

醉茄内酯类化合物的研究进展

天津药物研究院(300193) 张光华*
深圳海王药业有限公司 冯汉林

摘要 醉茄内酯类化合物主要分布于茄科的一些植物属中。近年来国外研究颇有新进展,已发现数十个新的化合物,集中研究了具有生物活性组分的构效关系,特别是发现南非醉茄是一种很强的和相对安全的射线敏感剂和抗肿瘤药的天然资源。我国植物资源丰富,应加大对这类化合物的研究和开发力度。

关键词 醉茄内酯类 药理活性 构效关系 资源开发

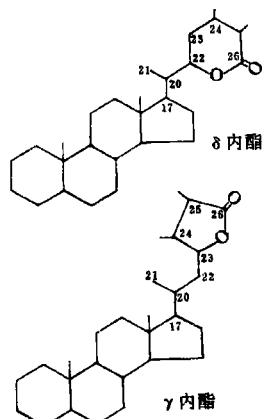
醉茄内酯(withanolide)类化合物是一类天然存在的麦角甾烷 26 羧酸内酯,为最早天然来源的甾体。早在 60 至 70 年代就已发现该类化合物具有较明显的生物活性,特别是在抗菌、抗炎、细胞毒、细胞免疫和抗肿瘤等方面^[1]。近年来国外对该领域的研究日趋活跃,主要集中于对植物化学和药理活性的更深入的了解,此类化合物的开拓研究已展现了新药开发的广阔前景。笔者拟对最新的动态加以汇总。

1 植物来源

醉茄内酯类化合物基本分布在茄科 *Solanaceae* 的一些植物属中,主要有醉茄(睡茄)属 *Withania* Panqg, 其次还有酸浆属 *Physalis* L.、曼陀罗属 *Datura* L.、枸杞属 *Lycium* L.、*Trechonaetes* Miers.、*Nicandra* Adans.、*Acnistus* Schott.、*Dunalia* Kunth. 和 *Jaborasa* Juss. 等。最近又从非洲茄科植物 *Discopodium* Hochst. 属的唯一品种 *D. ponninervium* Hoch 中分离出^[2]。醉茄属植物广泛分布于南非、南美洲、亚洲西部、大西洋东北部等地,特别是在印度阿育吠陀(Ashwagandha)医药中广泛运用,其中南非醉茄 *W. somnifera* (L.) Dun. 被称为印度人参^[3]。据民间报道,其鲜叶捣烂敷用可治烧伤、日光灼伤、肿胀;与大蒜共捣敷用可治虫

蝎、蛇咬伤;根粉末治妇女不育^[4]。巴基斯坦用其治疗各种溃疡、肿瘤、腺结核和痢,还被用作利尿剂和解热药^[5]。我国属茄科的植物较多,但对醉茄属植物至今尚未见报道。

2 醉茄内酯类新化合物的发现



醉茄内酯的麦角甾烷 26 羧酸和 22 位或 23 位羟基形成的内酯,文献上报道为 δ 或 γ 内酯,其基本结构如图 1。

60 至 70 年代,最早发现的是醉茄素 A (withaferin A, WA) 和醉茄内酯 D^[1]。据报道,至今已从植物中发现了约 130 个醉茄内

酯类化合物,表 1 中仅列出了近年来发现的最主要的一些新成分。

3 药理活性与构效关系

3.1 抗菌抗炎作用:曾报道 WA 和醉茄内酯 D 有显著的抗细菌、真菌和抗炎作用^[1]。巴基斯坦最近从凝固醉茄的全植物提取物中发现的 17 β -羟基醉茄内酯 K 对人体致病菌稻黑孢 *Nigrospora oxysae*、黑曲霉 *Aspergillus niger*、弯孢 *Curvularia lunata*、葡萄穗霉

* Address: Zhang Guanghua, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin

Stachybotrys atra 等和植物致病菌糙皮侧耳 *Pleurotus ostreatus* 均有活性 (MIC 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 对格兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 也有活性^[7]。从该植物的水提取物中分离出的 3 β -羟-2,3-二氢-醉茄内酯 F 对亚急性炎症有明显的作用, 活性大约为苯

基保泰松的 5 倍, 与氢化可的松的活性类似^[13]。印度探讨了南非醉茄的水提取物的抗炎介质, 认为其对角叉菜胶诱导的小鼠足跖肿胀的抗炎活性初期是通过阻断组胺 H₁、H₂ 受体和 5-HT 受体, 后期则是抑制前列腺素的合成^[14]。

表 1 醉茄内酯类新成分

植物来源	醉茄内酯类化合物	参考文献	植物来源	醉茄内酯类化合物	参考文献
南非醉茄			凝固醉茄		
<i>W. somnifera</i>	sominone	5	<i>W. coagulance</i>	14,15 β -epoxywith-	7
(L.)Dun	sominolide	5	Dan	anolide I	
	withanolide C	6		17 β -hydroxywith-	7
	withasomidienone	8		anolide K	
	somnifericin	11		coagulin	8
	2,3-dehydrosomnifericin	11	<i>Dunalia solanacea</i>	acnistin B	9
	withaoxylactone	11	Kunth.		
	withalactone	15	<i>Jaborosa magellanica</i>	(-)-jaborotetrol	10
	quresimine-A	15	(Griseb.)Dusen	(-)-jaborolone	10
	quresimine-B	15		(+)-jaborachlorotriol	10
紫花曼陀罗				(-)-jaborochlorodiol	10
<i>Datura tatula</i>	withatatuline E	12	<i>Discopodium pennin-</i>	16 α -oxygenated with-	2
L.			<i>errium</i> Hoch.	anolides	

3.2 细胞毒作用: 曾报道 WA 和醉茄内酯 D 在 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能抑制 S₁₈₀ 细胞的 RNA 的生成, 对黑色素瘤、艾氏腹水瘤、E0771 小鼠乳腺癌均有抑制活性, 作用与长春新碱、秋水仙碱和鬼臼毒素相似, 均为抑制细胞的中期分裂^[1]。英国近从 *Discopodium penninervium* 中分得的 jaborosalactone-L 仅对鼠类 RAW264.7 巨噬细胞系有细胞毒作用, 而从中分得的 3 个 16 α -氯化的醉茄内酯则对人 (COR-L23 和 ECV304) 和鼠 (L929 和 RAW264.7) 癌细胞系都有抑制作用 (IC₅₀ 为 1.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ~150 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。曾报道, 许多醉茄内酯类化合物中的 C₁₇- β 羟基和 C₅~C₆ 间的环氧是细胞毒性的有效结构, 而上述的 3 个醉茄内酯中, 1 个在 C₁₇ 位上没有羟基, C₁₆ 上有 1 个乙酰氧基, 其细胞毒性却最强; 其余 2 个除 C₁₇ 位有 α -羟基外, C₁₆ 尚有 α -羟基或 α -乙酰氧基, 它们的细胞毒性也相当强, 故认为 C₁₆ 位的 α -羟基或乙酰氧基才是细胞毒作用的重要结构部分^[16]。

3.3 抗肿瘤作用: 印度报道, 南非醉茄的乙

醇提取物 (AT) 能预防乌拉坦 (urathane) 诱发的小鼠肺腺癌^[17]。实验发现, 对植物地上部分的不同浓度甲醇提取部分 F₁、F₂ 和 F₄ 在 10 mg/kg 对肉芽瘤的抑制作用显著, 相当于 5 mg/kg 氢化可的松琥珀酸钠的抑制率, 该作用可能是由 WA 所引起的^[18]。AT 500 mg/kg 体重给患 50 mm³ S₁₈₀ 的小鼠 ip, 连续 10 d, 同时使用或不用 10 Gy γ 射线 (RT) 局部治疗或采用 43 $^{\circ}\text{C}$ 高热 (HT) 达 30 min 或均都在第 5 日用 AT, 根据肿瘤退化、生长推迟, 动物生存和肿瘤中的 GSH 含量估价疗效。发现 RT 使动物生存时间最长, 但 AT 可增强射线对肿瘤的退化和延缓生长的作用, AT+HT 对肿瘤有最好的治疗作用, 证实 AT 不仅有肿瘤抑制作用, 也作为射线敏感剂使热增强疗效^[19]。又发现 WA 以剂量依赖方式减少 V₇₉ 细胞的生存期, LD₅₀ 为 16 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 用 2.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的非毒性剂量在 γ 射线照射下处理 1 h 可明显杀灭肿瘤细胞^[20]。AT 和 WA 对 Swiss 小鼠移植的 10⁶ 艾氏腹水瘤细胞 ip 给药后, 腹部暴露于 7.5

Gy RT 中,AT 和 WA 与 RT 合并可明显增强对肿瘤的杀伤力^[21]。已表明南非醉茄是一种很强的和相对安全的射线敏感剂和抗肿瘤剂的天然资源^[22]。从印度市场和植物园中培养的醉茄中已分离出 30 余种醉茄内酯,均有抗小鼠骨髓白血病(MI)细胞分化诱导的活性,特别是 A、B 环具有 4 β -羟基 5 β ,6 β 环氧-2-烯-1-酮的结构显示了较强的细胞分化诱导活性^[23]。

3.4 免疫调节与抑制作用:前文所述的 3 个 16 α 氧化的醉茄内酯,在 5 μ mol/L 有较强的细胞免疫抑制作用(依据对脾细胞增殖反应的百分比),与失活的和用脂多糖(LPS)或伴刀豆球蛋白 A(Con A)刺激的脾细胞相比有明显差异($P < 0.05$)^[16]。研究了 AT 对环磷酸胺、咪唑硫嘌呤及氢化泼尼松诱发的小鼠骨髓抑制模型的免疫调节活性。实验表明,骨髓抑制剂与 AT 混合给药,骨髓活性有所恢复,抗体反应多数无明显变化,而溶血效应明显增加。单独使用 AT,从血红蛋白含量、红细胞数、血小板数的明显增加可见其骨髓活性明显,但对白细胞总数无明显影响。在恢复期,药物诱发骨髓抑制,即使停药后也不能恢复正常;而给以 AT,骨髓功能变得较为正常。表明 AT 可使凝集素抗体效价及补体固定抗体显著增加,不仅起到免疫调节作用,同时能改善、保护免疫系统并减少骨髓抑制剂有害的副作用^[24]。

3.5 其它作用:从南非醉茄中分离的 glycowithanolides(WS)是由等摩尔的 sitoindosides VII-X 与 WA 相结合,用 WS 预处理的 Swiss 小鼠在 10 mg/kg~150 mg/kg ip 可明显逆转由吗啡(5 mg/kg,sc)诱导的胃肠道运行抑制;WS(10 mg/kg)ip 10 d 可明显抑制由吗啡诱导的对止痛耐药性的加剧,表明它有较强的缓解吗啡的不良作用^[25]。研究了 WS 在动物型阿耳茨默病(AD)中的促智活性。用 WS(50 mg/kg)po 治疗 2 周后可明显逆转鹅膏蕈氨酸(IA)诱导的认知障碍,证实 WS 有促进学习和加强记忆的作用^[26]。

4 毒性

实验观察了 WS 对 Swiss 白化病小鼠急性(24 h)毒性和对 Wistar 大鼠亚急性(30 d)毒性。WS 1100 mg/kg 单一 ip 注射 24 h 未见任何小鼠死亡,LD₅₀=1260 mg/kg。用 100 mg/kg($\approx 1/12$ LD₅₀)给大鼠反复注射 30 d 也未见任何死亡或改变周围血液成分。实验结束时,观察雄性大鼠脾脏、胸腺和肾上腺重量明显减少。与对照组相比,周围血液的磷酸酶含量明显增加,而其它生化参数均在正常范围内^[27]。

5 药源开发

醉茄属植物是醉茄内酯类的主要的天然资源,由于该植物在全球的分布范围有限,发现、鉴别比较困难,故国外已展开对植物的体外培养。对意大利不同时期的南非醉茄籽苗的茎用发根土壤杆菌 *Agrobacterium rhizogenes* 感染,HPLC 分析体外衍生组织,表明单一的 MS 介质使体外组织生长最快,在嫩枝中易于检出醉茄内酯^[28]。一项用植物器官体外有效繁殖的实验表明,将体外生长 2 月龄的南非醉茄秧苗的叶片移植到添加 IAA 和 BAP 的 MS 中可直接形成嫩芽,芽片易于生长并在添加 0.044 μ mol/L BAP 的 MS 培养基中生根。将体外生长的植物幼苗移到含沙土(1:1)的盆里可全部成活。用此项实验,1 片单叶可平均产生 1 600 片新叶^[29],这为醉茄属植物的资源开发和醉茄内酯类化合物的产生提供了切实可行的途径。

用合成的方法制备醉茄内酯的类似物也是一种很有前途的方法。醉茄内酯 E 和 4 β -羟基醉茄内酯 E 是经美国 NCI 验证的具有抗肿瘤活性的化合物,经以色列的科学家们筛选,发现对抗肿瘤活性有效的结构是 B 环的环氧和侧链的 α -定向,以此为目标合成了 5,6 或 4,5 环氧-侧链 α -定向的化合物。为了使侧链的弯曲不受 14 位 α 羟基的影响,取消了此羟基,形成 C₁₄-C₁₅ 双键或环氧,或使 C₁₄ 和 C₂₀-羟基形成氧桥连接成另一个新环,结果这些化合物都无抗癌活性。但从其思路看,

更深入的了解其构效关系,会有可能循此找到有效的新化合物^[30]。

6 展望

醉茄内酯类化合物的多种药理活性,特别是作为一种来自天然资源的较强的和比较安全的射线敏感剂和抗肿瘤剂已引起国外药学界的普遍关注。我们认为,药用植物的研究是多方面的,通过对传统药物的药化研究或基于民族医学的信息开发先导化合物及对药用植物中分离的新化合物进行广谱的生物学筛选已成为新药研究与开发的重要途径,而这些必须基于对传统医药及其应用的深入了解。

在过去的30年中,印度中央药物研究所(CDRI)就利用这些途径进行了新药开发并取得了可喜进展,诸如“Guglip”是从阿育吠陀医药系统常用药穆尔科没药树脂中开发的一个新降脂药。

醉茄属植物在阿育吠陀医药中曾广泛应用,醉茄内酯类化合物的研究至今更为印度及全球医药界所关注。我国尽管目前尚未报道发现醉茄属植物,但属茄科的植物资源较为丰富,应注重国外的此项研究动向,汲取经验,设置专项研究,以醉茄内酯类化合物为先导化合物,加大开发力度,尽快跻身于此类新药研究的前列。

醉茄内酯的衍生物较多,有关生物活性的构效关系是今后研究的一项重要内容;此外,扩大药源,加强临床药理学等方面的一系列实验研究,是该课题研究的另一重点。总之醉茄内酯类化合物已展现新药开发的广阔前景,有望成为新一代的抗肿瘤药。

致谢:天津药物研究院史玉俊研究员对

论文作了认真的审阅、核实并予以斧正,在此深表谢意。

参考文献

- 1 中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京:人民卫生出版社,1996;1148,1149
- 2 Habtemarian S, *et al.* Phytochemistry, 1993; 34(3): 807
- 3 陈 瑛摘译. 国外医药-植物药分册,1993;8(2):75
- 4 顾关云节译. 国外医药-植物药分册,1994;9(2):65
- 5 张庆文摘译. 国外医药-植物药分册,1993;8(1):26
- 6 Bessalle R, *et al.* Pytochemistry, 1992;31(10):3648
- 7 Choudhary M I, *et al.* Phytochemistry, 1995; 40(4): 1243
- 8 Atta-UR-Rahman, *et al.* J Nat Prod, 1993;56(7):1000
- 9 Luis J G, *et al.* Planta Med, 1994;60(4):348
- 10 Victor F, *et al.* J Nat Prod, 1991;54(2):554
- 11 CA, 1996;124:226486_d
- 12 CA, 1997;126:87052_k
- 13 Budhiraja R D, *et al.* Planta Med, 1984;50:134
- 14 CA, 1996;125:48690_b
- 15 CA, 1996;124:312265_n
- 16 史玉俊摘译. 中草药, 1997;28(10):638
- 17 刘昌孝节译. 国外医药-植物药分册, 1991;6(2):68
- 18 顾建桥摘译. 国外医药-植物药分册, 1993;8(6):265
- 19 CA, 1993;119:176759_a
- 20 CA, 1996;124:311339_c
- 21 CA, 1996;125:4570_h
- 22 CA, 1996;125:308757_e
- 23 CA, 1995;123:222744_t
- 24 范江红摘译. 国外医药-植物药分册, 1997;12(1):39
- 25 CA, 1995;122:204979_y
- 26 CA, 1995;122:282048_h
- 27 CA, 1994;120:127336_r
- 28 Vitali G, *et al.* Planta Med, 1996;62(3):287
- 29 CA, 1996;125:269716_s
- 30 Glotter E, *et al.* J Chem Soc Perkin Trans I, 1991; (4): 739

(1998-04-09 收稿)

《南京中医药大学学报》1999年征订启事

本刊设有学术探讨、临床研究、经验交流、方药研究、针灸推拿、医史文献等专栏,刊登中医、中药、针灸、中西医结合等方面的学术论文及有关情报资料。定价4.00元,全年定价24.00元。南京市邮局发行,邮发代号28—232。也可向编辑部直接购买,请与张秀春老师联系。地址:南京市汉中路282号南京中医药大学学报编辑部,邮编210029。