

鞣质的药理活性[△]

四川联合大学皮革工程国家专业实验室(成都 610065) 石碧* 狄莹 何有节 范浩军

摘要 在化学和生物学的基础上,综述了鞣质的药理活性,尤其对鞣质在抑菌、抗病毒、抗肿瘤和癌变、抗心脑血管疾病、护肝益肾等几个重要方面的研究进展进行了概括。

关键词 植物单宁 鞣质 药理活性

鞣质广泛存在于植物中。按照 Bate-Smith 的定义:鞣质为分子量 500~3 000 的能沉淀生物碱、蛋白质的水溶性多酚类化合物^[1]。一般中草药中都含有鞣质,富含鞣质的如五倍子、贯众、方儿茶、地榆、柯子、大黄、牡丹皮、仙鹤草和老鹳草等。目前国外对其药理学活性的研究已成为天然产物领域的热点之一。人们发现鞣质不仅是多种传统草药和药方中的活性成分,而且其药理活性具有独特性和多样性,是综合作用的结果。笔者拟重点阐述鞣质的药理活性。

1 鞣质药理活性的化学基础

可以认为鞣质的化学活性是其药理活性的基础,而它又取决于分子结构。从化学结构上鞣质可分为水解鞣质和缩合鞣质两大类。前者是葡萄糖或多元醇与鞣酸(或鞣酸衍生物)主要通过酯键形成的多酚,可分为鞣鞣质和鞣花鞣质;后者是羟基黄烷类单体的缩合物。目前也发现有同时含上述两类结构单元的鞣质,称为复杂鞣质。除了基本组成的不同以外,聚合度、分子构型的差异也造成鞣质结构的千变万化。

鞣质与蛋白质发生结合使之沉淀是其最重要的性质,称之为收敛性,结合强弱以“相对涩性”(RA)表示,结合方式主要是氢键和疏水键,属可逆结合。鞣质同生物碱(包括核

酸)和多糖等也可发生类似的复合反应(这是鞣质引起药液浑浊沉淀的原因)。由于鞣质分子较大,如儿茶素那样直接插入 DNA 或 RNA 碱基对之间不太可能,一般认为吸附在其表面。鞣质分子量在 500~3 000 的范围内其收敛性与分子量成正比关系。通常同分子量的水解类鞣质的收敛性大于缩合类,鞣花酸类又大于鞣酸类^[2]。鞣质分子中的众多酚羟基使其具有很强的还原性,对各种氧自由基、脂质自由基、含氮自由基都有强清除能力,比常用抗氧化剂 Vit C 和 Vit E 还强,也超过了小分子多酚如茶多酚和没食子酸^[3]。鞣质以其酚羟基与大多数金属离子发生络合反应,与重金属离子生成沉淀,发生络合的同时往往伴随着将高价金属离子还原成低价态(这也是鞣质引起药液浑浊的原因)。因此鞣质具有高度的化学活泼性,这些性质是鞣质作为活性化合物的化学基础。

2 鞣质药理活性的生物学基础

鞣质的药理活性是它们与生物体的蛋白质、多糖、核酸等相互作用的最终体现。大部分药理活性都可归因于收敛性^[4]。但目前已证明鞣质具有更广泛的活性,这些活性还与鞣质的抗氧化和与金属离子络合等其它性质相关。现代基础医学已经证明体内自由基的过剩是多种疾病的起因。鞣质能利用其抗氧

* Address: Shi Bi, Leather Engineering State Specialty Laboratory, Sichuan Union University, Chengdu

石碧 男,39岁,博士,四川联合大学皮革工程国家专业实验室教授,博士生导师。近年来作为课题组负责人承担了国家自然科学基金等8项关于植物单宁(鞣质)化学及应用研究课题,发表论文30余篇;获国家发明二等奖1项,四川省科技进步三等奖1项。

[△] 国家自然科学基金“植物多酚化学降解方法及其机理的研究”(29576252),国家教委博士点基金资助项目

化和清除自由基的能力抑制这些病的发生和发展。实际上,鞣质的药理活性往往是其性质的综合使用。例如在传统药方中,含鞣酸(水解类)为主的五倍子、儿茶鞣质为主的儿茶膏常因其收敛性作创伤、烧伤表面的止血剂,同时由于鞣质有一定的抑菌效果,可以保护伤部,防止伤口感染发炎等。

鞣质一般对多种酶的活性都起抑制作用,如对血管紧张素转化酶(ACE)、亮氨酸氨肽酶等都有明显抑制效果的报道。对于作用机理,目前尚有争议,可能有以下几种途径:1)、沉淀酶蛋白质使其变性。2)、与酶形成可溶性复合物降低其活性。3)、与金属酶的金属离子络合使其失活。4)、与底物蛋白质复合,剥夺底物。但也有相反的例子,对于羧肽酶A,鞣酸起抑制作用,而所有的缩合鞣质却增加其活性,也有实验已经证实鞣质对SOD有激活作用,这是鞣质对酶的构型改变所致^[2]。

3 鞣质的药理活性

3.1 抑菌:鞣质因其能凝固微生物体内的原生质,以及对多种酶的作用,对多种细菌、真菌、酵母菌都有明显的抑制能力,抑制机理针对种类不同的微生物有所不同,但不影响动物体细胞的生长,例如,对霍乱菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等常见致病菌都有某些鞣质能起到很强的抑制作用。茶鞣质可作胃炎和溃疡药物成分,抑制幽门螺旋菌的生长(MIC 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。睡莲根因其所含水解鞣质的杀菌能力,可治喉炎、白带、眼部感染。熊果的乙醇提取物在pH高至5.2时仍保持抑菌能力,其中主要为缩合鞣质起作用^[5~7]。抑菌作用可能从一个角度说明了鞣质“清热解毒、利尿通淋”的原因。

鞣质,尤其是丹皮、熊果、老鹤草中的水解类鞣质,茶叶、槟榔的缩合鞣质具有很强的抗龋功能,其中5-倍酰基葡萄糖的作用最强,浓度为0.1 mg/mL ~1.0 mg/mL 时即可产生抑制,1 mmol/L 时抑制率达94%,其作用主要通过抑制链球菌的生长及其在牙齿

表面的吸附,同时抑制糖苷转化酶的活性和糖苷的合成来减少龋齿形成。从各种鞣质的结构和抗龋性分析可得出:鞣质结构中的倍酰基是必需的,但与收敛性并不完全一致,表明鞣质与酶作用是选择性结合,并且在低浓度下促进酶活性而在高浓度下抑制^[8~10]。

3.2 抗病毒:鞣质抗病毒的性质与其抑菌性有一定相似之处。病毒结构简单(蛋白质外壳内含核酸),对鞣质尤其敏感,一般MIC 0.012 g/L ~1 g/L ^[11]。贯众治疗感冒,扁蓄治疗疱疹都与其鞣质抗病毒有关。目前鞣质的抗艾滋病(AIDS)研究令人关注。低分子量的水解鞣质,尤其二聚鞣花鞣质(如马桑因,仙鹤草素)可作口服剂用来抑制AIDS。仙鹤草素在浓度1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时起到最强的抑制AIDS病毒HIV生长的效果^[12]。

研究表明,鞣质抗AIDS与其抑制HIV反转录酶有相当的关系,同时还因为鞣质可阻止病毒在细胞上的吸附。例如在HIV感染淋巴细胞后加入柯子酸、石榴素和3,4-倍酰基奎尼酸等鞣质化合物均能抑制病变。众多的试验结果表明鞣花鞣质抗病毒活性最显著,而且二聚体比单体强得多;倍酰基化和聚合度提高都增加缩合鞣质的抑制能力。这说明鞣质的抗病毒活性与收敛性相关。

3.3 抗肿瘤和抗癌变:仙鹤草、猪牙皂、土茯苓、酸模根等草药具有抗肿瘤活性,长期饮用绿茶和食用水果蔬菜也可有效减少癌症和肿瘤的发病率。这些都与植物中所含的鞣质类有关。从虾子花中得到的几种大环水解鞣质具有很强的抗瘤活性^[13]。

在小鼠腹腔注射鞣质及相关化合物后再注射肉瘤-180细胞培养,发现水解鞣质,尤其是鞣花鞣质大大延长了小鼠的寿命。比较了63种鞣质的活性之后,发现缩合鞣质几乎不抗肿瘤,而二聚鞣花鞣质,如月见草素、仙鹤草因、马桑因,玫瑰素最具活性。通过分析鞣质的结构与活性的关系,表明一定的分子量大小、倍酰基(特别是鞣花酰基HHDP)含量,以及酚羟基的立体构象都是活性必需因

素^[14]。鞣质的抗肿瘤作用可能是通过提高受体动物对肿瘤细胞的免疫力来实现的。相似的结果被其它类型的肿瘤,如硬性肿瘤的实验所验证。柯子酸、老鹳草素、地榆素对恶性黑色素瘤细胞显示最明显的选择性毒性($ID_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$)。口服月见草素 B 也可抑制艾氏腹水瘤^[15]。

除了对肿瘤发展的抑制外,鞣质的保护作用更在于对癌症、肿瘤生成的突变阶段的抑制。紫外光和多种化学品对细胞的诱变与致癌、基因毒性和老化有关。鞣质对多种诱变剂都有抑制作用,这种活性具有多重性。例如对于直接诱变剂 TRP-P-1、MNNG、B[a]P 等,鞣质的抑制可认为直接与之结合。老鹳草素(含鞣花酸)、仙鹤草素、石榴宁、5-倍酰-葡萄糖苷等收敛性较强的鞣质(也是与碱基结合强的鞣质)显示了最强的抑制能力。对于前诱变剂 PAH 和 AFB₁,鞣质通过抑制前诱变剂激活必需的 P-450 细胞色素和代谢酶,清除自由基和抑制中间代谢产物的生成,阻止最终诱变剂在 DNA 上的结合,以及促进对生物大分子的损伤和修复等方式来起作用,在紫外光(254 nm)诱变的测定中,鞣酸、没食子酸、槲儿茶素有效,但氯原酸、咖啡酸、儿茶素无效,表明倍酰基是必要的。鞣酸对紫外光专效性可能在于它能促进对细胞损坏的修复、除了作外用膏对皮肤肿瘤有效外,食用鞣酸和茶鞣质对于化学诱变的表皮、肺、前胃肿瘤都有抑制作用。当然这与用量有很大的关系。实验证明,鞣酸在低浓度下($20 \mu\text{mol/L}$)反而会促进 BP 诱导的皮肤癌^[16~18]。

3.4 抗心脑血管疾病:血液流变性降低、血脂浓度增加、血小板功能异常是心脑血管疾病的发生和发展的重要因素。“活血化瘀”是含鞣质草药的一大疗效(例如大黄、水三七、泽兰、紫荆皮、罗布麻等),这就意味着鞣质可能改善血液流变性。此外,鞣质还可降低血脂浓度。以葡萄子鞣质喂养高胆固醇饮食鼠,发现明显降低血清脂蛋白和低密度脂蛋白(LDL C)的浓度。LDL C 是导致粥样硬化和

心血管疾病的重要因素。缩合鞣质降低 LDL C 的能力与其分子量成正比。鞣酸也可使血液参数发生类似的变化。其作用机理可能在于鞣质降低了小肠中胆固醇的吸收^[19]。茶鞣质在 $5 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 抑制蔗糖酶活性达 95.9%,口服茶鞣质能降低血糖和脂质浓度,并有抑制血小板聚集的作用^[20]。

心血管疾病中很大一部分也与自由基有密切关系。鞣质是一类作用很强的自由基清除剂和脂质过氧化抑制剂。其中,水解鞣质强于缩合鞣质,而后者又远强于小分子酚类(没食子酸和儿茶素等)。并且鞣质对多种自由基有广谱清除性。例如柯子鞣质在 $2.5 \mu\text{g/mL}$ 有明显的清除 O_2^- 的作用,在 $20 \mu\text{g/mg}$ 有效地清除 $\cdot\text{OH}$ ^[21~23]。

鞣质在抗心脑血管疾病方面的作用突出体现在其抗高血压的性质上。一些水解鞣质,如鞣酸、云实素、栗木鞣花素、柯子酸本身就有降低血压的作用,提纯物活性高于原草药煎剂。实验证明,这种降压活性与体液中的电解质 Ca 络合有关而不影响心率。柿子鞣质、茶鞣质、大黄鞣质(缩合类)虽然不能降压、但可减少脑出血、脑梗死的可能性。除了这几种途径外,缩合鞣质对 ACE 有比对其它酶更强的抑制作用,从而可以降血压。从槟榔中提取的一种鞣质对患高血压大鼠,不论口服还是静注均可降压,但不影响正常鼠血压^[24,25]。

目前已有使用纯化合物治疗高血压,如鞣质衍生物 6-O-倍酰基-D-葡萄糖云实素和 1,2,3,4,6-五-O-倍酰基 β -D-葡萄糖。含甘油(5份~10份)、向日葵油(5份~10份)、鞣酸(1份~5份)可以配成速效的降压药。

3.5 护肝益肾:桑椹、旱莲草、败酱草、锁阳、肉桂、杜仲有养肝益肾之用,其它多种含鞣质的草药也可作利尿药。

实验表明,鞣质确实影响了肝肾的功能。水解鞣质对肝脏有毒,缩合鞣质不仅对肝脏无毒,而且还有一定的保护作用。鞣质改善了血液状况,降低了血糖浓度,同时减少了肝脏线粒体中的自由基,从而对肝脂质过氧化起

到了较强的抑制作用。肾功能与肝脏有密切的联系。大黄鞣质明显降低血液中的尿素素,对肾炎有所改善⁽²⁶⁾。这种作用随鞣质分子量的增加而减少,活性成分中都含有鞣酰基,鞣质也可能是在肾病的发展过程中起作用的。例如,与肾小球肾炎和糖尿病相关的肾小球过滤功能损坏将导致慢性肾炎,组织学上可以看出 mesangial 细胞增生可能干扰肾小球的过滤功能。鞣质则可抑制细胞增生,作用与浓度成正比(25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更高时抑制最强)⁽²⁷⁾。总体可以认为,鞣质对肝肾的保护与其清除自由基的能力密切相关。

4 结论

鞣质活性的研究是一个非常复杂的课题。鞣质的化学活泼性、结构的多样和易变、生理反应的高度特殊性、病理因素和作用方式的多重性和综合性,都给研究带来很大的困难。鞣质可能与其它药学成分起到协同作用,但是也可能互相妨碍而降低草药的疗效,因此澄清鞣质的药理活性及其与化学结构之间的关系是非常必要的。

参考文献

- 1 孙达旺著. 植物鞣质化学. 北京:中国林业出版社, 1992:1
- 2 Haslam E. Plant Polyphenols-Vegetable Tannin Revisited. Cambridge University Press, 1989:167,173
- 3 Salah N, *et al.* Arch Biochem Biophys, 1995; 322(2):

- 4 Haslam E, *et al.* Planta Med, 1989; 55:1
- 5 Scalbert A. Phytochemistry, 1991; 30(12): 3876
- 6 Kyoko N, *et al.* Phytochemistry, 1990; 29(8): 2491
- 7 Aref G, *et al.* J Food Sci, 1986; 51(4): 1009
- 8 Nobubo K, *et al.* Chem Pharm Bull, 1986; 34(2): 720
- 9 Otche S, *et al.* Caries Res, 1991; 25: 438
- 10 Mascya L, *et al.* Chem Pharm Bull, 1991; 39(5): 1323
- 11 Hemingway R. Plant Polyphenols. P. E. Lakes Plenum Press, 1992: 705
- 12 Takuo O. Planta Med, 1989; 55: 117
- 13 Takashi Y, *et al.* Chem Pharm Bull, 1991; 39(5): 1157
- 14 Genichiro N, *et al.* J Nat Prod, 1992; 55(8): 1033
- 15 Ramanathan R, *et al.* Med Sci Res, 1992; 20: 711
- 16 Santosh K, *et al.* Cancer Res, 1993; 53: 5409
- 17 Tomoaki M, *et al.* Phytochemistry, 1994; 36(4): 1027
- 18 Hisako L, *et al.* Mutation Res, 1991; 259: 29
- 19 Yugaoani T, *et al.* Planta Med, 1993; 59: 28
- 20 姚新生主编. 天然药物化学. 北京:人民出版社, 1994: 275
- 21 Hong C, *et al.* J Pharm Pharmacol, 1995; 47: 138
- 22 傅乃武, 等. 中草药, 1992; 23(11): 585
- 23 Yutaka M, *et al.* J Pharma Exp Therap, 1995; 274(2): 602
- 24 Shiji U, *et al.* Chem Pharm Bull, 1990; 38(4): 1049
- 25 Katia T, *et al.* Food Chem, 1994; 49: 403
- 26 Takako Y, *et al.* Nephron, 1991; 58: 155
- 27 Takako Y, *et al.* Nephron, 1993; 65: 596

(1997-12-02 收稿)

1998-02-25 修回)

辛夷化学成分和药理作用研究进展

第一军医大学南方医院药学部(广州 510515) 杨西晓* 庄志轻

摘要 辛夷含有挥发油和木脂素类化合物等成分,具有抗过敏,改善微循环, Ca^{2+} 拮抗及 PAF 拮抗等药理作用。

关键词 辛夷 化学成分 药理作用

辛夷为木兰科植物辛夷或玉兰的花蕾,具有祛风、通窍的功效,是治头痛、鼻渊、鼻塞

不通、齿痛的常用中药⁽¹⁾。药典收载有 2 种,民间替代品达数十种。近年来国内外的研究

* Address: Yang Xixiao, South Hospital, First Military Medical University, Guangzhou
杨西晓 女, 1989 年毕业于贵阳中医学院, 获学士学位, 主管药师, 现在南方医院药学部从事医院药学工作。