

用于肿瘤、心血管、免疫、消化等方面,随着研究的深入,相信其推广应用将对提高中药复方的药理研究水平产生重大的影响,但也有缺点,例如不同的生理、病理个体制备的含药血清存在个体差异或者细胞存在反馈机制,血清二次重复作用于细胞,将可能掩盖药物血清的实际作用以及有些实验条件的限制等。中药复方现代化药理研究应该根据其作用的多组分、多靶点和讲究整体观等特点,从多层次、多方面来找出中药复方的作用及其机制。

References

[1] Iwama H, Amagaya S, Ogihara Y, et al. Effect of shosaiko-to a Japanese and Chinese traditional herbal medical mixture on the mitogenic activity of lipopolysaccharid: a new pharmacological testing model [J]. *J Ethnopharmacol*, 1987, 21 (1): 45.

[2] Zhang S P, Shi X G, Gui S H. Thinking on whether the serum Donor animal: a model in pharmacological researches of drug-serum of Chinese herbal medicine [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2001, 21(5): 388-389.

[3] Liu C H, Liu C, Liu P, et al. Effect of sera containing Fuzheng Huayu Decoction on ito cell proliferation and collagen synthesis in rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 1996, 2(2): 16-19.

[4] Liu C H, Liu P, Liu C, et al. Study on the anti-liver fibrosis of serum-pharmacologic study on Chinese composit recipes [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 1998, 4(2): 16-19.

[5] Fang Z Y, Zhang B L, Han Z T, et al. The studies on efficacy of Aniracetam serum on the upgrowth of cultured neurons [J]. *Acad J PLA Postgrad Med School* (军医进修学院学报), 2001, 22(1): 34-36.

[6] Wang L Q, Li Y K, Fu S G, et al. Study on the methods of serum pharmacology [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1997, 13(3): 29-31.

[7] Li Y K. Several of questions about the experimental methods of Chinese herbs' serum pharmacology [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 1999, 10

(2): 95-98.

[8] Meng Y C, Ding X, Peng C E, et al. The prospect on the application of Chinese herbs' serum pharmacology [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1999, 22(4): 42-43.

[9] Xu Y, Bian G W, Wu M L. Effect of alcohol extract of herba *Epimedi* on the relcase of NO from human umbilical vein endothelial cells *in vitro* [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2001, 12(1): 38-40.

[10] Bao J F, Liu G Q. Study of the effect of NLZB on PC12 cell injury via serological pharmacological methods [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2000, 31(2): 126-129.

[11] Yang Y F, Wang Y Q. Study on standarlization of serum pharmacologic study on Chinese composite recipes [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2000, 20(5): 380-381.

[12] Yin C H, Li L F, Jin Y H, et al. Study on the pharmacodynamics of Danggui Buxue Decoction about antifree-radical action [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 1999, 5(1): 24-26.

[13] Yin C H, Li L F, Jin Y H, et al. Primary study on the relativity between drug-serum pharmacology and pharmacodynamics *in vivo* [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 1999, 6(10): 35-37.

[14] Xu H B, Li C J. Discuss the methods of Chinese herbs' serum pharmacology [J]. *China J Basic Med Tradit Chin* (中医基础医学杂志), 1999, 5(8): 13-16.

[15] Meng L, Wang N S. Study on preparation for drug serum [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 1999, 10(5): 290-292.

[16] Zhou M M, Yang K, Jiang Y P, et al. Study on the methods of Chinese herbs' serum pharmacology: the effects of drug serum keep in low temperature and inactivation [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(2): 44-46.

[17] Dai X Y, Chen L X, Zhou D H, et al. The effect of Shentao Ruangan Pill on tumor inhibition and immunity in tumor-bearing mice [J]. *Bull Chin Cancer* (中国肿瘤), 2001, 10(7): 426-428.

天然多羟基芪类化合物抗病毒及抗肿瘤活性的研究进展

陈志强, 吴祖泽

(军事医学科学院放射医学研究所 实验血液学研究室, 北京 100850)

多羟基芪类化合物 (polyhydrostilbenes, PHS) 又称芪多酚, 是具有均二苯乙烯母核的酚羟基衍生物或其聚合物的一类物质的总称, 在植物的木质部的薄壁细胞中含量最多, 是植物受到病虫害或其他不利刺激时产生的应激产物。PHS 主要存在于种子植物中, 在苔藓植物中也发现该类物质^[1]。自 1822 年从大黄中分离出第一个天然 PHS 以来, 已经从 24 个科 53 个属的植物中分离出大约 100 余种此类化合物。含

有 PHS 的植物不易腐烂, 因此 PHS 又被称为植物杀菌素 (phytoalexine)^[2]。近年来大量的研究发现 PHS 具有广泛的生物活性, 除早已知道的抗菌作用以外, 还有扩张毛细血管、改善微循环^[3]、降血脂、降血糖、抗肿瘤、抑制过敏反应、调控机体免疫防御系统、抗血栓以及抗氧化等作用, 从而引起了人们的极大兴趣。尤其是 1997 年美国 Illinois 大学 Pezzuto 博士发现, 葡萄皮中含有天然抗癌活性物质——白藜芦醇

* 收稿日期: 2002-08-26

作者简介: 陈志强 (1972-), 男, 1994 年毕业于第二军医大学药学院, 获理学学士学位, 2001 年毕业于军事医学科学院, 获药物分析学硕士学位, 现为军事医学科学院天然药物专业博士研究生。

(resveratrol, Res)以来,以 Res为代表的 PHS受到越来越多的关注,以下主要就近几年来天然 PHS抗病毒及抗肿瘤方面生物活性的研究作一综述。

1 PHS的抗病毒活性

天然 PHS的抗病毒活性方面的研究较少,其机制均为从增强机体免疫防御方面解释。白藜芦醇和异丹叶大黄素均属于天然 PHS,钟森等研究发现二者在一定浓度范围内均能抑制炎症四肽诱导的中性粒细胞的趋化,提示二者均能增强中性粒细胞的功能,这可能是天然 PHS抗病毒作用的机制之一^[4]。另外,Cardin等发现合成的非 PHS类二苯乙烯化合物 4,4'-disothiocyanatostilbene-2,2'-disulfonic acid (DIDS)具有抵抗 HIV-1感染人类 T细胞的作用^[5]。Taylor等采用人白细胞抗原和单克隆抗体(mab)结合实验,应用流式细胞仪测定各种 T细胞表面分子,证实 DIDS阻断了白血病人 T细胞和单核淋巴细胞上 mabs OKT4A和 CD4⁺ 白细胞抗原 3A 的特异性免疫反应(IC₅₀=30 mmol/L),这一结果提示二苯乙烯二磺酸盐对病毒受体具有拮抗作用^[6]。

2 PHS的抗肿瘤活性

2.1 干扰微管的功能:微管是真核细胞的重要组成部分,参与细胞的许多功能调节,干扰微管的功能可导致细胞功能障碍从而达到抗肿瘤的效果。Pettit报道顺式 PHS combretastatin A-1对微管有干扰作用,进一步研究表明该成分对小鼠 P₃₈₈瘤有抑制作用,可使小鼠的延命率达 26%~29%^[7]。还有一些反式 PHS 以及聚合 PHS,如 picetannol 和 scirousin B及它们的衍生物也有抗小鼠 P₃₈₈瘤的作用^[8]。

2.2 对酪氨酸蛋白激酶的抑制作用:酪氨酸蛋白激酶(PTK)最初是作为逆转录病毒 RSV 的癌基因 SRC 的产物而被发现的,其催化末端的磷酸传递到底物蛋白质的酪氨酸残基,这些信号传递途径在许多人类恶性肿瘤中起着关键的作用,在许多肿瘤中都发现有某种特殊的 PTK被激活或过分表达。这一发现使 PTK抑制剂与其抗癌作用成为一个十分活跃的研究课题。Gamini等运用抑制牛胸腺的 PTK 的活性作为抗癌指标,从虎杖的甲醇提取物中分离得到 Res^[9]。Kshitiij等研究了 19个芪类化合物对 PTK的抑制作用,发现几乎所有的 PHS均有抑制活性,其中 3,5,3'-三羟基芪或 3,5,3',5'-四羟基芪的抑制活性最强,IC₅₀分别为 17 μ mol/L 和 16 μ mol/L 当羟基被保护或双键被饱和后抑制活性几乎消失^[10]。PHS作为 PTK抑制剂有望在抗肿瘤方面发挥重要作用。

2.3 对蛋白激酶 C的抑制作用:蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)是一种磷脂、Ca²⁺ 依赖性的丝氨酸/苏氨酸激酶,在调控细胞膜信号转导方面起着关键的作用,与肿瘤的发生、发展有着密切的关系^[11]。PKC的抑制剂可以通过其对细胞膜转位的阻断或改变肿瘤细胞中的信息传递,从而抑制肿瘤细胞的生长,于是人们设想对 PKC有抑制作用的化合物有可能发展成为一类新型的抗肿瘤药物。目前已证实,PKC抑制剂可诱导某些肿瘤细胞产生凋亡,这已成为其作为抗癌治疗辅助药物的理论依据之一^[12]。徐光等应用 9种得自河套

大黄、虎杖、何首乌和金雀根中的 PHS类成分以及 6种相应的甲基化和乙酰化衍生物,测定对大鼠脑中的 PKC 活性的影响,发现天然的 PHS类成分在体外对 PKC 的活性均具有一定的抑制作用,分子的基本骨架和酚羟基的数目与抑制作用的强弱成相关性^[13]。基于合成的二苯乙烯类抗肿瘤药 tamoxifen为作用于结构域的 PKC抑制剂,所以推测天然产物中的 PHS类化合物可能也作用于 PKC 的结构域。盛智等研究了 3种结构类似的天然 PHS类化合物 viniferin, miyabenol C和 kobophenol A对 PKC的抑制作用,发现这 3种 PHS均可抑制 PKC 的活性,其中以 miyabenol C为最强。并观察了这 3种化合物对人肺癌细胞株 A549, 95-D, SPC-A-1, NCI-H460细胞体外生长的抑制作用,发现这 3种 PHS可显著抑制 A-549细胞的生长,而且这种抑制作用表现出时间及浓度依赖性,在体外可诱导肺癌细胞产生凋亡现象^[14]。Piceatannol既是 PTK抑制剂也是大鼠 cAMP 依赖性的蛋白激酶催化亚基、大鼠脑中的 PKC 鸟类钙囊钙调蛋白和小麦胚 Ca²⁺ 依赖性蛋白激酶(CDPK)的抑制剂,IC₅₀值分别为 3, 8, 12和 19 mmol/L 然而,许多结构中较少具有或没有酚羟基的 piceatannol类似物对这些丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶没有抑制活性或抑制活性较低。同样,PTK抑制剂鞣花酸对 PKC也有较强的抑制作用,IC₅₀值为 8 mmol/L,而不具有酚羟基的 perylene不具有抑制作用。鞣花酸是 PKC的一种竞争性抑制剂,而 piceatannol 既可以通过竞争性机制也可以通过非竞争性机制发挥对 PKC的抑制作用^[15]。

2.4 对环氧合酶的抑制作用:环氧合酶(COX)能催化花生四烯酸转变成炎症前体物质(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 能够活化损害基因的致癌物质。Mamilla等以 COX的抑制作用为指标,筛选了数百种植物提取物,最后从秘鲁产豆科植物五角决明 *Cassia quinquangulata* Rich. 根的甲醇提取物中分离得到其活性成分 Res^[16]。Meishiang等对 Res 的抗肿瘤作用机制进行了研究,发现 Res对肿瘤细胞的起始、促进、发展三个阶段均有抑制作用,其作用与 Res 的抗氧化、抗突变、抑制 COX-1(ED₅₀=15 μ mol/L)以及对癌细胞的诱导分化有关^[17]。Lee等应用生物导向分级分离的方法从 *Aiphanes aculeata* Willd. 的种子中分离得到了一种新化合物——aiphanol,同时分离得到异丹叶大黄素、piceatannol 木犀草素。并综合分析各种光谱确定了新化合物 aiphanol 的结构,其结构是由一个二苯乙烯单位和二个苯丙醇单位通过一个二噁烷桥连接起来的全新结构类型的二苯乙烯木犀草素类化合物。Aiphanol 和异丹叶大黄素对 COX-1和 COX-2显示了较强的抑制活性^[18]。

2.5 抗氧化作用:活性氧基团如超氧阴离子(O₂⁻)、羟自由基([•]OH)和过氧化氢(H₂O₂)等具有较强的致癌作用,在人体内积累过多会引发各种癌症、心脏病、脑溢血、老化加速等多种疾病。目前,人类疾病种类的 89% 均起因于活性氧基团,因此如何消除活性氧基团,使其对机体的损伤降到最低限度,已成为当前人们研究的重要课题。近年来发现多酚类

的天然化合物大都具有显著的抗氧化能力,此类化合物能够通过抑制自由基的生成而发挥预防肿瘤的作用。Sharma等发现在早幼粒白血病人的细胞(HL-60)中加入能产生自由基的12-O-十四烷酰波醇-13-乙酸,通过检测确定所加入的Res具有抑制自由基生成的活性^[19]。Matsuda等研究发现5种大黄的甲醇提取物具有清除1,1-二苯基苦基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)基团和氧自由基的活性,并从波叶大黄的根茎中分离得到2种新的蒽醌葡萄糖苷和10种PHS在对波叶大黄提取物中各种成分清除DPPH基团和氧自由基的活性的筛选实验中发现,10种PHS具有清除活性,而蒽醌和番泻苷不具有清除活性。10种PHS还能够抑制由叔丁基过氧化氢引起的红细胞膜脂质过氧化。进一步实验表明,大黄提取物中各种成分清除DPPH基团和氧自由基以及抑制脂质过氧化作用必须具有以下结构特点:(1)酚羟基是活性的必需基团;(2)成没食子酸盐可使活性增强一倍;(3)成糖苷可使活性降低一半;(4)二羟基PHS仍有清除DPPH基团活性却没有清除氧自由基的活性。另外,几种具有3羟基和4'-甲氧基的PHS显示出抑制黄嘌呤氧化酶的活性^[20]。Lee等为了从大约700种植物提取物中筛选抗氧化剂,考察了这些植物提取物的清除DPPH基团,减少HL-60人类白血病细胞中组织型纤溶酶原激活剂诱导的自由基形成和抑制黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统的能力。发现28种植物提取物具有清除DPPH基团的能力,证实了piceatannol,反式白藜芦醇和芹菜苷元是Mezoneuron cucul-latum中的活性物质,能够抑制小鼠乳腺器官培养模型由致癌剂诱导的肿瘤形成^[21]。

3 结语

PHS广泛存在于多种植物中,具有多种生物活性和药理作用,对人类病毒性疾病和肿瘤的预防和治疗有着极为重要的意义,随着PHS生物活性的进一步阐明,以及其作用机制和规律的进一步揭示,PHS的利用前景将越来越广阔。

References

- [1] Speicher A, Schoeneborn R. 3,4-Dihydroxy-3'-methoxystilbene, the first monomeric stilbene derivative from bryophytes [J]. *Phytochemistry*, 1997, 45(8): 1613-1615.
- [2] Jeandet P, Bessis R, Maume B F, et al. Effect of ecological practices on the resveratrol isomer content of wine [J]. *J Agric Food Chem*, 1995, 43(2): 316-319.
- [3] Hashimoto T, Tori M, Asakawa Y. A highly efficient preparation of lunularic acid and some biological activities of stilbene and dihydrosstil-bene derivatives [J]. *Phytochemistry*,

- 1998, 27(1): 109-113.
- [4] Zhong M, Guo M, Deng J Y, et al. Effect of isorhapotigenin and resveratrol on function of peripheral blood neutrophil granulocyte in rabbit [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1998, 33(11): 812-815.
- [5] Cardin A D, Smith P L, Hyde L, et al. Stilbene disulfonic acids. CD4 antagonists that block human immunodeficiency virus type-1 growth at multiple stages of the virus life cycle [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(20): 13355-13363.
- [6] Taylor D, Tys A S, Cardin A D, et al. Specific interaction of 4,4'-diisothiocyanatostilbene-2,2'-disulfonic acid with human cellular [J]. *Cell Immunol*, 1994, 159(1): 103-110.
- [7] George R P, Sheo B S, Margaret R, et al. Isolation, structure of combretastatins A-1 and B-1, potent new inhibitors of microtubule assembly, derived from combretum [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50: 119.
- [8] Richard G P, Renu B, Jerry L, et al. Bioactive stilbenes of scirpus maritimus [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50: 293-296.
- [9] Gamini S, Jayasuriya H, Lee E S, et al. Kinases inhibitor from *Polygonum cuspidatum* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(10): 1805-1810.
- [10] Kshitiij T, Geahlen R L, Cushman M, et al. Synthesis and protein tyrosine kinase inhibitory activity of polyhydroxylated stilbene analogues of piceatannol [J]. *J Med Chem*, 1993, 36(20): 2950-2955.
- [11] Sheng Z, Xu G. Protein kinase C and tumor [J]. *World Notes-Tumor (国外医学·肿瘤分册)*, 1997, 24(Suppl): 91-93.
- [12] Basu A. The potential of protein kinase C as a target of anti-cancer treatment [J]. *Pharmac Ther*, 1993, 59: 257-263.
- [13] Xu G, Zhang L P, Chen L F, et al. Inhibition of protein kinase C by stilbene [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1994, 29(11): 818-822.
- [14] Sheng Z, Xu G. Inhibition of stilbene constituents on growth of lung cancer cell strain [J]. *Acta Acad Med Shanghai (上海医科大学学报)*, 1998, 25(9): 327-330.
- [15] Wang B H, Lu Z X, Polya G M. Inhibition of eukaryote serine/threonine-specific protein kinases by piceatannol [J]. *Planta Med*, 1998, 64(3): 195-199.
- [16] Mannila E, Talvitie A, Kolehmainen E. Anti-leukaemic compounds derived from stilbenes in picea abies bark [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33: 813-816.
- [17] Meishiang J, Cai L, Udeani G O, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes [J]. *Science*, 1997, 275(5297): 218-220.
- [18] Lee D, Cuendet M, Vigo J S, et al. A novel cyclooxygenase-inhibitory stilbenolignan from the seeds of *Aiphanes aculeata* [J]. *Org Lett*, 2001, 3(14): 2169-2171.
- [19] Sheela S, Jill D S, Gary J K, et al. Screening of potential chemopreventive agents using biochemical markers of carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 1994, 54: 5848-5852.
- [20] Matsuda H, Morikawa T, Toguchida I, et al. Antioxidant constituents from rhubarb structural requirements of stilbenes for the activity and structures of two new anthraquinone glucosides [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(1): 41-50.
- [21] Lee S K, Mbwambo Z H, Chung H, et al. Evaluation of the antioxidant potential of natural products [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 1998, 1(1): 35-46.

《中药数字化色谱指纹谱》书讯

中药数字化色谱指纹谱技术是针对中药材及中成药的鉴定和质量控制的新方法、新技术。它针对中药这一复杂对象,运用色谱技术,得到色谱图和一系列实验数据,再通过一定的公式建立参数,将复杂的色谱图转变成直观的数字,从而进行中药的质控和质检。

《中药数字化色谱指纹谱》著者为洪筱坤教授和王智华教授,得到上海市科技专著出版基金资助。书中记载了著者潜心研究近20年的成果,介绍了数字化色谱指纹谱技术的原理、建立方法、公式和参数,并以柴胡等中药和麝香保心丸等中成药为例,具体证明了色谱指纹谱技术在质控和质检方面的可信性和可行性。本书可作为医药院校师生的参考书,也适用于科研单位、中药企业、药政管理人员及相关专业人士参考。本书为大32开精装本,定价为38元,由上海科技出版社出版发行。

联系地址:上海瑞金二路450号 上海科技出版社发行科 邮编:200020 电话:021-64459135