

远的历史,全蝎对许多肿瘤有抑制作用。孔天翰^[20]等从粗毒中成功地分离出一种抗癌活性多肽-APB-MV,能高选择性杀伤多种肿瘤细胞,并减轻化疗的骨髓抑制等副作用,提高正常组织的免疫活性,增加抗放化疗辐射能力。

3.4 纤溶活性肽的分离纯化:吕欣然^[21]等通过蝎毒及蝎毒肽能够抑制兔血小板聚集,延长大鼠颈动脉血栓形成的时间,促进大鼠血管内皮细胞释放 PGE₂,以及明显提高大鼠血浆中纤溶酶(PL)的活性和优球蛋白溶解活性(ELT)等一系列实验,得出蝎毒具有纤溶活性的论断,且疗效已在临床得以初步证实;其后,又用 CM-Sephadex C-50进行离子交换层析,透析脱盐后得到纤溶活性较强的组分。实验结果说明,分离成分有明显激活纤溶系统作用,其机制涉及血管内皮细胞释放 PA 活性增加;进一步促使纤溶酶原转化为纤溶酶的途径增多,而且能促进内皮细胞释放 PGE₂,改变 TXA₂/PGE₂和 tPA/PAI等功效,再用毛细管电泳技术及蛋白纯化系统进一步分离纯化出 3个峰。实验发现,纯化物有促进内皮细胞更多地释放 tPA,抑制释放 PAI-1或兼而有之等更广泛的纤溶作用^[22]。

4 结语

我国对蝎毒的研究虽然起步较晚,但在科研开

发及其机制研究方面可说是后来者居上。全蝎及其蝎毒毒性成分、活性成分的分离纯化和机制研究和临床应用市场极大,特别是从镇痛、纤溶、抗癌活性成分的分离纯化方面进行深层次的研究、开发和利用,形成高效低毒的新药,扩大临床观察前景远大,势在必行。

参考文献

- 1 周新华.生物化学与生物物理进展,1982,9(4): 25
- 2 周新华.生物化学与生物物理进展,1984,11(2): 20
- 3 吉永华.生命的化学,1996,16(4): 32
- 4 周新华.动物学研究,1983,4(2): 201
- 5 周新华.生物化学与生物物理学报,1988,20(1): 68
- 6 吉永华.生物化学与生物物理学报,1983,15(6): 517
- 7 邓君鹏.生物化学杂志,1996,12(5): 603
- 8 李宏民,等.科学通报,1995,40(8): 746
- 9 金雷,等.科学通报,1993,38: 561
- 10 李宏民.生物化学与生物物理学报,1995,27(2): 145
- 11 Ji Y H, et al. SCI-CHINA-B, 1994, 37(8): 955
- 12 王锦兰,等.生物化学杂志,1985,1(3): 29
- 13 齐晖,等.中国药理学报,1993,14(4): 361
- 14 杨世杰.白求恩医科大学学报,1994,20(3): 237
- 15 Lebran R K, et al. Biochemistry, 1997, 36(44): 13473
- 16 王起振,等.沈阳药学院学报,1994,11(4): 273
- 17 李宁,等.潍坊医学院学报,1997,19(3): 180
- 18 韩雪飞,等.河南医科大学学报,1996,31(3): 1
- 19 于家琨,等.沈阳药科大学学报,1992,9(3): 200
- 20 董伟华.河南肿瘤学杂志,1994,7(3): 244
- 21 吕欣然,等.基础与临床,1994,14(4): 69
- 22 Lu Xin-ran, et al. XIII th International Congress of Pharmacology, July, 26-31, 1998

(1999-05-10收稿)

(1999-07-18修回)

大豆异黄酮的研究进展

第二军医大学药学院(上海 200433) 毛峻琴* 宓鹤鸣

摘要 介绍近年来大豆异黄酮的研究进展,包括大豆异黄酮的主要类型,大豆及各种豆制品中异黄酮的含量及其抗肿瘤、防治心血管疾病、抗炎、免疫调节、雌激素作用等多种生物活性。

关键词 大豆 大豆异黄酮 化学结构 药理作用

大豆为豆科植物大豆 *Glycine max* (L.) Merr. 的成熟种子,是我国和世界许多国家和地区的主要食物品种之一。作为一种功能性食品,公元前 2838 年《神农本草经》首次记载了大豆及其药用价值,并列为“中品”。流行病学调查发现长期食用大豆的东南亚人群中,癌症、心血管等疾病的发生率明显低于西方。近年来研究表明,大豆和豆制品具有广泛的生物功效,如防治癌症、降低血脂、抗动脉粥样硬化症

改善妇女更年期综合征症状,防止鼻出血综合征等,这些功效均与异黄酮密切相关。笔者拟对大豆异黄酮近年来的研究进展作一报道。

1 化学结构

大豆异黄酮是多酚类混合物,大豆异黄酮的组成存在形式主要包括染料木素(金雀异黄素, genistein)^[1]、大豆黄素(daidzein)^[2]和黄豆黄素(glycitein)^[3](图 1)。天然情况下它们大多以β-葡萄

* Address: Mao Junqin, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai

毛峻琴,女,1995年毕业于广州第一军医大学中药大专,1997年起在上海第二军医大学攻读药理学硕士学位,研究课题为“中药淡豆豉的质量标准评价”。

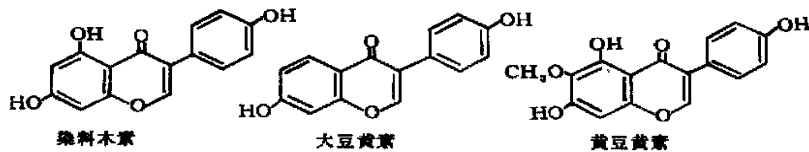


图 1 几种主要大豆异黄酮的结构

糖苷形式存在,近年来发现发生乙酰化^[3]、丙二酰化^[4]、琥珀酰化^[5]转变的异黄酮苷。其中起到生理功效的主要是染料木素、大豆黄素及其苷。

2 大豆异黄酮的含量

大豆及豆制品中含有大量的异黄酮,研究者利用 HPLC, TLC, GC, MS 和 HPCE 等方法对来源不同的大豆、豆制品(发酵和未发酵的)中异黄酮进行了分析比较。Adrian 通过 HPLC 分析表明,大豆制品和黑豆中含有较高的大豆黄素和染料木素,约占干重的 0.3%~1.4%。来源于不同国家的大豆,由于生长环境、存储条件和时间差异使大豆黄素、染料木素含量有一定变化^[7],总体上大豆黄素与染料木素、黄豆黄素的平均比值为 1:1:0.2^[9]。豆制品加工过程中蒸煮不易使异黄酮成分破坏,烘烤后则使染料木素和黄豆黄素分别丢失 2% 和 15%^[6]。未发酵的大豆制品主要以苷的形式存在;发酵的食品主要以苷元形式存在,平均含量为 0.6~1.4 $\mu\text{g/g}$ 。对比发现,发酵比未发酵豆制品有更高的生物利用率^[8]。不同来源的大豆及其制品中异黄酮含量见表 1。

表 1 不同来源的大豆及其制品中异黄酮含量($\mu\text{g/g}$)

品种	来源	苷元		苷		参考文献
		大豆黄素	染料木素	黄豆苷	染料木苷	
大豆	美国	670-1001	940-1082			6
	日本	1007	1382			6
	亚洲	574	935			7
	新加坡	604.3	481.3	256.6	251.3	9
黑豆	美国	698.5	612.2			6
红豆	美国		3.2			6
小白豆	美国		7.4			6
豆腐	美国	258	377			9
	新加坡	16.9	14.3	52.3	60.9	9
	亚洲	77	51	591	121.5	7
豆奶	亚洲	141	98	1337	1680	9
	美国	81	78			7
酱油	亚洲	54	36			7
腐乳	美国	250	288			9
	新加坡	250.5	287.6			9
豆酱	亚洲	516	745	54	64	7
豆豉	亚洲	298	434	103	296	7

3 药理作用

3.1 抗肿瘤作用:大豆异黄酮有明显的抗肿瘤作用,特别是与激素相关的肿瘤,如乳腺癌和前列腺

癌。在前列腺细胞增殖阶段,大豆蛋白对其有抑制作用,从而减少前列腺肿瘤的发生。Pollard 发现喂饲大豆黄酮饲料可使 MNU 诱导的 Lobund-Wistar 鼠的癌变灶数量下降,在诱导前喂饲大豆异黄酮可减少前列腺肿瘤发生,降低对前列腺精液囊转移性腺癌的敏感性^[10]。大豆苷元可抑制人白血病细胞 HL-60 的生长、增殖,并使其局粒细胞系分化^[11]。Menon 发现染料木素(200 mmol/kg)可明显抑制 β /6F-10 黑色素瘤细胞诱导的肺转移瘤小结形成,抑制率为 53.6% ($P < 0.001$),使肺蚀原羟脯氨酸含量及血清唾液酸水平降低,小鼠寿命延长 47.7% ($P < 0.001$)^[12]。大豆异黄酮可使肝脏肿瘤中谷胱甘肽过氧化物酶转为正常,减少胎盘谷胱甘肽转移酶及 g-谷胱甘肽转移酶占有量^[13]。对来源于食道癌和直肠癌的细胞株有中等程度的抑制作用,低浓度 ($< 10 \mu\text{g/mL}$) 时抑制细胞生长,高浓度 ($> 20 \mu\text{g/mL}$) 为细胞毒作用^[14]。

染料木素在低剂量时起到激素样作用,高剂量时则抑制乳腺肿瘤细胞增殖、分化,可减少乳腺癌的发生率^[15]。研究发现异黄酮的 A 环 5,7 位及 B 环的 4 位的羟基是抑制乳腺癌和前列腺癌的主要基团^[16]。体外试验证明大豆异黄酮的抗肿瘤作用不依赖雌激素受体(ER)的存在^[17]。1987 年 Aliyama 提出染料木素是潜在的酪氨酸激酶抑制剂,由该酶催化、磷酸化的一些蛋白质参与了细胞增殖和某些功能。肽增长因子信号传导途径大多数与酪氨酸激酶参与的癌症有关。所以像染料木素这类酪氨酸激酶抑制剂有利于癌症治疗^[18]。Peterson 发现了许多染料木素作用的靶位,如 DNA 拓扑异构酶、细胞分化、循环和活性氧等^[19]。

由于酚羟基作为供氧体能与自由基反应使之形成相应的离子或分子,大豆异黄酮含有的酚羟基可减少氧自由基,降低其对生物大分子的损伤,可能减少了肿瘤的发生。

3.2 心血管作用:从 70 年代起,人们开始观察各种蛋白对血胆固醇的影响。Carroll 首次报道了大豆蛋白可降低血胆固醇^[20]。现在研究发现其中起主要作用的成分是大豆异黄酮。

Mary用乙醇洗脱蛋白(异黄酮含量极低)和未洗脱蛋白分别喂饲青春期猴,结果证实了异黄酮的降血脂作用,总胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、载脂蛋白B(Apo B)显著下降,高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白A(Apo A)等抗动脉硬化成分明显提高^[21]。异黄酮除了降低LDL、VLDL外,还可使冠状动脉硬化损伤,外周血管动脉脂质及化及损伤减小^[22]。Tovar用乙醇洗脱大豆蛋白与补充异黄酮的大豆蛋白分别喂饲沙土鼠,证实两组均能降低总胆固醇、LDL、VLDL、Apo B等促动脉硬化成分降低,补充组与洗脱组作用无显著差别,并且补充组降低肝脏中Apo A-1 mRNA水平,提示大豆异黄酮降血脂作用可能部分通过影响脂质代谢相关基因表达而影响其代谢^[23]。

异黄酮对其它动脉粥样硬化相关因子也有影响,可抑制凝血酶和血小板活化因子诱导的血小板聚集,抑制TXA₂的释放^[24]。低浓度时抑制毛细血管内皮细胞增殖^[25],高浓度抑制血管渗透性因子诱导的冠状动脉舒张^[26],并能抑制动脉平滑肌NO的生成^[21],抑制细胞间粘附分子(ICAM-1)及血管粘附分子(VCAM-1)^[27]。这些因素共同作用使受损伤动脉壁渗出减轻及炎症程度减轻,抑制动脉粥样硬化形成。

3.3 雌激素样作用及对更年期综合征作用:大豆研究目前主要集中在异黄酮作为植物雌激素的作用。由于长期使用激素,使子宫癌的发生率提高,因此正在寻找替代药物。研究者发现在兔、羊的子宫和McF-7细胞雌激素受体中用³H标记的1 β -E₂被5,7,4-三羟基异黄酮、大豆苷元及代谢物(雌马酚等)替代,如果以1 β -E₂相对摩尔结合力为100,则染料木素为0.9,大豆苷元为0.1,相当于1 β -E₂的0.1%~1%^[28]。

青春期妇女食用含有异黄酮的大豆蛋白,卵泡相延长,月经周期推迟,黄体相缩短^[29]。给去卵巢鼠喂含合成或天然异黄酮的饲料,能有效阻止因激素缺乏而引起的相关疾病,如肝脏、血浆中的胆固醇变化^[30]。大豆异黄酮对于高激素水平者呈现抗激素活性;低雌激素水平者如去卵巢动物、更年期妇女或手术绝经妇女显示雌激素活性,这取决于受试对象本身的激素代谢状态。

异黄酮对妇女更年期出现的许多与激素减退相关的疾病如骨质疏松、动脉粥样硬化、血脂升高有一定预防治疗作用。合成异黄酮(ipriflavone)临床用作抗骨质疏松的动物已使用多年。更年期妇女服用

异黄酮(80 mg/d)5~10周,血管弹性增强26%($P < 0.001$)^[31]。染料木素可阻止破骨细胞酸的分泌,减少骨质消溶。Anderson等给去卵巢的大鼠喂染料木素(0.5 mg/d)14 d,结果发现股骨密度增加约17%,骨小梁密度及数量提高,平均数量高于空白对照组,并可抑制去卵巢引起的血1,25-(OH)₂-D₃的升高^[32]。

3.4 免疫系统作用:大豆异黄酮具有提高非特异性免疫的功能。分别喂饲大鼠20和40 mg/kg大豆黄素,数据表明其具有剂量依赖性提高非特异性免疫功能的作用,可增强鼠的巨噬细胞功能,提高脾重量,使脾脏生成IgM作用增强,外周血淋巴细胞含量增多^[33]。大豆黄素对免疫系统的促进作用强于染料木素,能提高Con A激活的淋巴细胞分泌IL-2和IL-3^[34]。

3.5 抗炎作用:早在几千年前的中国文献就记载了大豆有治肠炎的作用。现代研究表明这种作用主要与染料木素有关。慢性炎症疾病通常伴有氧自由基和NO提高,诱导型NO合成酶(iNOS)促进NO形成。iNOS与酪蛋白激酶介导的信号传导途径相联系。染料木素作为酪氨酸激酶的抑制剂,起到一定的抑制NO形成的作用。研究者发现染料木素抑制IL-1、TNF、LPS诱导NO产物的生成。Geng用IL- β 诱导氮产物生成,NO合成酶激活和mRNA表达,加入染料木素后,此作用受到抑制^[35]。

Halina等用染料木素治疗TNBS诱导的豚鼠回肠炎,剂量小于0.1 mg/kg,有温和的抗炎作用,降低NO产物产生,粒细胞渗透和形成粘液结构,减弱形成iNOS和硝基酪氨酸的免疫化学组织株^[36]。染料木素可抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的血管通透性增强作用,抑制VEGF表达和释放^[37]。

4 开发应用前景

随着人类生活水平的提高,人们越来越重视身体的保健。大豆异黄酮对人体生理代谢有益的调节作用及其丰富的大豆资源,为其开发利用展示了广阔前景。它对于低激素水平者可以起到雌激素样作用,防治妇女更年期后激素消退产生的疾病,如骨质疏松、血脂升高等;对于高激素水平者可产生抗激素作用。大豆异黄酮有利于防治肿瘤发生,提高机体免疫功能,抗炎、降低胆固醇、预防心血管疾病的发生。我国传统中药有许多以大豆为原料的药物,如淡豆豉、大豆黄卷等。异黄酮药理研究进展对于这些传统药提出新的用途,并且我国大豆资源丰富,豆制品种类多样,如果能充分利用大豆中的特殊成分,一定能

取得良好经济和社会效益 目前,我们正在对大豆的发酵制品中药淡豆豉进行深入研究,初步实验研究结果显示该药具有广阔的开发前景和新的应用价值。

参考文献

1 Walter E D, *et al.* J Am Chem Soc, 1941, 63 3273
 2 Naim M, *et al.* Phytochemistry, 1973, 12 169
 3 Ohta N, *et al.* Agric Biol Chem, 1979, 43 1415
 4 Kudou S, *et al.* Agric Biol Chem, 1991b, 55 2227
 5 Toda, *et al.* J Jpn, 1997, 172 83
 6 Wang G, *et al.* J Agric Food Chem, 1990, 38 185
 7 Adrian AF, *et al.* J Agric Food Chem, 1994, 42 1905
 8 Loi C, *et al.* J Agric Food Chem, 1993, 41 1961
 9 Adrian A, *et al.* Pro Soc E Bio Med, 1998, 217 263
 10 Pollard M, *et al.* Nutr Cancer, 1997, 28 41
 11 Jing Y, *et al.* Anticancer Res, 1993, 13 1049
 12 Menon L G, Nutr Cancer, 1998, 30 74
 13 Lee K W, *et al.* Nutr Cancer, 1995, 24 267
 14 Yanagihara K, *et al.* Cancer Res, 1993, 53(23): 5815
 15 Murill-W B, *et al.* Carcinogenesis, 1996, 17(7): 1451
 16 Makela S, *et al.* Pro Soc E Bio Med, 1998, 217 310
 17 Peterson G, *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 1991, 179 661

18 Powis G, *et al.* Clin Biochem, 1991, 24 385
 19 Peterson T G, J Nutr, 1995, 125 784s
 20 Anthony M S, *et al.* J Nutr, 1996, 126(1): 43
 21 Anthony M S, *et al.* Vasc Biol, 1997, 17(11): 2524
 22 Tovar P C, *et al.* J Nutr, 1998, 128(5): 839
 23 Murphy C T, *et al.* Eur J Biochem, 1993, 216(2): 639
 24 Fotsis T, *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90 2690
 25 Kud D, *et al.* Am J Physiol, 1993, 265 H586
 26 Marczin N, *et al.* Am J Physiol, 1993, 265(3 Pt2): 1014
 27 Weber C, *et al.* J Immunol, 1995, 155 445
 28 Shutt D A, J Endocr, 1972, 52 299
 29 Aedin A, *et al.* Am J Clin Nutr, 1994, 60 333
 30 Arjmandi B H, *et al.* Nutr Res, 1997, 17(5): 885
 31 Nestel P J, *et al.* Vasc Biol, 1997, 17(12): 3392
 32 Anderson J J B, *et al.* Pro Soc E Bio Med, 1998, 217 345
 33 Zhang R Q, *et al.* Nutr Cancer, 1997, 29(1): 24
 34 Wang W Q, *et al.* Nutr Cancer, 1997, 29(1): 29
 35 Geng Y, *et al.* J Cell Physiol, 1995, 165 545
 36 Halina S K, *et al.* Pro Soc Exp Bio Med, 1998, 217 358
 37 Fujii E, *et al.* Naunyn-Schiedeberts-Arch-Pharmacol, 1997, 356(4): 475

(1999-06-14收稿
1999-07-26修回)

火绒草的研究进展[△]

中国农业科学院中兽医研究所(兰州 730050) 伍义行* 王建国 谢家声 郭福存

摘要 简要介绍了火绒草的来源、性味功能、形态特征、地理分布和资源状况,概述了火绒草的化学成分、药理活性和临床应用的研究进展,表明火绒草的研究和开发具有广阔的前景。

关键词 火绒草 化学成分 药理活性 临床应用

火绒草 *Leontopodium leontopodioides* (Willd.) Beauv. 别名: 老头草、薄雪草、老头艾,系菊科火绒草属植物火绒草的干燥全草。夏、秋季采割,洗净晒干,以地上全草入药,是我国东北、西北等地民间常用中草药之一。

1 性味功能、形态特征、地理分布及资源状况

- 1.1 性味功能: 味微苦,性寒 具有清热凉血、消炎利尿等功能
- 1.2 形态特征: 多年生草本植物,高 15~ 30 cm,全株密被白色绒毛。茎通常从基部丛生,直立或斜上,不分枝。叶互生,无柄,披针形或条形,全缘,长 1~ 3 cm,宽 3~ 5 mm,两面密生白色绒毛。夏季开花,头状花序,无梗,3~ 5个簇生于茎顶,基部有 3~ 5片三角披针形苞叶,苞叶密被灰白色毛,总苞的苞片覆

瓦状排列,外层苞片较小,被密毛,内层较长,先端膜质。瘦果长圆形,有短毛,黄褐色^[1]。

1.3 地理分布及资源状况: 多生于草原、山坡、山埂等处,广泛分布于我国东北、西北、西南等地,野生资源极其丰富

2 化学成分

从火绒草 70%乙醇提取物的正丁醇可溶部分经溶剂萃取、硅胶干柱层和离心薄层分离等方法,共得分 3个结晶单体,分别为咖啡酸 (caffeic acid)、香草酸 (vanillic acid)和一种含有酚羟基的醛类化合物^[2],并得分原儿茶醛和反式桂皮酸^[3]。

从火绒草 95%乙醇提取物的甲醇可溶部分得分阿魏酸 (ferulic acid)和β-谷甾醇,两者系首次从该植物中得分^[4]。

* Address: Wu Yihang, Institute of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 伍义行 男,27岁,土家族,1996年四川畜牧兽医学院中兽医专业毕业,学士,现为浙江大学动物科学系硕士研究生,研究方向为预防兽

△国家“九·五”科技攻关项目