

肝毒吡咯里西啉生物碱与中草药[△]

中国药科大学(南京 210038) 赵显国 王峥涛* 张 勉 徐珞珊 徐国钧
香港中文大学医学院 林 鸽 崔燕岩 L. A. Damani

摘 要 结合研究工作,就含肝毒吡咯里西啉生物碱中草药的安全性、质量控制、合理开发利用及从中草药中寻找拮抗、治疗吡咯里西啉生物碱肝脏毒的活性成分等方面提出了一些思路。

关键词 肝毒吡咯里西啉生物碱 中草药 安全性 质量控制 开发与利用

肝毒吡咯里西啉生物碱(hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, HPAs)是目前已知的最重要的植物性肝毒成分,其结构由两个基本部分组成:necine 与 necic acid。HPAs 的一个共同的结构特征是 1,2 位具双键,其最明显的毒性是肝脏毒,可引起肝细胞出血性坏死,肝巨细胞症(Hepatic meglocytosis)及静脉闭塞症(Veno-occlusive disease)等。此外,有的 HPAs 还对肺、心、肾、胰、脑等具毒性,有的还具明显的致癌、致突变及致畸胎作用。这类生物碱本身没有毒性,毒性来自其在体内(主要是肝脏)的代谢产物——代谢吡咯(metabolic pyrroles),后者具很强的亲电性,能迅速地同有关的酶、蛋白、DNA 及 RNA 结合,引起各种毒性^[1]。

据文献报道,世界上约有 3% 的有花植物,即 6 000 余种植物含有吡咯里西啉生物碱(PAs),但主要分布于紫草科(所有属),菊科(千里光族及泽兰族)及豆科的猪屎豆属^[2]。目前已从近 200 种植物中分离得到约 300 个 PAs,从结构上看,有相当一部分(约 120 余个)属于 HPAs^[1,3,4]。

HPAs 危害极大。据流行病学调查研究,

在南非、阿富汗、伊朗、牙买加、印度及前苏联等国家,大量肝病的发生与食用含 HPAs 的谷物、饮用含 HPAs 的饮料(牛奶、茶叶等)及服用含 HPAs 的草药有关^[1,5]。因服用含 HPAs 的草药而引起中毒死亡的现象时有报道^[6],从而引起国际医药学界的关注,含 HPAs 草药的毒性也成为国外毒理学研究的热点之一。同时,为了保证临床用药安全可靠,WHO 专门制订了关于 HPAs 的健康及安全指南^[3],一些西方发达国家卫生部门也制定了严格的质量标准。如德国卫生部规定,内服含 HPAs 的植物药制剂,每天摄取量不得超过 1 μg ,外用时,每天摄取量不得超过 100 μg ^[7]。

我们在承担国家“八五”攻关课题“常用中药材品种整理及质量研究”——紫菀类专题时,从一种川紫菀——鹿蹄橐吾 *Ligularia hodgsonii* Hook. 当中,分离得到了大量的 HPAs^[8],从而引起了对一些问题的思考与探索(西南地区广泛以川紫菀代替紫菀使用,如鹿蹄橐吾已收入四川、贵州及云南等省药材标准)。

1 含 HPAs 中草药及其安全性与质量控制

* Address: Wang Zhengtao, China Pharmaceutical University, Nanjing

王峥涛 男,1982 年毕业于辽宁中医学院中药系,1984 年于沈阳药科大学获硕士学位,1989 年于中国药科大学获博士学位(师从徐国钧院士)。现任中国药科大学生药学研究室主任、教授、博士生导师。学术兼职:中国药典委员会委员,中国药典(英文版)副主编,中国药学会中药天然药物专业委员会委员,南京市药学会理事,中药专业委员会副主任委员,“九五”国家重点科技攻关项目“中药材质量标准规范化研究”华东协作组组长,中国新医药博士联谊会理事。专业研究方向:中药鉴定、质量评价、资源开发与活性研究。主要科研成果:获国家科技进步一等奖 1 项,三等奖 1 项,国家重大科技成果 1 项,局级科技进步一等奖 2 项,出版专著 7 部,发表论文 40 篇。

[△] 国家“八五”重点科技攻关项目、国家自然科学基金及香港政府研究资助局资助项目

据初步统计,含 HPAs 的中草药共 38 种,其中临床常用或较常用的有 12 种^[8]。有些种类所含 HPAs 不仅毒性大,且含量高,如:农吉利为豆科野百合 *Crotalaria sessiliflora* L. 的全草,主治恶性肿瘤(如皮肤癌、宫颈癌、直肠癌等),所含 HPAs 主要为 monocrotaline,含量达 0.2%^[9];猪屎豆为豆科植物猪屎豆 *C. mucronata* Desv. 的全草及种子,具补肝肾、明目、固精、散结、清湿热之功效,主治遗尿、遗精、肝肾不足、乳腺炎等^[8],所含 HPAs 有 crotastratine, usaramine, integreimine 及 nilgririne 等^[1]。现代毒理研究表明,这些 HPAs 均具明显肝脏毒, monocrotaline 还可引起肺动脉高血压^[1],临床上也有服用这些中药引起肝脏毒的报道^[10]。千里光为菊科千里光 *Senecio scandens* Bunch.-Ham 的全草,具清热解毒、凉血明目的功效。主治上呼吸道感染、急性肠炎、急性阑尾炎及结膜炎等^[8],所含 HPAs 有 seneci-onine、seneciphylline 等,它们均具明显肝脏毒及致癌作用^[1]。款冬为菊科植物款冬 *Tussilago farfara* L. 的花蕾,所含 HPAs 有 senkirkine 等,现代毒理学研究发现其具明显的致癌作用^[11],且款冬本身也具致癌作用^[12]。佩兰为菊科植物佩兰 *Eupatorium fortunei* Turcz. 的地上部分,具清热化湿、和胃止呕之功能,主治发热、头痛、胸闷,所含 HPAs 有 rederine、supinine、7-O-acetylrederine 等^[1],总碱含量仅为 0.0095%^[13],但毒理学研究发现,所含总碱也具明显肝脏毒^[14]。我们最近研究发现,民间使用的一些山紫菀类药材,如大黄橐吾 *L. duiiformis* (C. Winkl.) Hand.-Mazz.、宽舌橐吾 *L. platyglossa* (Franch.) Hand.-Mazz.、齿叶橐吾 *L. dentata* (A. Gry) Hara 等,其根及根茎 HPAs 含量很高,毒性很大^[8]。

此外,菊科、豆科、紫草科等 HPAs 集中分布的植物类群,尚有很多种类,其化学成分尚未研究报道,因而究竟多少药用、食用植物中含有 HPAs 难于统计,其使用的安全性值

得引起我们高度重视。

2 从中草药中寻找拮抗及治疗 HPAs 肝脏毒的活性成分

HPAs 引起各种肝损伤,目前还未找到一个有效的预防及治疗药物。尤其是这类生物碱,除具肝脏毒以外,有的还具有细胞毒及抗癌等其他药理活性,但均因其肝脏毒而限制了其在临床上的广泛使用,如在美国进入二期临床、对急性淋巴细胞白血病具较好疗效的抗癌药物——indicine N-oxide^[15]。合成高效低毒的类似物,国内外进行了大量工作,但收效甚微。为此,美国国立肿瘤研究所(NCI)提出联合用药,走化学预防之路,但目前进展不大^[16]。另一方面,中医药是世界传统医药学中的瑰宝,我们的祖先在同疾病作斗争中,积累了丰富的用药经验。对含大量 HPAs 而临床长期使用又无毒性或毒性较低的中草药进行深入研究,不仅有助于阐明中医用药的科学性与合理性,而更为重要的是,结合中医临床用药的理论与实践,可以从中草药中寻找拮抗与治疗 HPAs 肝毒的有效成分,开发研制新的有效药物。为此,我们提出如下思路:

2.1 从含 HPAs 的中草药中寻找内源性拮抗物质:一些 HPAs 含量高的中草药,如川紫菀,在临床上广泛使用,却未见中毒报道,说明这些中药本身可能含有拮抗其肝脏毒的活性成分。因此,根据中医相生相克的朴素哲学思想,可探索从这些药本身中寻找解毒成分。我们最近研究发现,鹿蹄橐吾所含总生物碱及主要 HPA—clivorine 均对大鼠具明显肝脏毒性,而给予含 clivorine 相应剂量的鹿蹄橐吾水煎液,毒性明显降低,说明其水煎液中可能含有拮抗 clivorine 肝脏毒性的活性成分^[8]。

2.2 从复方配伍药物中寻找解毒成分:中医用药的最大特色之一就是复方用药,用一种药物降低或克制另一种药物的毒副作用。如中医临床认为,紫菀偏重于祛痰,款冬偏重于止咳,两味药多合用,同时常同甘草配伍应用

(加味紫菀散)。因紫菀与款冬两味药均含 HPAs, 而甘草为中医公认的解毒(和中缓急)剂, 内含 β -甘草次酸能降低 clivorine 的急性肝脏毒^[8]。

2.3 从中草药中寻找保肝活性成分: HPAs 的肝毒机理与一般的肝毒物质不同, 降低其毒性的关键是: 调控其代谢路线, 加速其有毒代谢物的清除。最近研究发现, 代谢吡咯可同谷胱甘肽结合而被清除, 从而降低其毒性^[17,18]。国内外学者在中草药中发现许多具保肝活性的有效成分, 有的已开发用于临床, 如从中药五味子中分离得到的五味子素能提高肝脏依赖细胞色素 P-450 的有关酶的活性, 改变一些化学致癌物在肝脏内代谢途径, 使其朝着致癌性弱的方向转化。由五味子丙素发展而来的联苯双酯, 可诱导肝细胞浆液中谷胱甘肽-S-转移酶的活性^[19]。其是否可因此加速对 HPAs 代谢产物的清除, 有待研究。此外, 从胡黄连 *Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth. 根茎中制备的以 picroside I 及 kutkoside 为主成分(1:1.5)的标准提取物——Picroliv, 对多种肝毒剂所致肝损伤均具保护作用^[20], 同时还发现其对 monocrotaline 所致肝损伤也有修复作用^[21]。因此, 从中毒的机理出发, 选用已有的保肝活性成分, 对其进行药理研究, 也是一条途径。

3 含 HPAs 中草药的合理开发与利用

由于 HPAs 危害很大, 一些发达国家严格禁止使用含 HPAs 的草药, 如澳大利亚严格禁止使用含 HPAs 的款冬、千里光等。但含 HPAs 的中草药资源很丰富, 中医临床又长期使用, 也有确切的疗效, 现代科学研究表明, 有的还含许多其他生物活性成分。我们在对橐吾属药用植物进行细胞毒及杀虫活性筛选时, 也发现一些种类具很好的活性^[8]。因此, 应该“扬长避毒”, 对其进行合理的开发利用。鉴此, 我们认为有必要开展以下研究工作:

3.1 对我国 HPAs 集中分布的植物类群进行深入的调查, 包括资源、分布、药用历史、使

用地区及产销情况、中医临床主要疗效及用药经验等。

3.2 应用现代分析手段对 HPAs 集中分布的类群, 尤其是目前使用地区广、临床用量大的中草药进行检测分析, 掌握含 HPAs 药用植物的种类、HPAs 含量。

3.3 对有代表性的中草药中的 HPAs 进行系统分离鉴定及药理学、毒理学研究, 对含 HPAs 的中草药的安全性作出全面评价。

3.4 建立快速、灵敏、可靠的现代分析检测手段, 并结合药理、毒理研究, 制订出含 HPAs 中草药的科学的质量标准。对 HPAs 含量高、毒性大的中草药, 要严格禁止使用或合理使用。

3.5 根据祖国医学理论并结合现代药理学研究, 在阐明 HPAs 毒性、中毒机理的基础上, 在中草药中寻找对抗 HPAs 毒性的成分, 开发新型保肝药物。

参考文献

- 1 Mattocks A R. Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids. London: Academic Press, 1986
- 2 Culvenor C C J. Alkaloids and human disease. in "Toxicology in the Tropics" (eds. Smith R L, et al.) London: Taylor and Francis, 1980
- 3 Robins D J. Nat Prod Rep, 1986, 3: 297; 1987, 4: 577; 1989, 6: 221, 577; 1990, 7: 377; 1991, 8: 213; 1992, 9: 313; 1993, 10: 487; 1994, 11: 613; 1995, 12: 413
- 4 Liddell J R. Nat Prod Rep, 1996, 13: 187
- 5 Smith LW, et al. J Nat Prod, 1981, 44: 129
- 6 Stillman A E, et al. Ariz Med, 1977, 34: 545
- 7 Sanzeiger B, et al. Dtsch Apoth Ztg, 1992, 132: 1406
- 8 赵显国. 含肝毒吡咯里啉生物碱的山紫菀类药材系统研究: [博士学位论文]. 南京: 中国药科大学, 1997
- 9 南京药学院《中草药学》编写组. 中草药学. 中册. 南京: 江苏人民出版社, 1976. 461, 1178, 1197
- 10 Hao J G, et al. Chin Intern Med, 1980, 19: 187
- 11 Horono I, et al. J Natl Cancer Inst, 1979, 63: 649
- 12 Hirono I, et al. Gann, 1976, 67: 125
- 13 Zhao X L, et al. Am J Chin Med, 1989, X VI: 71
- 14 Chao M Y, et al. Am J Chin Med, 1989, X VII: 165
- 15 Miser J S, et al. Invest New Drugs, 1991, 9: 339
- 16 King A, et al. Cancer Treat Rep, 1987, 71(5): 517
- 17 Yan C C, et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1994, 127: 58
- 18 Yan C C, et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1995, 130: 132

类胡萝卜素与癌症的化学预防

青岛大学天然色素研究所(266071) 高 蓝* 李浩明

摘 要 综述了类胡萝卜素对癌症化学预防作用的研究进展。流行病学和药理实验都肯定 α -、 β -胡萝卜素,番茄红素,叶黄素等类胡萝卜素具有抗癌作用。其中, β -胡萝卜素对一些癌症和癌前病变如口腔粘膜白斑病、鼻咽癌等有比较好的治疗效果。类胡萝卜素对肿瘤的疗效尚需在临床研究中得到证实。

关键词 类胡萝卜素 癌症 药理实验 临床效果

类胡萝卜素是一类油溶的化合物,很多植物和动物的黄色和红色是由它们产生的,多种类胡萝卜素已从深桔黄色、黄色和黑绿叶果蔬中分离出。有多项证据表明许多类胡萝卜素具有抗癌活力,它们的应用可能使因癌症致死的危险性降低20%~30%。

1 类胡萝卜素的摄入与吸收

类胡萝卜素广泛存在于蔬菜、水果、植物和海洋生物中。从日常饮食摄入类胡萝卜素时,血清类胡萝卜素水平为1~3 $\mu\text{g/mL}$,其中15%~30%为 β -胡萝卜素(all-trans- β -carotene),其余为 α -胡萝卜素、番茄红素(lycopene)、叶黄素(lutein)、 β -隐黄质(β -cryptoxanthin)和玉米黄质(zeaxanthin)等类胡萝卜素。此外,虾青素(astaxanthin)、鸡油菌黄质(canthaxanthine)、 α -藏花酸(α -crocetin)等经常食用的对人体健康有益的类胡萝卜素也已被尝试用于药物研究。在人体中,脂肪组织是类胡萝卜素最大的贮存处,可贮存80%~85%的类胡萝卜素,肝中贮存8%~12%,肌肉中有2%~3%,血清中有1%。

血清 β -胡萝卜素水平在健康男性和女性中分别比癌症发生者高出14%和5.5%(但

其易受到饮食变化的影响)。流行病学研究把癌症的发生与饮食和血清 β -胡萝卜素的低含量联系起来,如当饮食中多摄入水果或蔬菜时,会降低口腔癌和鼻咽癌的发生,而往往那些病人的血清中, β -胡萝卜素的水平均很低;血清中 β -胡萝卜素的水平与子宫颈癌和癌前病变的发生有反向的关系。调查表明, β -胡萝卜素具有预防肺癌的作用^[1],对宫颈癌、卵巢癌、食管癌、喉癌、口腔癌和鼻咽癌也有预防作用,对乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌和胃癌的作用不明显,认为发生癌症的危险性与饮食中 β -胡萝卜素的缺乏或血清中低含量 β -胡萝卜素有关,而与Vit A无关。对其它类胡萝卜素的流行病学研究发现,番茄红素的血清水平和子宫颈病变、肺癌及胰腺癌的发生有反向的关系,叶黄素的血清水平和肺癌有反向关系, α -胡萝卜素的血清水平和宫颈癌有反向关系。

2 药理实验结果

在以仓鼠为动物效应模型的研究中,对经二乙基亚硝胺(DENA)诱导肺肿瘤的仓鼠皮下注射 β -胡萝卜素(0.028 mmol/kg 体重,每周2次),并在饮食中供给Vit A(4.8 mg 视黄醇/kg 饮食),可抑制肺肿瘤的发生;给

* Address: Gao Lan, Natural Pigments Research Institute, Qingdao University, Qingdao

高 蓝 1989年毕业于中国科技大学生物系分子生物学专业,获硕士学位。至今在青岛大学天然色素研究所从事天然产物的研究与开发工作,发表论文20余篇,获多项科研奖励。