

γ -亚麻酸药理药效研究进展

南京大学生物科学与技术系(210093)

葛海涛* 刘志礼

摘 要 总结了近年来 γ -亚麻酸在抗菌、治疗艾滋病、肿瘤及心血管疾病等方面的活性及其机制的研究进展。

关键词 γ -亚麻酸 药理 药效

γ -亚麻酸(GLA)分子式 $C_{18}H_{30}O_2$, 化学名 6,9,12-十八碳三烯酸, 为无色油状液体, 在空气中极易被氧化。GLA 主要存在于多种草本植物中, 首先从月见草 *Oenothera biennis* L. 中被发现(含量约 7%~10%), 亦大量存在于玻璃苣 *Borago officinalis* L.^[1] 和黑茶藨 *Ribes nigrum* L.^[2] 种子油中, 含量分别为 21%~25% 和 15%~20%, 近年来的研究表明, GLA 也存在于多种藻类及低等真菌类中, 如螺旋藻属的极大螺旋藻 *Spirulina maxima*^[3] 和毛霉属的球胞毛霉 *Mucor globorus*、微小毛霉 *M. pusillus*。

GLA 是人体必须脂肪酸之一, 在体内能够被代谢形成二高- γ -亚麻酸(DGLA)或花生四烯酸(AA), 进而转化为前列腺素(PGs)和白三烯(LT)。由于 GLA 和其系列代谢物在免疫系统、心血管系统、生殖系统、内分泌系统中都具有重要而广泛的生理效应, 其潜在的药用及临床价值受到了广泛的关注。

1 抗菌作用

GLA 对多种革兰氏阴性菌、阳性菌及藻类的生长抑制作用已被证实, 但是该活性的生化机制尚待进一步的研究。一般认为 GLA 进入细胞壁之后, 结合或插入细胞膜, 改变膜的流动性及其它生理性质, 从而使生长受到抑制。Ohta 等人研究了 10 种脂肪酸及其对金黄色葡萄球菌野生株及抗梅西林突变株(MRSA)的细胞毒性作用^[4]。发现饱和及单

烯不饱和脂肪酸不具有抗菌活性, 多不饱和脂肪酸中 GLA 表现最大的抑制活性, 对金黄色葡萄球菌和 MRSA 的最小抑制浓度为亚油酸(18:2)的 1/2 和 1/8, 为 AA(20:4)的 1/8, 当 GLA 达到 500 $\mu\text{g/mL}$ 时, 15 min 即可杀死全部的细菌。

在革兰氏阴性菌类群中, GLA 可以抑制铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 200~300 $\mu\text{g/mL}$)^[5] 和大肠杆菌^[6] 等等。把 42 株大肠杆菌接种于含 GLA 的培养基中 5 h 后, 观察到有 0、18.2%、72.7% 的细菌生长受到抑制(分别相应于 100、200、300 $\mu\text{g/L}$ 浓度 GLA)。实验同时指出该抑制作用与 GLA 导致的 AA 生物合成变化或诱导产生的细胞因子无关。

同样, 许多藻类生物在 GLA 存在下生长也受到抑制, 如绿藻纲(*Chlorophyceae*)的蛋白核小球藻 *Chlorella pyrenoidosa*、莱因衣藻 *Chlamydomonas reinhardtii*^[7] 以及针胞藻纲(*Raphidophyceae*)的 *Heterosigma akashiwa* (MIC = 25 $\mu\text{g/mL}$)。GLA 被 Δ^{15} 脱氢酶还原所得产物 6,9,12,15-十八碳四烯酸(ODTA)对藻类表现出更高的抗菌活性(约 10 倍于 GLA)^[8], 作用于硅藻纲(*Bacillariophyceae*)、甲藻纲(*Dinophyceae*)、针胞藻纲、隐藻纲(*Cryptophyceae*)、裸藻纲(*Euglenophyceae*)和绿藻纲中多种藻类, 1 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度即可对甲藻纲的 *Gymnodinium na-*

* Address: Ge Haitao, Department of Biological Sciences and Technology, Nanjing University, Nanjing

葛海涛 毕业于山东大学生物化学专业, 现在南京大学生物科学与技术系藻菌专业攻读硕士学位, 主要研究方向为不饱和脂肪酸的生理和生化。

gasakiense、*G. sanguineum* 和针胞藻纲中赤潮藻类 *Chattonella antiqua* 等产生强烈的抑制作用。

2 抗 HIV 感染作用

Kinchington 等人的研究表明^[9]：在添加 γ -亚麻酸锂 (LiGLA) 的培养基中培育 4 d 后，大约有 90% 的被 HIV 感染的细胞被杀死，同时未被感染的对照组细胞只损失了 20%。在添加抗氧化剂 V_E 后，LiGLA 的毒性明显降低，所以认为 LiGLA 对 HIV 慢性感染细胞的选择性杀伤效果可能与膜脂过氧化状态的变化有关。类似的实验也证实了上述的结果^[10]，当 LiGLA 浓度达到 20 $\mu\text{g/mL}$ 时，被 HIV 有效感染的人类 T 淋巴细胞在 2 d 内全部死亡，处于病毒潜伏期的细胞则在 2 ~ 4 d 内死亡 50%。用 α -肿瘤坏死因子 (TNF α) 处理被感染细胞后，病毒复制被诱导活化，此时 LiGLA 的杀伤效果亦达到最大值。但 GLA 作为有前景的抗逆转录病毒潜在药物，其中的杀伤机制尚需要深入的研究。

3 抗肿瘤作用

GLA 已被确认对 40 多种肿瘤细胞有明显的抑制作用，包括乳腺癌、肺癌、皮肤癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌及胰腺癌^[11~14]等等。由于其对肿瘤细胞具有特异性毒性，同时对分离或混合培养的非肿瘤细胞没有损伤作用，因而 GLA 被认为是颇具潜在价值的抗肿瘤药物。在肿瘤细胞中普遍存在 Δ^6 脱氢酶失活或活性显著降低的现象，从而导致非正常的高油酸 (18 : 1) 水平，同时多不饱和脂肪酸含量相对较低，添加于培养基中的 GLA 等多不饱和脂肪酸可以进入肿瘤细胞内，但是否参与细胞的代谢的程度因供给量和细胞株不同而异。实验表明^[15]，在体外培养的 3 株不同肿瘤细胞中，仅 1 株不能对吸收的 GLA 进行延长或脱氢，GLA 对其表现最大毒性 (致死量 5 $\mu\text{g/mL}$)，其余 2 株能不同程度地将 GLA 代谢为 DGLA 或 AA，致死量则为 10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$ ，因此 GLA 的抗肿瘤活

性可能在于分子自身而非其代谢产物，可能供给 GLA 改变了细胞的脂肪酸组成，增加了多不饱和脂肪酸的含量，改变了细胞膜脂酰基团的组成，正是这些结构变化影响了膜上运输蛋白、离子通道、一些受体及酶的性质。

Jiang 等人发现体外实验中，LiGLA 可以抑制 HGF/SF 引起的肝癌细胞转移性及侵袭性，而且细胞表面 E-粘着蛋白也发生了变化^[16]，E-粘着蛋白是抑制细胞移动的胞间连接分子，用 GLA 处理 24 h 后，在肺癌细胞、乳房癌细胞、黑素瘤细胞及肝癌细胞中，E-粘着蛋白表达量显著增加，亚油酸 (LA) 和 AA 均不能导致类似的变化。GLA 也可以促进 α -Catenin (一种在 E-粘着蛋白和细胞骨架之间的连接蛋白) 的表达^[17]，而在许多肿瘤细胞中 α -Catenin 的含量明显低于正常水平。HGF/SF 导致的膜皱缩与肿瘤细胞转移性的增加密切相关，实验表明^[18]，GLA 也可以通过抑制 Ezrin (一种膜-细胞骨架连接蛋白) 的酪氨酸磷酸化及其向皱缩区的移动来抑制膜皱缩，从而控制肿瘤细胞的转移性和侵袭性。

4 抗炎作用

近年来，GLA 被认为对类风湿性关节炎、肠炎、脉管炎、肾炎等多种炎症均具有疗效或改善作用^[19,20]。实验表明，喂服 3 ~ 6 g/d 的 GLA 可以导致血清脂类中的 GLA、DGLA 和 AA 的增加^[21]，嗜中性白细胞磷脂中 DGLA 量亦明显增多，但其中 GLA 和 AA 水平无任何改变。同时还可以观察到 3 g/d GLA 处理 3 周以后，嗜中性白细胞合成更少的白三烯 B_4 ($P < 0.05$) 和血小板活化因子，这些数据揭示 GLA 的抗炎效果是通过在嗜中性白细胞等炎症相关细胞中升高 DGLA 含量水平并减弱 AA 生物合成来实现的。

5 抗粥样硬化作用

巨噬细胞和血管平滑肌细胞 (VSMC) 是粥样硬化中主要反应细胞，将巨噬细胞从喂

以不同数量 GLA 的雌鼠腹膜中分离^[22],用不同抗体处理后,与 VSMC 共培养,并测量 VSMC 繁殖效率和胞间 cAMP 水平。在对照实验中,将 VSMC 和外源前列腺 PGE₁ 共培养,发现对比从未喂食 GLA 小鼠中分离得到的巨噬细胞和富含 GLA 的巨噬细胞,后者可明显降低 VSMC 的繁殖,用抗 PGE₁ 抗血清处理(1:50 或 1:100)能阻断其对 VSMC 繁殖的负调节作用;而且富含 GLA 的巨噬细胞能以两步方式升高 cAMP 水平,外源 PGE₁(1~10 nmol)也可导致一个相似的两步 cAMP 反应,因而认为喂食 GLA 可加强小鼠巨噬细胞来源的 PGE₁,抑制 VSMC 的无节制繁殖。类似的研究也证明了 VSMC 的 DNA 合成能被 8.2%~10.1% 的 GLA 所阻止^[23],同时细胞内 PGE₁ 升高 4 倍。该效果可以被环氧合酶所遏制,外源 PGE₁ 的添加可消除该遏制效果,说明 GLA 可通过一个环氧合酶依赖方式来有效地抑制 VSMC 的 DNA 合成。另外,GLA 及其代谢物 DGLA、AA、PGE₁ 还具有调血脂的功能^[24],可以降低血浆总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白;升高高密度脂蛋白含量,并能抑制血小板的聚集和动脉粥样斑块的形成,使实验性心肌梗死区缩小。所以 GLA 在临床上可以用于防治冠心病、心肌梗死、阻塞性肺炎等。

6 治疗高血压

将患有原发性高血压的雄性成鼠的肝或肾切片与[1-¹⁴C]亚油酸(60 μmol/L)或[1-¹⁴C]GLA 培养 1 h 后^[25],从其三酰甘油和前列腺素中测出大量的放射活性,在肝切片中,大约 15% 的亚油酸转化为亚麻酸,亚麻酸被主要转化为 AA,而肾脏不能代谢亚油酸,却可将 GLA 平均代谢成 DGLA 和 AA,说明 GLA 在肾脏内可以转化为 AA,进一步产生血压调节物质-前列腺素 PGE₂,PGE₂ 能够通过激活血管平滑肌腺苷酸环化酶^[26],增加 cAMP 水平而舒张血管,调节机体水和电解

质代谢,增加肾血流量或与其它血管活性激素相互作用等方式来参与血压调节。

此外,GLA 还被发现可以用于糖尿病的辅助治疗,锌缺乏症的改善,γ 射线放疗的增敏,对于亨廷顿氏舞蹈症、苯丙酮尿症、更年期综合征、帕金森氏症、哮喘、湿疹、甲状旁腺亢进等多种病症也具有不同的治疗效果^[27~30]。目前国外出现了大量有关 GLA 的单、复方及衍生药物的专利申请,以 GLA 为主要药用成分的中成药月见草油胶囊已被用于降血脂等方面的治疗,相信随着其生理效应应用范围的拓展和体内外活性机制研究的不断深入,GLA 将具有更广阔的药用前景。

参考文献

- 1 孙启良,等. 中草药,1995,26(9):456
- 2 迟仁智,等. 中草药,1990,21(6):14
- 3 Cohen Z, *et al.* J Appl Phycol, 1993, 5:109
- 4 Ohta S, *et al.* Biosci Biotech Biochem, 1993, 57(12): 2194
- 5 Giamarellos-Bourboulis E J, *et al.* Im J Antimicrob Agents, 1995, 6(1):47
- 6 Giamarellos-Bourboulis E J, *et al.* J Antimicrob Chemother, 1995, 36(2):327
- 7 Ikawa M, *et al.* Hydrobiologia, 1996, 33:167
- 8 Kakisawa H, *et al.* Phytochemistry, 1988, 27:731
- 9 Kinchington D, *et al.* FEBS Lett, 1993, 330(2):219
- 10 Mpanju O, *et al.* Antiviral Ther, 1997, 2(1):13
- 11 Cantrill R C, *et al.* Anticancer Res, 1993, 13(5A):1461
- 12 Ramesh G, *et al.* Cancer Lett(Shannon Irel), 1996, 100(1,2):199
- 13 De Kock M, *et al.* Prostaglandins, Leukotrienes Essent Fatty Acids, 1996, 55(6):403
- 14 Jenkins K, *et al.* Br J Cancer, 1997, 75(12):1812
- 15 Hrelia S, *et al.* Biochem and Biophys Res Communications, 1996, 225:441
- 16 Jiang W G, *et al.* Cancer Res, 1995, 55(21):5043
- 17 Jiang W G, *et al.* Anticancer Res, 1995, 15(68):2569
- 18 Jiang W G, *et al.* Int J Oncol, 1996, 9(2):279
- 19 孙晓波,等. 中草药, 1986, 17(6):39
- 20 Zurier R B, *et al.* Arthritis Rheum, 1996, 39(11):1808
- 21 Johnson M M, *et al.* J Nutr, 1997, 127(8):1435
- 22 Fan Y Y, *et al.* J Nutr, 1997, 127(8):1435
- 23 Fan Y Y, *et al.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995, 15(9):1397
- 24 杜笑逸,等. 中国药学杂志, 1991, 26(10):597
- 25 Huang Y S, *et al.* Biochem Med Metab Biol, 1994, 51(1):27
- 26 陈修,等. 心血管药理学. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 1997:87
- 27 Cameron N E, *et al.* Am J Phyciol, 1996, 271(3, pt 1): E471
- 28 Vartak S, *et al.* Lipid, 1997, 32(3):283
- 29 Agostoni C, *et al.* Prostaglandins, Leukotrienes Essent Fatty Acids, 1995, 53(6):401
- 30 Dorsch W, *et al.* Phytomedicine, 1995, 1(4):271

(1999-01-14 收稿)