

心脑血管疾病是临床常见的危害极大的一大类疾病,松龄血脉康胶囊的研发与运用丰富了临床治疗手段,改善临床症状,提高了患者的生活质量。然而目前临床研究仅局限于几种病种个别症状,关于该药在心脑血管其他相关病变的应用与疗效研究有待进一步开展。

References:

[1] Yu G Q, He Y, Cai X J. Songlingxuemaikang Jiaonang vs Xinkeshu Pian in treating angina pectoris and myocardial ischemia [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed* (中国新药与临床杂志), 1991, 18(1): 32-33.
 [2] Lü Y, Wang Z, Liu Z D, et al. Clinical observation of unstable angina treated by Songling Xuemaikang Capsule [J].

Sichuan Med J (四川医学), 2002, 23(11): 1148-1149.
 [3] Zhang Z H, Ji B K, Wang J, et al. Clinical observation of 42 cases of hypertension complicated with cerebral infarction in the elderly by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *Agri Reclam Med* (农垦医学), 1997, 19(33): 203-205.
 [4] Wu S Z. Clinical observation of 120 cases of migraine treated by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *Sichuan Med J* (四川医学), 2002, 21(4): 334.
 [5] Jin J. Analysis of essential hypertension complicated with retinopathy treated by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med* (成都中医药大学学报), 2001, 24(4): 33.
 [6] Yang M J, Wang Z, Kou M K, et al. Clinical studies of 163 cases of hypertension treated by Songling Xuemaikang Capsule [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med* (成都中医药大学学报), 1999, 22(1): 13-17.

哥纳香三醇衍生物抗肿瘤活性研究进展

陈立军, 于利人, 姚 丽, 靳秋月

(中国人民武装警察部队医学院, 天津 300162)

印度的 Talapatral 于 1985 年首次从民间常用草药 *Goniothalamus sesquipedalis* Wall. 的枝叶中分离得到哥纳香三醇。随后, Fang 和 Alkofahi 等又从该植物中分离得到了天然海南哥纳香醇甲(哥纳香醇甲, howiinol A)及其衍生物, 体外研究显示它们均具有抗肿瘤活性^[1,2]。于德泉^[3]在番荔枝科哥纳香属植物海南哥纳香的根、茎皮中分离得到了具有明显抗肿瘤活性的天然哥纳香衍生物——哥纳香醇甲(图 1)。1995 年, 孙绍毅合成了(+)-哥纳香三醇及部分衍生物, 并证实了天然的哥纳香醇的立体构型为 5*S*, 6*R*, 7*R*, 8*R*^[4]。1996 年, 陈虹开始探索合成了一系列哥纳香三醇衍生物(图 2): (+)-哥纳香醇甲及其衍生物、(-)-8*α*-异哥纳香醇甲其衍生物、对-甲基哥纳香醇及其类似物、对-氯哥纳香醇及其类似物^[5-7]。

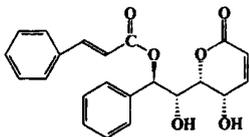
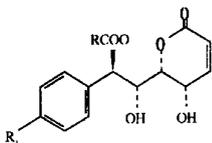


图 1 哥纳香醇甲结构

Fig. 1 Structure of howiinol A



R₁=H, R=different substituted groups

图 2 哥纳香三醇衍生物结构

Fig. 2 Structure of goniotriol derivatives

1 哥纳香三醇衍生物的构效关系

哥纳香三醇衍生物中部分化合物具有明显的肿瘤抑制作用, 陈虹等在哥纳香三醇母核苯环上引入甲基合成了多种 *p*-甲基-哥纳香三醇衍生物, 并经 MTT 筛选出大部分化合物对 A2780、HCT-8、Be1742、KB 瘤株具有较强的抑制作用, 并具有选择性。8(*R*)-*O*-肉桂酰基哥纳香三醇具有 4 个手性碳原子, 选择 8 位的构型差异发现: 具有异丙亚基保护的六元环结构, 其 8 位立体构型差异对其抗肿瘤活性无影响; 但水解脱去丙酮保护基时, 六元环状结构消失, 8(*S*)构型的 5 个衍生物抗肿瘤活性明显下降, 甚至消失。因此, 8 位立体构型差异对其抗肿瘤活性具有显著影响, 8(*R*)抗肿瘤活性高于 8(*S*)构型。

2 哥纳香三醇衍生物抗肿瘤活性

对哥纳香三醇衍生物最初的研究发现, 从海南哥纳香中分离出的海南哥纳香醇甲(GHM-10), 通过体外细胞生长曲线法、MTT 试验、软琼脂集落形成分析法及体内移植性肿瘤试验研究了其抗肿瘤作用, 发现 GHM-10 对肿瘤细胞有较强的抑制作用, IC₅₀ 在 2 μg/mL 左右; 对正常细胞影响较小, 骨髓祖细胞的敏感性则更低; 耐药的 KB/VCR2000 细胞及其亲本 KB 细胞具有相似的敏感性。体内动物移植性肿瘤试验进一步证明了 GHM-10 的抗肿瘤作用, 对小鼠肝癌 H22、小鼠 Lewis 肺癌最敏感, *po* GHM-10 60 mg/kg 10 次, 抑制率可达 79.2%。说明其无论在体内还是体外都具有较强的抗肿瘤活性。应用流式细胞技术对 L1210 细胞进行细胞周期动力学的分析表明, GHM-10 可在一定程度上阻断 G₁ 期细胞向 S 期移行, 还可增加 L1210 细胞膜的流动性, 说明哥纳香三醇衍生物可抑制细胞的 DNA 合成, 影响膜正常功

能,有效抑制肿瘤细胞的活性。哥纳香三醇衍生物抗肿瘤作用机制主要有以下几方面。

2.1 抑制细胞生物大分子的合成^[9]:采用^[3H]标记前体掺入试验,GHM-10 4~12 μg/mL 作用6h,可抑制细胞的DNA、RNA及蛋白质的生物合成,其中对DNA的抑制作用最强,掺入曲线为递降型,说明其对DNA合成的抑制为不可逆抑制,对RNA的抑制作用次之,蛋白质最弱,对生物大分子合成的抑制作用呈现时间依赖性。

2.2 引起细胞DNA分子损伤^[10]:通过单细胞凝胶电泳法可观察到哥纳香衍生物作用于白血病K562细胞4.5h后,DNA分子受损,表现为电泳后在荧光显微镜下可见彗星状拖尾,碱洗脱法测定哥纳香衍生物对DNA单链长度的影响发现其能导致DNA单链断裂,呈明显的量效关系,哥纳香衍生物通过使DNA单链发生断裂,不可逆的抑制细胞的DNA的合成。

2.3 直接抑制DNA拓扑异构酶的活性^[11]:DNA拓扑异构酶是一种重要的核酶,能修饰DNA的拓扑结构,引起DNA单链和双链的断裂或再连接,它在细胞增殖、DNA复制以及基因表达等方面起着十分重要的作用,经过GHM-10作用的细胞DNA拓扑异构酶活性降低,无论在细胞内还是在细胞外都抑制了细胞DNA拓扑异构酶所介导的使DNA解旋的反应,干扰了DNA的正常功能,从而导致细胞死亡。

2.4 诱导肿瘤细胞凋亡^[12]:白血病细胞和肝癌细胞经哥纳香三醇衍生物处理后,Hoechst33342/PI双荧光染色可观察到明显核固缩、凝集等细胞凋亡表现,单细胞凝胶电泳检测到明显彗星现象,流式细胞仪检测结果发现细胞凋亡,虽然凋亡率不高但能证实哥纳香衍生物能够诱导细胞凋亡。

3 展望

哥纳香衍生物作为抗癌药物的明日之星,在肿瘤疾病的治疗上有广阔的发展前景,今后的研究方向主要有:1)对哥纳香衍生物抑癌机制还需深入研究;2)目前合成的哥纳香衍

生物虽然对其结构进行了优化,但对肿瘤细胞的抑制率还比较低,仍需对其进行合理改造,为哥纳香抗肿瘤临床应用提供依据;3)从哥纳香属植物中获得的单体化合物目前仅限于抗癌作用的研究,以一物多筛的原则,开展哥纳香衍生物其他药用研究还有广阔的空间。

References:

- [1] Alkofahi A, Ma W W, Mackenzie A T, et al. Goniatriol from *Goniothalamus giganteus* [J]. *Nat Prod*, 1989, 52(6): 1371-1373.
- [2] Mukai C, Hirai S, Hanaoka M. An optically active chromium (O)-complexed benzaldehyde derivative in organic synthesis. A highly stereo controlled total synthesis of (+)-goniofurone [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34(38): 6081-6084.
- [3] Chen R Y, Yu D Q, Ma L, et al. The chemical constituents of *Goniothalamus howii* Merr. [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1998, 33(6): 453-456.
- [4] Sun S Y, Yu D Q. Studies on the synthesis and antitumor activities of Howiinola A and its analogues [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1998, 33(7): 502-511.
- [5] Chen H, Zhou L E, Zhang Y J, et al. Synthesis and antitumor activities of p-C1 howiinol A and its analogues [J]. *Chin Chem Lett*, 1999, 10(6): 449-452.
- [6] Chen H, Wang H, Jiang M C. Syntheses and anticancer activities *in vitro* of derivatives of goniatriol [J]. *Tianjin Pharm* (天津药学), 2002, 14(6): 31-34.
- [7] Chen H, Liu Z H, Wang H. Syntheses and antitumor activities of isogoniatriol [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学报), 2002, 18(6): 343-346.
- [8] He J H, Ye Y M, Xu C X. Studies on the anticancer effect of howiinol A, a new compound isolated from *Goniothalamus howii* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1998, 33(7): 493-497.
- [9] He J H, Ye Y M, Xu C X. Inhibitory effect of howiinol (GHM-10) on the synthesis of biological macromolecules in L1210 cells [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1998, 33(12): 886-890.
- [10] Yu L R, Jin Q Y, Xie H, et al. The influence of isogoniatriol derivatives on tumor cell DNA [J]. *Tianjin Med J* (天津医药), 2005, 33(5): 266-267.
- [11] He J H, Xu C X. Effect of howiinol (GHM-10) on the structure of DNA molecules and activity of DNA topoisomerase I in L1210 cells [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1999, 34(1): 5-8.
- [12] Hu W L, Jin Q Y, Chen L Y. The study of 5,7-O-isopropylidene-p-methyl-goniatriol-induced apoptosis in K562 cells [J]. *Acta Acad Med CPAPF* (武警医学院学报), 2002, 11(1): 1-3.

我国黄芩野生驯化研究进展

邵玺文, 韩梅, 杨利民*

(吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118)

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 为唇形科黄芩属多年生草本植物, 根入药, 是我国常用大宗中药材之一, 始载于《神农本草经》, 其主要的活性成分有黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等黄酮类化合物, 具有清热燥湿、解毒、止血安胎、抗菌、抗病毒、美白、防晒等作用, 主要分布在我国北方各

省^[1,2]。随着黄芩用量加大, 资源破坏严重, 野生资源锐减, 难以满足社会需求, 黄芩已被我国列为三级保护濒危植物, 栽培黄芩已成为我国黄芩药源的主要来源^[2]。虽然许多学者做了大量有价值的黄芩野生驯化研究工作, 但尚缺乏系统性的全面研究。本文概述了我国学者近年来研究黄芩野生驯化取

收稿日期: 2005-11-04

基金项目: 吉林省科技发展计划重点项目(20050903)

作者简介: 邵玺文(1966—), 男, 吉林前郭人, 在读博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事药用植物栽培及生理生态特性研究。

Tel: (0431)4532849 E-mail: shaoxiwen888@yahoo.com.cn

* 通讯作者 杨利民