

云芝多糖研究进展

第一军医大学南方医院药学部(广州 510515) 单友亮* 庄志铨
第二军医大学研究生一九九六队 李博华 孙晓红

摘要 主要介绍近年来对云芝多糖的化学成分、毒性实验和生物活性的研究进展。

关键词 云芝多糖 化学成分 毒性实验 生物活性

云芝多糖(coriolan)是从担子菌杂色云芝菌 *Polystictus versicolor* (L.)Fr. 中提出的多糖,也可以从人工培养的菌丝体中分离得到。药理实验表明云芝多糖有多种生物活性,笔者拟对近年来的研究作一概述。

1 化学成分

从长白山区的野生云芝子实体中提取分离出云芝多糖,经进一步分离纯化得到多糖 I 和 II,分子量分别为 110 000 和 10 000。I 中含葡萄糖、岩藻糖、甘露糖和半乳糖(其比例为 1 : 0.41 : 0.33 : 0.27); II 中除含上述 4 种糖外,还有鼠李糖(比例为 1 : 0.076 : 0.075 : 0.036 : 0.0075)。主糖链结构均属 β (1 \rightarrow 3)连接的葡聚糖。

2 毒性实验

2.1 急性毒性实验:云芝糖肽(PSP)系从国内培养云芝菌中提得的真菌制品。小鼠口服给药测不出 LD₅₀,其最大耐受量达 20 g/kg,尚未见小鼠死亡。说明其最小致死量 MLD > 20 g/kg,故 PSP 口服毒性极小。PSP 静注的 LD₅₀为 300.36 mg/kg^[1]。

2.2 慢性毒性实验:大鼠和猴分别灌服比临床剂量/kg 体重高 200 和 100 倍 PSP,每天 1 次,连续 6 个月,结果各剂量组生长发育、血常规及血液生化、心电图均无明显影响,组织病理学检查未现明显异常^[2]。

2.3 其它:小鼠腹腔注射云芝多糖,所作的 Ames 试验、微核试验、染色体畸变试验,结

果均为阴性。以真核和原核细胞分别检测,表明云芝多糖没有显示致突变作用^[3,4]。

3 生物活性

3.1 抗肿瘤活性:老山云芝多糖对 ICR 纯种小鼠移植 S₁₈₀有明显抑制作用,10 ng/kg 腹腔给药抑制率达 60%~70%以上,并提高脾淋巴细胞对³H-TdK 的摄取量^[5]。恶性肿瘤患者服用云芝多糖后,T₃、T₄淋巴细胞亚群及细胞计数均显著提高($P < 0.05$),B 淋巴细胞无显著变化($P > 0.05$)^[6]。云芝胞内多糖(IPPV)对 C₅₇BL/6J 小鼠体内黑色素瘤 B₁₆有肯定的抑瘤作用,与环磷酰胺并用时,对黑色素瘤 B₁₆人工肺转移也有突出的抑制作用^[7]。云芝多糖对小鼠白血病 L₁₂₁₀、P₃₈₃和腺癌-755 等瘤株的抑制效果极为明显,对 Sc-42、中原福岗肉瘤及肺癌-7423 以及对多种实验动物实体型肿瘤均有较明显的抑制作用。小鼠口服 IPPV,对其移植性肿瘤 S₁₈₀、H₂₂的抑瘤率为 30%~47%^[8]。

3.2 抗溃疡作用:用 PSP 给大鼠灌胃,对大鼠应激型、幽门结扎型、醋酸型、消炎痛型等实验胃溃疡均有明显抑制作用,并能显著降低幽门结扎型溃疡的胃酸总酸度,但对胃液分泌量、胃蛋白酶活性、游离酸度、胃液中 PGE₂ 的含量均无明显影响^[9]。

3.3 保肝作用:给大鼠腹腔注射云芝 IPPV,可显著降低 CCl₄ 中毒导致的高血清谷丙转氨酶(GPT)值,减轻肝细胞中毒性损

* Address: Shan Youliang, South Hospital of First Military Medical University, Guangzhou

单友亮 男,1996年毕业于上海第二军医大学药学院,获学士学位。现任第一军医大学附属南方医院药学部药师,助教。曾师从第二军医大学药学院天然药化教研室梁华清教授,并完成番荔枝科植物景洪哥纳香主要化学成分的初步研究。目前从事一新型造影剂(西药二类)的质量标准系列研究及天然产物活性成分研究工作。

害。对健康大鼠的 SGPT 无明显影响^[8]。小鼠腹腔注射云芝 IPPV, 印度墨汁清除率 K 值在健康动物有明显提高。在 D-氨基半乳糖形成的肝损害大鼠 K 值也有明显提高, 实验组的 SGPT 较对照组有明显减轻, 存活率有明显提高, 结果证明 IPPV 可增强 RES 功能, 使 D-氨基半乳糖致肝损害减轻且存活率提高。其作用机理或与内毒素血症的明显改善有关^[10]。

3.4 抗病毒作用: 小鼠口服或腹腔注射 IPPV, 可显著保护流感病毒静脉感染所致死亡和肝脏病理损伤。腹腔注射 IPPV 50 mg/kg 1 次, 可促进小鼠肝 Kupfer 细胞吞噬功能, 防止静脉注射流感和疱疹病毒引起的 Kupfer 细胞吞噬功能抑制。IPPV 和自云芝深层培养液提出的胞外多糖(EPPV)给小鼠腹腔注射, 可诱生血清干扰素, EPPV 诱生干扰素滴度高于 IPPV^[11]。云芝肝泰主要成分是由长白山区的野生云芝子实体中提取的葡聚糖, 对乙肝病毒患者各项乙肝血清标志阳性的转阴率较对照组高, 尤以 HBsAg 及 HBeAg 转阴率最高, 分别为 45.7% 及 66.7%^[12]。

3.5 降血脂作用: 将小鼠腹腔巨噬细胞与含有老山云芝多糖 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的细胞培养液置 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 48 h 后, 与对照组比较细胞乙酰低密度脂蛋白(acLDL)受体的活性发现, 老山云芝多糖 P 可使巨噬细胞表面结合标记(¹²⁵I)acLDL 增加。此外, 对 acLDL 的内移和降解也增加。实验结果提示, 老山云芝多糖可通过刺激清道夫受体途径在整体发挥降脂、抗动脉粥样硬化的作用^[13]。

3.6 对免疫功能的影响: 用⁶⁰Co 全身一次照射法造成免疫功能低下的小鼠模型, 腹腔注射云芝多糖, 表明能明显增加小鼠血清溶菌酶含量和脾指数, 对射线所致免疫功能低下小鼠有一定治疗作用^[14]。腹腔注射 25~50 mg/kg · d 的 IPPV, 连续 3~4 d, 能明显增强小鼠和大鼠 RES 的吞噬活性, 可使吞噬指数 K 提高 2~8 倍, 此作用可维持 4 d。还可明显增

强小鼠对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、宋内氏痢疾杆菌及绿脓杆菌感染的非特异抵抗力^[15]。25~50 mg/kg · d 的 IPPV 腹腔注射对 2,4-二硝苯及绵羊红细胞所致小鼠迟发性超敏反应无明显影响, 但可促进绵羊红细胞所致小鼠血清溶血素抗体形成。当合并用药时, IPPV 对环磷酰胺等多种免疫抑制剂所致小鼠特异性细胞免疫、体液免疫功能及网状内皮系统吞噬功能抑制有不同程度的拮抗作用, 能使被抑制的免疫功能有所改善, 恢复正常或高于正常^[16]。环磷酰胺腹腔注射 10 mg/kg 造成小鼠免疫功能低下, 云芝多糖灌胃和腹腔注射对环磷酰胺所致小鼠白细胞减少均有明显回升作用, 并能激活网状内皮系统的功能, 增加吞噬指数和吞噬系数^[17]。ICK 及 C₅₇ 及 BL/6 小鼠用云芝多糖 250 或 500 mg/kg 灌胃可提高小鼠脾细胞产生白细胞介素乙、淋巴毒素和 γ -干扰素的水平, 云芝多糖 500 mg/kg 可增强小鼠腹腔巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子和白介素 1 的能力^[18]。

3.7 对学习记忆功能的影响: 用一次性训练避暗法、穿梭法和 Y 型迷宫法观察云芝多糖对学习记忆功能的影响。实验表明, 云芝多糖能改善小鼠和大鼠的学习记忆功能, 对东莨菪碱所致大鼠学习记忆障碍有明显改善。这可能与其所含的营养成分充分地提供了大脑活动所需能量及合成神经递质有关^[19]。

3.8 对繁殖力和寿命影响: 用黑腹果蝇的标准野生型品 Oregonk 研究云芝多糖对果蝇性活力、繁殖力和寿命的影响。结果表明, 云芝多糖可明显增加果蝇的吃食次数、交配次数和第一子代的仔蝇数, 还可延长果蝇的平均寿命和半数死亡时间。但实验同时提示: 云芝多糖对雄蝇延寿作用不明显, 并不是只由交配引起的^[20]。

3.9 抗伤害、抗炎作用: 云芝多糖对多种因素所致伤害有明显保护作用。小鼠腹腔注射云芝多糖能抑制巴豆油和内毒素等物质的致炎作用。对烟雾所致小鼠弥漫性肺气肿和肺部慢性炎症也有抑制作用。云芝多糖还可延

长氯化铵所致心律失常小鼠和肾上腺素诱发急性水肿小鼠的存活时间^[21]。发酵云芝多糖对组胺引起豚鼠皮肤血管通透性亢进和小鼠浮肿有明显的抑制效应,对肾上腺素引起小鼠水肿有保护作用^[22]。

3.10 镇痛镇静作用:小鼠腹腔注射 5%PSP 上清液 12.5 mg/10 g,对照组给同体积生理盐水,用醋酸扭体法观察其镇痛作用。PSP 组 10 min 内扭体数为 2.6 ± 6.3 ,对照组为 25.0 ± 10.1 ($P < 0.01$),说明 PSP 有显著镇痛作用^[1]。给小鼠腹腔注射 PSP,观察其自活动明显减少,表现出镇静作用^[1]。对 PSP 抑制小鼠自活动活动和轮转活动初步研究也表明其具有较明显镇痛镇静作用^[23]。

3.11 其它作用:小鼠腹腔注射云芝多糖对致突变剂环磷酰胺引起染色体损伤有对抗作用,对香烟烟雾染毒致突变也有对抗作用^[24]。小鼠腹腔注射 PSP 可显著提高小鼠耐缺氧能力,给药组与对照组存活时间均值分别为 $1\ 972 \pm 196$ s 和 $1\ 495 \pm 174$ s ($P < 0.001$)^[1]。

综上所述,云芝多糖具有广泛的药理活性。现已获中药二类新药证书并正式投产。随着临床应用日益增多,研究方法不断改进,可

望取得更大进展。

参考文献

- 1 胡月娟,等. 中成药,1988,11:29
- 2 张利明,等. 中国医药工业杂志,1989,20(6):252
- 3 蔡本联,等. 中成药,1991,13(7):45
- 4 王 望,等. 中国药理学与毒理学,1990,4(1):70
- 5 阎玉森,等. 解放军医学杂志,1985,10(3):183
- 6 任宝柱,等. 中国肿瘤临床,1993,20(5):348
- 7 胡其乐,等. 中国抗生素杂志,1988,13(6):425
- 8 方静芬,等. 抗生素,1982,7(3):178
- 9 胡月娟,等. 中成药,1990,12(11):23
- 10 钮 振,等. 抗生素,1986,11(5):386
- 11 陈鸿珊,等. 抗生素,1986,11(5):390
- 12 赵景颜,等. 辽宁中医杂志,1992,19(2):26
- 13 宋 武,等. 中国药理学通报,1985,4:216
- 14 蔡仙德,等. 中草药,1986,17(5):44
- 15 邓文龙,等. 抗生素,1983,8(6):403
- 16 邓文龙,等. 抗生素,1985,10(1):47
- 17 谭建权,等. 中成药,1992,14(9):25
- 18 王汉涛,等. 中国药理学杂志,1993,28:722
- 19 竺 青,等. 中成药,1990,12(11):29
- 20 李怀义,等. 中国药理学报,1993,14(增刊):44
- 21 巫冠中,等. 中国药科大学学报,1991,22(5):301
- 22 谢谨灼,等. 广州医药,1988,19(5):36
- 23 高菊芳,等. 中草药,1996,27(10):607
- 24 杭秉茜,等. 南京药学院学报,1986,17(4):305

(1997-04-02 收稿)

东亚钳蝎毒素的研究及应用

沈阳药科大学(110015) 付爱玲* 牟孝硕 张宝凤**

东亚钳蝎 *Buthus martensii* Karsch, (简称 BmK) 即问荆蝎,广泛分布于我国和东亚地区。用电刺激法将其含毒腺的尾末节剪下研磨萃取即可采得蝎毒。蝎毒包括一系列短链多肽(少于 40 个氨基酸残基)和长链多肽(60~70 个氨基酸残基)。其中长链毒素按作用对象可分为三类:抗哺乳动物神经毒素、抗昆虫神经毒素和抗甲壳纲类动物神经毒素。

国内对 BmK 毒素的研究始于 80 年代初,目前

已取得一些进展。不同 BmK 毒素的功能有着显著差异,因而是研究结构与功能的理想药物;并且抗昆虫毒素有望成为新型生物杀虫剂。另外,蝎还是一种名贵中药,对一系列神经疾患,如神经麻痹、半身不遂、癫痫、中风等症有重要的医疗价值。因此,蝎毒不仅有重要的研究价值,还展现了广阔的应用前景。

1 BmK 毒素多肽的一级结构研究

1.1 传统方法:粗毒以水提取后,经 Sephadex G50

* 付爱玲 女,1993 年开封医专毕业,后在开封医专药物研究所工作。1996 年至今在沈阳药科大学生理教研室就读硕士学位,从事时间药理学研究。

** 指导教师