

倍半萜内酯化合物的药理作用

倍半萜内酯化合物是一大群药用植物的生物活性组分,广泛存在于爵床科、伞形科、大戟科、木兰科、防己科及菊科等植物中。仅从菊科植物中分离到的倍半萜内酯就超过 3000 种结构。一些重要的药用植物如山金车、黄花蒿和小白菊中的倍半萜内酯为其主要活性成分,而从黄花蒿分得的青蒿素,则以其具有强抗疟作用而闻名。本文拟简介近期关于倍半萜内酯的抗肿瘤、抗溃疡、强心、抗偏头痛以及抗疟作用。

1 抗肿瘤活性

倍半萜内酯显示细胞毒活性和抗肿瘤活性。但至今,关于其体内抗肿瘤活性的报道还很少。1982 年 Towers 等报道从银胶菊 *Parthenium hysterophorus* 分得的 parthenin 对小鼠的 L1210 或 P815 的存活率有明显的影响(所用剂量对 DBA/2 小鼠不致死)。Hladon 等报道泽兰苦素(eupatoriopicrin)对 S180、EAT 和 L1210 的小鼠能延长存活率。1987 年 Woerdenbag 等报道泽兰苦素对小鼠 Lewis 肺肿瘤系有强抗肿瘤作用。当以泽兰苦素 ip C57Bi/6j 小鼠时,对实体肿瘤有细胞抑制作用。

2 抗溃疡活性

在阿根廷,道氏蒿 *Artemisia douglasiana* 的煎剂曾用作治疗胃溃疡和外部疼痛。Giordano 等研究其在体内对胃的细胞保护作用,结果表明对致溃疡剂纯乙醇所致大鼠胃溃疡有保护作用。道氏蒿的氯甲酸粗提物具有明显的保护活性。从粗提物得一倍半萜内酯 dehydroleucodin,经大鼠口服给药试验,证明为道氏蒿保护作用的活性成分,其作用呈剂量依赖关系。认为其抗溃疡活性与内源性前列腺素释放有关。Giordano 对另外 18 个倍半萜内酯构效关系的研究得出的结论是:非立体阻碍迈克尔(Michael)加成反应受体是细胞保护活性所必需的。

3 强心活性

一些倍半萜内酯与其他萜类天然产物具有相似的结构。倍半萜内酯 helenalin(I)和从杜鹃花属植物分离的 grayanotoxins(II)都具有一个 hydrop-erazulene 骨架。曾报道(II)对豚鼠显示强的正性肌力作用。这种结构的相似性导致对(I)可能具有强心活性的研究。(I)的豚鼠左心房条和左心室乳状

肌条收缩试验显示其有正性肌力作用,且呈剂量依赖关系。

4 抗偏头痛作用

小白菊在英国和北欧等国用于关节炎和偏头痛。Heptinstall 等指出 parthenolide(III)是小白菊的活性成分。(III)在体外显示抑制炎症介质前列腺素合成酶的合成,因此可减轻关节炎的炎症症状。临床证实(III)可减轻偏头痛症状。近十余年来对(III)的生物性质作了大量的研究以期解释小白菊对偏头痛的预防作用。当(III)在体外浓度为微摩尔时能抑制血小板的聚集和 5-羟色胺的分泌。血小板中 5-羟色胺水平的降低,是在偏头痛观察到的生物学的改变。其它对偏头痛有效的药物也通常观察到这种现象。在英国,小白菊制剂可在药房和保健食品店购得,临床研究中,未观察到严重的副作用。

5 抗疟作用

70 年代屠呦呦等从黄花蒿分到的青蒿素对疟原虫红内期有直接杀灭作用,对组织期无效。毒性低,体内吸收快,分布广,排泄快。大量临床证明,治疗间日疟、恶性疟平均原虫转阴时间快于氯喹,无毒副作用,特别对抗氯喹原虫株,治疗恶性疟和脑型疟更显示其优越性。近年已合成了众多的青蒿素衍生物并试用于临床。

6 倍半萜内酯化合物的毒性

一些倍半萜内酯化合物显示神经毒性。如匍匐矢车菊中的 repin、sublutcolide 等以及夏至矢车菊中的 solstitialin、cynaropicrin 等都显示神经毒性。re-pin 对多种细胞系显示细胞毒性,特别对脑细胞。

(刘 湘编译 尤 瑾审校)

羽扇豆烷型三萜对小鼠皮肤两个阶段致癌中 TPA 促瘤作用的抑制

已报道一些羽扇豆烷型三萜 lupeol(A)、lupeol-3-acetate(B)、betulin(C)和 betulinic acid(D)可以抑制 12-O-十四酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)诱发的小鼠的炎症;D 局部给药对 7,12-二甲苯醌蒽(DM-BA)激发后再由 TPA 促导的小鼠皮肤瘤生长有抑制作用。本文报道 7 种羽扇豆烷型三萜对 TPA 诱发的小鼠发炎的抑制作用,以及 A~D 对 DMBA 加 TPA 两个阶段致癌作用引起的小鼠皮肤瘤的抑制

作用。

7种羽扇豆烷型三萜 lupanol, lupenone, 3-epilupeol, 3 β -acetoxylup-20(29)-en-30-al, 3 β -hydroxylup-20(29)-en-30-al, 30-hydroxylupeol 和 betulon-aldehyde 均由实验制备而得。用 TPA 诱发的 ICR 雌性小鼠耳部炎性肿胀, 在给 TPA(1 μ g) 前 30min 给以上述 7 种三萜, 8h 后测量小鼠耳部肿胀厚度。结果表明, 7 种三萜可以明显抑制 TPA 诱发的炎性肿胀, 其作用与消炎痛一致, 而且其消炎作用同 A~D 一样呈剂量依赖关系, ID₅₀ 为 0.5~4.0 μ mol/耳。从结构上看, 3-羟基取代的羽扇豆烷型三萜类化合物消炎作用优于 3-氧基取代的。小鼠皮肤瘤是由 DM-BA 局部给药激发, 1 周后开始给 TPA 促使生长。每周给 TPA 2 次, 给 TPA 前 30min 给 A~D, 观察其对肿瘤生长的抑制作用。结果表明, A~D 可明显推迟出瘤时间, 减少出瘤数量, 降低出瘤鼠的比率, 减少小鼠平均肿瘤数, 20 周时平均肿瘤数分别减少(%) 96, 91, 96 和 97。A~D 的 28 位取代基不同, 但并不影响其对瘤的抑制生长作用, 表明抑癌机理可能是由于抑制了 TPA 引起的鸟氨酸脱羧酶(ODC) 在皮肤上的聚集而产生的。

(王玉萍摘译 冯 璞校)

[Phytomedicine 1995, 4:309]

红花胺对狗单个心肌细胞收缩和钙流的影响

红花胺(tinctormine, TIN)是从菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的花瓣中提取出的单体化合物, 是一种有效的钙离子拮抗剂。本文旨在阐明 TIN 对单个心肌细胞收缩反应和钙流(Ca²⁺ currents, Ica)抑制作用的机理。

实验用单个心肌细胞取自 23 只体重 8~12kg 的成年杂种狗(雌雄均用)的心脏, 再经胶原酶(collagenase)分解而得。收缩反应用慢速图象摄像仪(video-edge detector)测量。Ica 量的记录使用膜片箱全细胞技术(whole-cell voltage clamp technique)。

在对 158 个心肌细胞进行研究后的结果表明, 由电刺激引起的单个心肌细胞的收缩反应, 被浓度为 10⁻⁷mol/L 的 TIN 所抑制, 且抑制率达到 50%;

当 TIN 的浓度为 10⁻⁶mol/L 时, 收缩反应则被完全抑制, 但此抑制作用是可恢复的。在研究 TIN 对 Ica 作用的实验中, 作者发现对 Ica 的抑制作用与 TIN 的浓度呈正相关, 只是 TIN 浓度需高达 10⁻⁵mol/L, 其对 Ica 的抑制率才为 42%。鉴于 TIN 抑制 Ica 所需浓度高于抑制收缩反应所需浓度, 认为 TIN 不仅阻止 Ica, 同时也阻碍心肌细胞内存 Ca²⁺ 自肌浆网上的释放。因此认为 TIN 具有负性肌力作用, 并且推测其机制主要是通过阻碍 Ca²⁺ 肌浆网上的释放或(和)阻止 Na²⁺-Ca²⁺ 交换过程, 并且至少部分地抑制膜上 Ica。TIN 对收缩反应的抑制机理还有必要作进一步的研究。

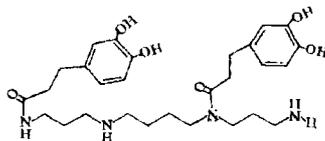
(刘 俭摘译 郭宝林校)

[Phytomedicine 1995, 4:277]

枸杞中的一种新的精胺类生物碱 kukoamine B

在东方的一些国家, 枸杞的干燥根皮可作滋补药用。动物实验中发现其有降压、降血糖、退热和抑制紧张性溃疡等活性。曾从中分出 kukoamine A、甜茶碱、亚麻仁油酸等多种化学成分。最近日本学者报道分出了一种新的精胺类生物碱 kukoamine B。

取干燥的枸杞根皮碎片(10kg), 依次以正己烷、甲醇、甲醇: 水和水提取, 分别得到提取物 11g、200g、445g 和 134g。取 50% 甲醇提取物 191g 溶于水, 使其通过 Diaion HP-20(2.4kg) 柱, 以水为溶剂洗脱, 获以下几部分分离物, I 39.3g, II 76.4g, III 1.6g。然后继续用含水甲醇洗脱得分离物 IV 65.5g。分离物 III 经 Sephadex LH-20 再次柱层析分离, 得到一种新的生物碱 kukoamine B。该生物碱为淡黄色粉末, 溶于水, 可溶于甲醇, 与三氯化铁呈阳性反应, 经光谱分析确定其结构如图。



kukoamine B

(王 宁摘译)

[Phytochemistry 1995, 38(6):1529]