous peptide, ustiloxin B [J]. *J Antibiot.* 1998, 51(4): 418-422.
- [15] Yang Y H, Bai W. The extraction and application of green pigment from *Ustilaginoidea virens* (Cke.) Tak [J]. *Plant Resour Envi (植物资源与环境)*, 1999, 8(4): 55-56.

## 葡萄中抗氧化物质的作用及其机制研究进展

黄 梅<sup>1</sup>, 赵余庆<sup>2</sup>, 吴春福<sup>1\*</sup>

(1. 沈阳药科大学 中药药理教研室, 辽宁 沈阳 110016; 2. 辽宁中医学院, 辽宁 沈阳 110021)

近年来,有关葡萄和葡萄酒中的抗氧化物质的研究逐渐深入,并日益得到人们的重视。研究表明,葡萄果肉、果皮、葡萄籽以及葡萄酒中均含有抗氧化的活性物质,因此兴起了以饮用葡萄酒代替乙醇类饮品的保健举措。葡萄中含有的抗氧化活性成分对许多与之相关的疾病有一定的预防和改善作用。已有研究表明,葡萄籽提取物具有抗炎、抗风湿、抗变态反应、抗肿瘤、减轻缺血再灌注损伤、延缓衰老、减慢早老性痴呆和帕金森氏病发展进程,以及调节血管细胞功能、抑制低密度脂蛋白氧化和降低血小板凝聚等保护作用<sup>[1,2]</sup>。体外实验表明,此类抗氧化剂对自由基的捕获能力,甚至要大于经典的维生素类抗氧化剂。Bagchi的研究证明,在 100 mg/L 的相同浓度下,原花青素对超氧阴离子和羟自由基的抑制率为 78%~81%,远高于维生素 C (12%~19%)和维生素 E (36%~44%)的抑制率<sup>[3]</sup>。对烟草提取物所导致的脂质过氧化、色素 C 还原、DNA 损伤和细胞凋亡的抑制作用,原花青素也高于维生素 C 和 E<sup>[4]</sup>。儿茶素对 ABTS 自由基的捕获能力大于维生素 C<sup>[5]</sup>。白藜芦醇具有和 Vit C、Vit E 的协同作用,联合应用抗氧化活性增强<sup>[6]</sup>。本文将近年来国内外在这一方面的研究进展作一综述,以期全面深入地认识葡萄中这些物质抗氧化的作用及可能的作用机制。

### 1 葡萄中的主要抗氧化活性成分

在化学结构上,葡萄中的主要抗氧化物质为一系列的多酚类化合物,主要包括两类:其一为黄酮醇(flavonols)和花色苷类(anthocyanins),包括儿茶素单体(catechin monomers)和低聚体原花青素(proanthocyanidins)等黄酮类化合物;第二类物质属于芪类,即 1,2-二苯乙烯类化合物

(stilbenes),主要包括白藜芦醇(resveratrol)和其糖苷类化合物。这些化合物具有相似的化学结构,即在共轭苯环上含有酚羟基,参与化学电子转移过程。结构上的特点使这些多酚类化合物可以作为质子供体参与自由基的电子转移过程,从而发挥抗氧化的作用<sup>[7]</sup>。

### 2 葡萄中抗氧化物质的抗氧化作用机制

2.1 抑制活性氧的产生:研究表明,所有这些活性物质均可以抑制各种自由基的产生。如儿茶素可明显抑制胶原引起的过氧化氢产生,从而抑制血小板凝集<sup>[8]</sup>。在大鼠脑呼吸链反应中,白藜芦醇可以和辅酶 Q 竞争,降低复合物 III 的生成,而这一复合物恰恰是活性氧物质产生的位点,从而减少了活性氧的产生<sup>[9]</sup>。白藜芦醇还明显抑制炎症反应中由脂多糖或佛波醇酯引发的巨噬细胞释放超氧阴离子和过氧化氢的反应<sup>[10]</sup>。已知重金属离子参与促发自由基的产生,抗氧化物质的活性还体现在其对金属离子具有一定的螯和作用,从而减少自由基的产生<sup>[11]</sup>。

2.2 对自由基的直接捕获作用:体外实验证明,儿茶素对过氧化氢、羟自由基和超氧阴离子均具有直接显著的捕获作用,自身参与自由基的电子转移而灭活自由基<sup>[12]</sup>。同样,原花青素也可以直接和羟自由基、过氧化氢反应,减少氧化应激引起的细胞损伤<sup>[13]</sup>。芪类化合物白藜芦醇也具有显著的捕获以氧或碳为中心的各类活性集团的生物活性<sup>[14]</sup>。葡萄籽的总提取物亦可和超氧阴离子、羟自由基和甲基自由基直接作用,淬灭活泼的自由基团<sup>[15]</sup>。

2.3 影响酶生物的活性:在作用机制的研究中,相当一部分实验结果表明,葡萄籽中的抗氧化活性物质可以影响酶类的

\* 收稿日期: 2001-11-23

基金项目:教育部青年骨干教师基金资助

作者简介:黄 梅(1975-),女,河北省石家庄市人,沈阳药科大学药理学博士研究生,方向为神经药理学。

\* 通讯作者 教授,博士生导师,校长。 Tel (024)23843711-3280 E-mail wuchunf@ 21cn.com

活性,而这些酶类直接参与自由基的产生、传递或灭活。如儿茶素可以活化谷胱甘肽过氧化物酶,提高细胞的抗氧化能力<sup>[16]</sup>;抑制 NADH 辅酶 Q 琥珀酸辅酶 Q 和泛醌醇-色素 C 还原酶的活性,从而中断电子的转移,保持细胞色素 C 的还原态,减少活性基团的产生<sup>[17]</sup>。白藜芦醇显著降低呼吸链中 ATPase 活性,减少呼吸链中活性氧的产生<sup>[9]</sup>;抑制脂多糖和佛波醇酯对环氧酶-2 的活化作用,降低花生四烯酸释放,减少炎症反应中产生的氧自由基<sup>[10]</sup>。原花青素也可以抑制细胞色素 C 的还原,减轻组织损伤和细胞凋亡<sup>[4]</sup>。葡萄籽多酚类化合物可以降低培养的细胞株 PC<sub>3</sub> 分泌一氧化氮,主要是抑制了诱导型一氧化氮合酶<sup>[18]</sup>。

2.4 对 DNA 合成和基因表达的作用:儿茶素可以特异性显著抑制培养的大鼠肝脏、脾脏和睾丸组织中的 DNA 合成<sup>[19]</sup>;抑制自由基诱导的核转录因子 NF- $\kappa$ B 的活性,减轻 DNA 损伤<sup>[20]</sup>;减少 c-jun 蛋白表达,延缓细胞凋亡等 DNA 氧化损伤<sup>[21]</sup>。

### 3 抗氧化作用的构效关系

研究表明,葡萄籽中抗氧化物质的活性与结构有一定的联系。酚羟基的位置和数目直接决定抗氧化作用的强弱。儿茶素 3 位的没食子酸结构是主要捕获自由基的位点, B 环 5' 位的羟基也具有这一性质<sup>[22]</sup>。黄酮类抗氧化物 B 环具有 3', 4' 二羟基取代结构,抗氧化活性明显增加<sup>[23]</sup>。白藜芦醇 4' 位的羟基是主要的活性基团,具有对位羟基的白藜芦醇,与具有邻位羟基的同系物相比,抗氧化活性更强<sup>[24]</sup>。黄酮类抗氧化物质的聚合度也可以影响其活性的发挥;研究表明随着化合物聚合度的增加,其抑制脂质过氧化的作用随之增加<sup>[25]</sup>;儿茶素的抗氧化活性在脂相中随聚合度增加而降低,而在水相中,单聚体到三聚体是逐步增加,而从三聚体到四聚体则活性降低<sup>[26]</sup>。实验结果的相异可能是由于自由基反应作用的底物,以及反应所发生的微环境的不同而引起的。

### 4 结语

综上所述,葡萄中含有活性很强的抗氧化物质。清楚认识其生物活性和作用机制,有助于我们更深入地了解和认识葡萄对人体的特殊生物功效,同时也为开发新的、强效的天然保健产品提供一条新的方法和思路。

### References

- [1] Bagchi D, Bagchi M, Stohs S J, *et al.* Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention [J]. *Toxicology*, 2000, 148(2-3): 187-197.
- [2] Huang S S, Tsai M C, Chih C L, *et al.* Resveratrol reduction of infarct size in long-evans rats subjected to focal cerebral ischemia [J]. *Life Sci*, 2001, 69(9): 1057-1065.
- [3] Bagchi D, Garg A, Krohn R L, *et al.* Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract *in vitro* [J]. *Res Commun Mol Pharmacol*, 1997, 95(2): 179-189.
- [4] Bagchi M, Balmoori J, Bagchi D, *et al.* Smokeless tobacco, oxidative stress, apoptosis, and antioxidants in human oral keratinocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26(7-8): 992-1000.
- [5] Castillo J, Benavente-Garcia O, Lorente J, *et al.* Antioxidant activity and radioprotective effects against chromosomal damage induced *in vivo* by X-rays of flavan-3-ols (procyandins) from grape seeds (*Vitis vinifera*): comparative study versus other phenolic and organic compounds [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(5): 1738-1745.
- [6] Chanvitayapongs S, Draczyńska-Lusiak B, Sun A Y. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(6): 1499-1502.
- [7] Fauconneau B, Waffo-Teguo P, Huguet F, *et al.* Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from *Vitis vinifera* cell cultures using *in vitro* tests [J]. *Life Sci*, 1997, 61(21): 2103-2110.
- [8] Pignatelli P, Pulcinelli F M, Celestini A, *et al.* The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intercellular production of hydrogen peroxide [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(5): 1150-1155.
- [9] Zni R, Morin C, Bertelli A, *et al.* Effects of resveratrol on the rat brain respiratory chain [J]. *Drugs Exp Clin Res*, 1999, 25(2-3): 87-97.
- [10] Martinez J, Moreno J J. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(7): 865-870.
- [11] Fremont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids [J]. *Life Sci*, 1999, 64(26): 2511-2521.
- [12] Wettasinghe M, Shahidi. Evening primrose meal: a source of natural antioxidants and scavenger of hydrogen peroxide and oxygen-derived free radicals [J]. *J Agric Food Chem*, 1999, 47(5): 1801-1812.
- [13] Shao Z H, Qin Y M, Becker L B, *et al.* Grape seed proanthocyanidins reduce oxidant stress in cardiomyocytes [J]. *Acad Emerg Med*, 2001, 8(5): 562.
- [14] Miura T, Muraoka S, Ikeda N, *et al.* Antioxidative and prooxidative action of stilbene derivatives [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2000, 86(5): 203-208.
- [15] Yamaguchi F, Yoshimura Y, Nakazawa H, *et al.* Free radical scavenging activity of grape seed extract and antioxidants by electron spin resonance spectrometry in an H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH/DMF system [J]. *J Agric Food Chem*, 1999, 47(7): 2544-2548.
- [16] Nagata H, Takekoshi S, Takagi T, *et al.* Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 1999, 24(1): 1-11.
- [17] Moini H, Arroyo A, Vaya J, *et al.* Bioflavonoids effects on the mitochondrial respiratory electron transport chain and cytochrome c redox state [J]. *Redox Rep*, 1999, 4(1-2): 35-41.
- [18] Kampa M, Hatzoglou A, Notas G, *et al.* Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer lines [J]. *Nutr Cancer*, 2000, 37(2): 223-233.
- [19] Wong W S, McLean A E. Effects of phenolic antioxidants and flavonoids on DNA synthesis in rat liver, spleen and testis *in vitro* [J]. *Toxicology*, 1999, 139(3): 243-253.
- [20] Shi X, Ye J, Leonard S S, *et al.* Antioxidant properties of

- (-)-epicatechin-3-gallate and its inhibition of Cr(VI)-induced DNA damage and Cr(IV)- or TPA-stimulated NF-kappa B activation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 206(1-2): 125-132.
- [21] Yang G Y, Liao J, Li C, *et al.* Effect of black and green tea polyphenols on c-jun phosphorylation and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in transformed and non-transformed human bronchial cell lines: possible mechanism of cell growth inhibition and apoptosis induction [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(11): 2035-2039.
- [22] Guo Q, Zhao B, Shen B, *et al.* ESR study on the structure-antioxidant activity relationship of tea catechins and their epimers [J]. *Arch Biochem Biophys Acta*, 1999, 1427(1): 13-23.
- [23] Rice-Evans C A, Miller N J, Bolwell P G, *et al.* The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids [J]. *Free Radic Res*, 1995, 22(4): 375-383.
- [24] Stojanovic S, Sprinz H, Brede O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2001, 391(1): 79-89.
- [25] Zhao J, Wang J, Chen Y, *et al.* Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent [J]. *Carcinogenesis*, 1999, 20(9): 1737-1745.
- [26] Plumb G W, De Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, *et al.* Antioxidant properties of catechins and proanthocyanidins: effect of polymerization, galloylation and glycosylation [J]. *Free Radic Res*, 1998, 29(4): 351-358.

## 几种常用中药与其他药物的相互作用

刘晓琰,王平全

(上海第二医科大学附属仁济医院 临床药理药学研究室,上海 200001)

我国利用植物治疗疾病的历史相当久远,《神农本草经》就记载了 365 种草药方;现代中药的使用越来越广泛。通常,人们认为使用中药比化学合成药物不良反应小,应用更为安全。但实际上,中药也可引起许多不良反应,甚至会给患者带来致命的后果。中药一般是由数种有效成分组成的混和物,在很多情况下,并不知道其中有多少种成分在发挥药理作用。这样,一方面,多种成分明显增加与其他药物发生相互作用的可能性;另一方面,分析这些相互作用也成为一个难题。中药起效慢,因此使用者往往是慢性病患者,常合并使用其他化学合成药物,就更为容易发生药物的相互作用。本文就临床上常用的几种中药与其它药物的相互作用作一综述。

### 1 大蒜素

大蒜素 (garlicin) 提取于百合科葱属植物蒜 *Allium sativum* L. 临床使用大蒜素治疗高血脂、高血压、延缓动脉硬化及改善循环,此外,它还有抗血小板活性等复杂的心血管效应<sup>[1]</sup>。与其他药物合并应用:

1.1 出血:有报道显示<sup>[2]</sup>,合并使用大蒜素与华法令可使国际标准化出血时间 (international normalized ratio, INR) 升高;另有报道提示<sup>[3,4]</sup>,使用大蒜素可提高术后出血的危险。

1.2 降糖作用:动物及临床试验均显示,大蒜素有致低血糖的作用,1979年曾有病例报道,1名巴基斯坦妇女同服氯磺丙脲及含大蒜素的咖喱引发低血糖。

1.3 与解热镇痛药作用:一项临床试验提示<sup>[5]</sup>,在进行 1~3 个月后的治疗后,大蒜素可影响对乙酰氨基酚的药代动力学,但确切机制尚不明。

1.4 影响代谢:离体研究发现<sup>[6]</sup>,大蒜素能够抑制细胞色素 P<sub>450</sub> 2C, 2D 和 3A 的活性,从而影响主要由该系列酶代谢的药物的浓度,如抗癫痫药物非氨酯、托吡酯、卡马西平和苯妥英钠等,此类药物治疗窗窄,与大蒜素合用时,应注意监测血药浓度。

### 2 银杏

我国是银杏的主要产地,近来西方对银杏产生浓厚兴趣。含二十碳的萜烯在自然界仅存于银杏 *Ginkgo biloba* L. 的根及叶,对血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 有专一拮抗作用,现认为 PAF 与潜在发炎、内分泌素、气喘、局部贫血、过敏、移植排斥、肾脏疾病等有关。银杏主要用于记忆减退、阿尔茨默病和循环系统疾病<sup>[7]</sup>,其主要成分 (银杏苦内酯、黄酮等) 是血小板激动因子受体拮抗剂,有抗血小板活性的作用。与其他药物合并应用:

2.1 出血:曾有 2 例病例报道<sup>[8,9]</sup>,服用华法令或阿司匹林的患者,另行服用推荐剂量的银杏制剂后导致严重的自发性出血。还有报道<sup>[10]</sup>,长期摄入银杏制剂引起自发性双侧硬膜下血肿 (该患者在此之前服用过对乙酰氨基酚,并短暂服用过麦角胺,但二药并无抗血小板活性及抗凝作用,故该二药不可能是引发出血的原因)。

2.2 血压改变:银杏可使周围血管扩张。但令人奇怪的是,老年人服用银杏制剂后 (期间同服噻嗪类利尿剂),血压却反而升高<sup>[11]</sup>。目前尚无合理的药理机制来解释这一特异的相互作用。

2.3 中枢作用:阿尔茨默病患者合并服用曲唑酮和银杏制

\* 收稿日期: 2002-06-25

作者简介: 刘晓琰 (1971-), 女, 汉族, 辽宁人, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。

Tel (021) 63260930-2129 E-mail: yan63@21cn.com