

金丝桃素的研究进展

北京大学技术物理系应用化学专业(100871) 梁巧丽* 高宏成

摘 要 综述金丝桃素在抗抑郁、抗病毒、对癌症的光化学治疗、免疫等方面的最新研究成果,为开发新药提供参考。

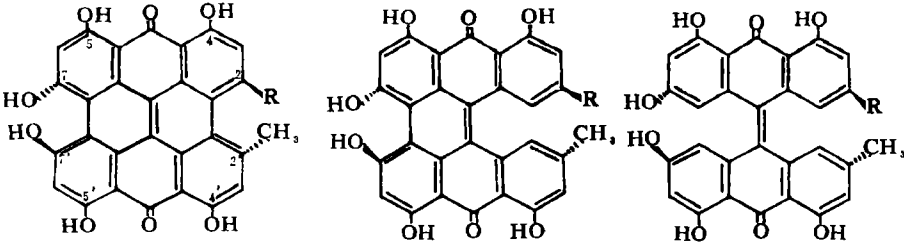
关键词 贯叶连翘 金丝桃素 化学 药理

金丝桃素(hypericin)是贯叶连翘 *Hypericum perforatum* L. 中最具生物活性的物质,具有抗病毒、抗抑郁和光活性。除贯叶连翘外,金丝桃素广泛分布于金丝桃属 *Eu-hypericum* 组其它植物和 *Campyloporus* 组植物中(Keller 分类法)^[1-3]。近年来,在抗病毒(包括 HIV)、癌症的光化学治疗、贯叶连翘抗抑郁机制研究等方面十分活跃。现将其研

究进展综述如下。

1 化学结构及其衍生物

金丝桃素是二萘酮类,即 4,4',5,5',7,7'-六羟基-2,2'-二甲基-中位-萘并二萘酮。其衍生物包括假金丝桃素(pseudohypericin)和一些前体物质,如原金丝桃素(protohypericin)、金丝桃辅脱氢二萘酮(hypericodehydrodianthrone)等(图 1)。



1) R=CH₃ hypericin 2) R=CH₂OH pseudohypericin 3) R=CH₃ protohypericin 4) R=CH₂OH protopseudohypericin 5) R=CH₃ hypericodehydrodianthrone 6) R=CH₂OH pseudohypericodehydrodianthrone

图 1 金丝桃素及其衍生物结构

金丝桃素的生成合成路径推测是:欧鼠李皮大黄素→大黄素萘酮→二萘酮→金丝桃辅脱氢二萘酮(5)→原金丝桃素(3)→金丝桃素。其化学合成方法^[4]见图 2。

2 药理作用及临床应用

2.1 抗抑郁^[5]:贯叶连翘提取物在欧洲(尤其是德国)长期被用作抗抑郁药物,但关于其机制及有效成分的研究仍在探索中。

一般认为,贯叶连翘与普通抗抑郁药物一样,抑制去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再吸

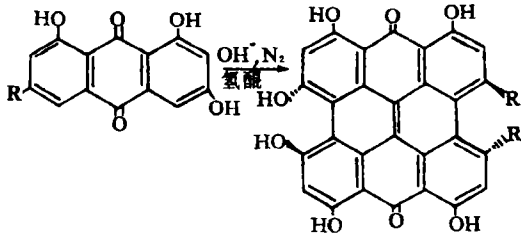


图 2 金丝桃素的化学合成

收。有理论认为,贯叶连翘在多方面同时起作用:抑制去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺再

* Address: Liang Qiaoli, Department of Technical Physics, Beijing University, Beijing
梁巧丽 北京大学技术物理系应用化学专业 97 级研究生。专业方向为天然药物开发与研究。

吸收;低水平的 MAOI(单胺氧化酶抑制剂);作用于下丘脑,抑制皮质醇分泌。也有理论认为贯叶连翘粗提物对一些脑神经传质有关的化合物受体有良好的亲和力,如 GABA(γ -氨基丁酸)。GABA 是镇定中枢神经的主要物质之一,新的研究表明,GABA 与抗抑郁也有关系。抑郁症患者的 GABA 水平很低,而能够增强 GABA 活性的药物也有抗抑郁效果。又有人提出贯叶连翘抑制白介素-6 活性,后者是一种促进免疫的化学物质,能引起抑郁症。而贯叶连翘可用于治疗更年期抑郁症是由于所含的一种温和的植物激素—— β -谷甾醇的作用。

普遍的观点是:贯叶连翘抗抑郁的有效成分是金丝桃素,它通过 MAOI 机制起作用。但研究者们对金丝桃素就是有效成分及对 MAOI 机制本身表示怀疑,提出了新的可能有效成分:黄酮类(与 MAOI 有相似的化学结构),如阿曼托黄素(3',8'-双 4',5,7-三羟基黄酮); α 山酮类(抑制 MAO-A,MAO-B)及其它未知成分,并认为可能是几种物质协同作用。

许多研究可为贯叶连翘抗抑郁的有效性和安全性提供证据,最具说服力的是 Linde 等用 metoanalysis 统计学方法处理随机临床实验的报道。该文献表明:在治疗轻度和中度抑郁症时,贯叶连翘明显优于安慰剂,与标准抗抑郁药物(三环类)相比,疗效相同而副作用较小^[6]。

但 Linde 的实验疗程短,剂量小,只考察了轻度和中度抑郁症患者,未和其它标准抗抑郁药(MAOIs, SSRIs, Effexnor, Paxil 等)作对比研究,因而认为贯叶连翘可以完全替代抗抑郁药的结论还不成熟。同时,贯叶连翘仍有一些副作用,包括与 MAOIs 的相互作用、5-羟色胺综合征、光敏作用、刺激肠胃、疲乏、失眠和变态反应等。

贯叶连翘的 LD₅₀未见报道,但某些活性成分的 LD₅₀是已知的。如金丝桃苷(hyperin)的 LD₅₀=(0.5 $\pm$ 0.014) g/kg。而以 35 倍于

标准剂量的贯叶连翘提取物作用于志愿者,只有很小的副作用。表明贯叶连翘具有较高的 LD₅₀和较低的毒性。

2.2 抗病毒:离体和活体实验表明,金丝桃素可抑制人体免疫缺陷病毒(HIV)及其它一些反转录病毒。金丝桃素体外实验对单纯疱疹病毒 1 型、2 型(HSV-1、HSV-2),副流感病毒,牛痘病毒,疱疹口炎病毒有抑制作用,抑制浓度分别为 0.2, <0.1, 0.1, 1.0 μ g/mL。对人巨噬细胞病毒体外实验也有抑制作用,ED₅₀为 0.8 μ g/mL。

金丝桃素对小鼠体内感染 Friend 白血病病毒有治疗作用,每只 10~50 μ g iv,可延长感染小鼠的寿命,50 μ g iv,可抑制感染小鼠脾重的增加,并有抑制病毒复制的作用^[7]。艾滋病(AIDS)是威胁人类健康的顽症,引起 AIDS 的主要原因是 HIV,寻找抑制 HIV 的化合物是克服 AIDS 的一条途径。目前一个研究热点即从中草药中分离 HIV 抑制剂。美国国家癌症研究院每年随机选择 4 500 种植物进行 HIV 离体实验。这项研究筛选出了若干效果显著的化合物,包括萘并二蒽酮三聚物(金丝桃素和假金丝桃素)^[8]。

根据 De Clercq^[9]的观点,破坏 HIV 的复制循环有 10 个攻击目标,包括吸附、融合、脱壳、反转录、整合、DNA 复制、转录、翻译、装配和释放。金丝桃素不影响病毒的转录和翻译而是干扰病毒的装配与释放^[10]。另外 HIV-I cDNA 整合作用离体实验^[11]表明,金丝桃素可抑制从 HIV 感染细胞中分离的整合酶。因而金丝桃素可能也影响病毒的整合作用。

金丝桃素的抗病毒机制与其光敏活性有关。光照条件下,金丝桃素吸收光子,然后激发单线态氧,释放能量。产生的单线态氧进而破坏细胞膜,干扰蛋白质和核酸^[12]。这一反应机制的必要条件是光照、氧、光敏色素。Park^[13]等研究了该反应的氧依赖性,发现氧浓度下降时金丝桃素抗病毒活性急剧下降,但低氧条件下仍有较低活性。他们认为,尽管

与氧无关的其它机制可能存在,氧仍是金丝桃素抗病毒活性的一个重要条件。而低氧条件下的活性,可能是由于金丝桃素分子在激发态释放出质子,增强了活化氧粒子(ROS)的活性。

贯叶连翘抗病毒活性物质是金丝桃素。假金丝桃素因在金丝桃素 2,3 位的甲基上引入一个羟基,抗病毒活性下降^[10]。这一实验结果为寻找活性更强的抗病毒物质提供了一条途径。已有报道^[4],人工合成的乙基金丝桃素(金丝桃素 2,3 位上的甲基都被乙基取代)具有比金丝桃素更高的抗病毒活性。

2.3 抗癌:癌症的光化学治疗(PCT)通常也称光动治疗(PDT)^[14]。这种治疗方法是指对人体施用某种可定位于肿瘤细胞的光敏物质,然后以一定波长的光局部照射激活该物质,引发一系列的光化学和光生物学进程,导致肿瘤细胞不可逆的光损伤。目前临床应用较多的光敏物质是血卟啉衍生物(HPD),其主要缺点是对皮肤毒性作用时间长。在寻找替代光敏物质的过程中,金丝桃素以显著的抗病毒活性和光动机制引起了人们的注意。离体条件下,光活化的金丝桃素可抑制线粒体琥珀酸氧化酶^[15],该离体模型常用于光化学治疗药物的筛选。金丝桃素离体细胞毒性实验^[16~18]和活体抗肿瘤研究^[19]均有报道。

光动作用是光化学治疗的机制,包括光敏过程 I 和 II。过程 I 首先产生媒介自由基,而后迅速被氧清除。过程 II 接受光敏色素光活化提供的能量,产生细胞毒性很高的单线态氧。金丝桃素光激发后主要采取过程 II,金丝桃素分子由三线激发态跃迁到基态,释放出能量,引发单线态氧和 O_2^- 作为主要氧化剂。同时,光活化的金丝桃素分子在激发态发生分子内质子转移和质子释放,可使溶剂酸化,降低细胞内 pH 水平。这一过程可能也参与金丝桃素的抗癌作用^[18]。

深入了解金丝桃素的抗癌机制还须研究其在组织/细胞水平的分布、作用位点和亚细胞水平的攻击目标。金丝桃素分子有荧光,可

由显微荧光观察探测它在细胞内的分布。短期培养时,金丝桃素主要集中在膜上,长期培养后,金丝桃素可到达细胞质和细胞核,核内有明显吸收^[20]。另有报道^[17],金丝桃素主要分布在细胞核周围的细胞质中,细胞核无明显吸收。观察结果并不一致,这与不同的实验条件有关,也受显微荧光观察本身的局限性影响。荧光发射随光敏物质在细胞内不同的分布位置改变,因而不能准确地反映光损伤发生位点。由于细胞毒性产物单线态氧形成后的移动距离小于 $0.02 \mu m$,光损伤的位置可间接反映光敏物质受激发射时的分布,许多研究者转而研究金丝桃素亚细胞水平的光损伤位点。

金丝桃素可直接引起癌细胞程序性死亡,并伴随有细胞色素 C 由线粒体向细胞质释放^[21]。另有报道, $1 \mu mol/L$ 光活化的金丝桃素可导致细胞总 ATP 水平和线粒体呼吸功能显著而不可逆的下降,提出线粒体可能是金丝桃素细胞光损伤的主要攻击目标^[22]。一种吸引人的假设是:金丝桃素结合到线粒体的苯并二氮杂草受体上,受光激发后开启线粒体膜通道,膜可渗透性增强,释放出可引发细胞程序性死亡的细胞色素 C 及其它线粒体因子。

PDT 目前还是一种较新的癌症治疗手段,金丝桃素也是一种研究中的光敏物质,因而实现以金丝桃素作为光敏物质的 PDT,临床应用还要做大量工作。PDT 抗癌机制包括直接的细胞毒性作用和氧化胁迫引发的二级肿瘤杀伤能力,其二级效果在炎症细胞抗肿瘤活性和肿瘤敏感的免疫反应方面逐渐引起人们的兴趣。金丝桃素对肿瘤细胞的二级杀伤能力也是一个尚待研究的领域。

2.4 免疫功能:贯叶连翘的一种多酚化合物可激活单核吞噬细胞等白细胞。一种油溶性组分有温和的免疫抑制功能,可抑制白介素-6 的释放。活体实验表明,贯叶连翘冷冻干燥制品抑制炎症和白细胞浸润。

金丝桃素抑制花生四烯酸和白三烯酸 B

的释放。而这两种物质是人体内包括前列腺素和细胞分裂素(可活化淋巴和 T-细胞)在内的几种重要化合物的前体。这一结论可以解释贯叶连翘传统上作为抗炎药使用的机制^[15]。

3 结语

金丝桃素是贯叶连翘抗抑郁的主要活性成分,目前在抗癌和抗病毒方面的活性也逐渐引起人们的研究兴趣。金丝桃素具有光敏活性和光动作用,这使它有可能作为一种新的光敏物质应用于癌症的光化学治疗,同时也可初步解释其抗病毒机制。金丝桃素能抑制 HIV 及其它一些反转录病毒,它通过影响 HIV 复制循环的装配与释放过程抑制 HIV 活性,丰富了抗 AIDS 药物的机制。

我国贯叶连翘地理分布广,应用历史悠久,但长期以来临床应用单一。当前国内对贯叶连翘的研究多集中在金丝桃苷类物质上,而对活性很高的金丝桃素及其它活性成分尚未引起重视。若能结合传统用药理论和大量临床经验,加强对活性成分的开发力度,从中挖掘具有我国特色的各类新药,必将产生良好的社会 and 经济效益。

参考文献

- 1 Kitanov G M, *et al.* Chem Nat Comp, 1987, 23:151
- 2 Christopher Hobbs. 1996, <http://www.healthy.net/library/articles/hobbs/hypericm.htm>
- 3 Mathis C, *et al.* Phytochemistry, 1963, 2:157
- 4 赵晶,等. 药学报,1998, 33(1):67
- 5 Camilla Cracchiolo R N. 1997, <http://www.primen-et.com/camilla/STJOHNS.FAQ>
- 6 Linde K, *et al.* Bri Med, 1996, 313(7052):253
- 7 中国药科大学等主编. 中药辞海(第二卷). 北京:中国医药科技出版社,1996:1176
- 8 Vlietinck A J, *et al.* Planta Med, 1998, 64:97
- 9 De Clercq E. Clin Microbi Rev, 1995, 8:200
- 10 Lavie G f, *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86:5963
- 11 Farnet C M. Antimicrob Agentand Chemother, 1998, 42(9):2245
- 12 Oubre A Y. 1992, <http://www.lifelinknet.com/hypericin1.htm>
- 13 Park J, *et al.* Photochem Photobiol, 1998,68(4):593
- 14 Thomas J Dougherty, *et al.* JNCI, 1998, 90(12):889
- 15 Thomas C, *et al.* Photochem Phtobiol, 1992,55:47
- 16 Hadjur C, *et al.* J Photochem Photobiol B: Biol, 1996,27:139
- 17 Vandenbogaerde A L, *et al.* J Photochem Photobiol B: Biol, 1997, 38:136
- 18 Laurent Miccoli, *et al.* Cancer Res, 1998, 58:5777
- 19 Vandenbogaerde A L, *et al.* Anticancer Res, 1996, 16:1611
- 20 Miskovsky P, *et al.* Photochem Photobiol, 1995, 62:546
- 21 Annelies Vantieghem, *et al.* Febs Letter, 1998, 440:19
- 22 Johnson S A S, *et al.* Free Radic Biol Med, 1998, 25:144

(1999-04-12 收稿)

黑节草资源的应用与开发

云南思茅地区民族传统医药研究所(665000) 付开聪* 连守臣 冯德强 张绍云

摘要 黑节草为珍稀、濒危植物之一,是我国传统的名贵中药材,其加工品“西枫斗”是云南出口创汇的农特产品,目前野生资源已濒临灭绝。作者就黑节草资源概况、化学成分、药理作用、应用前景、人工集约化栽培和组织培养等作一系统阐述。

关键词 黑节草 人工集约化栽培 组织培养

黑节草,即铁皮石斛 *Dendrobium candidum* Wall. ex Lindl. 为兰科石斛属植物多年附生草本,是我国传统名贵药材之一,国家

重点保护植物。黑节草主要分布在我国云南、贵州、广西、福建、台湾等地,以云南为主产地。目前野生资源已濒临枯竭,据不完全统计

* Address: Fu Kaicong, Simao Institute of Ethnic Traditional Chinese Medicine, Simao

付开聪 男,1968年生,云南墨江县人,1994年毕业于云南师范大学生物系本科,同年分配至墨江第二中学,从事生物教学,1996年调到思茅地区民族传统医药研究所,从事名贵药材组织培养及黑节草人工集约化栽培工作。