

经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA)术后再狭窄等问题,心血管医生正积极寻找抗动脉粥样硬化,抑制影响血管平滑肌增殖的药物。张俊平等初步提出苦参碱为一蛋白激酶 C(PKC)抑制剂^[16],而 PKC是涉及细胞磷脂酰肌醇代谢应答的中心环节,参与多种细胞内外信号传导,影响细胞增殖及其他功能,从这一方面扩展,苦参碱的研究应用前景非常广阔,但临床尚需解决提纯等制剂问题

参考文献

- 1 沈映君主编. 中药药理学. 上海: 上海科学技术出版社, 1997 61
- 2 Zhang B H, *et al.* 中国药理学, 1990, 11(3): 253
- 3 曾建新, 等. 中国药理学通报, 1986, 12(6): 574

- 4 辛洪波, 等. 中国药理学, 1987, 8(5): 501
- 5 李锐松, 等. 中国药理学, 1986, 7(3): 216
- 6 姚建安, 等. 中国药理学, 1989, 10(4): 315
- 7 周金黄, 等. 中国药理学. 上海: 上海科技出版社, 1986 104
- 8 Zhang S S, *et al.* 药学报, 1990, 25(8): 637
- 9 Whan G L, *et al.* 中国药理学, 1994, 15(3): 279
- 10 Whan Y L, *et al.* 中国药理学, 1991, 12(3): 263
- 11 许青媛. 陕西新医药, 1985, 14(7): 62
- 12 刘晶星, 等. 上海第二医科大学学报, 1991, 11(2): 140
- 13 陈福祥, 等. 中华实验和临床病毒学杂志, 1995, 9(2): 115
- 14 刘晶星, 等. 上海第二医科大学学报, 1993, 13(3): 183
- 15 朱莉, 等. 上海第二医科大学学报, 1998, 18(3): 204
- 16 张俊平, 等. 第二军医大学学报, 1995, 16(6): 513
- 17 李锐松, 等. 中国药理学, 1986, 7(3): 219

(1999-05-06收稿)

水飞蓟素药理研究进展

沈阳药科大学天然药物化学研究室 (110015) 孙铁民* 李 铤

摘 要 水飞蓟素为临床上广泛使用的药物之一, 归纳其药理作用特点, 包括抗自由基活性, 抗脂质过氧化作用, 抗脂氧酶作用, 抗谷胱甘肽 (GSH) 排空作用, 抗肿瘤作用和降血脂作用。

关键词 水飞蓟素 药理作用 天然产物

在众多的抗自由基天然产物中, 水飞蓟素 (silymarin) 为少数几个在临床上广泛使用的药物之一, 而且经过近 30 年的临床检验, 证明该药的确切疗效和极低的毒性。近年来对该药的研究较为活跃, 归纳该药的主要作用特点有以下几点:

1 抗自由基活性

水飞蓟素对于由 CCl_4 ^[1]、半乳糖胺、醇类^[2]和其它肝毒素 (如 *Amanita phalloides*)^[3]造成的肝损害有保护作用。1990 年 Lotteron 等人报道了在小鼠肝微粒体内, 水飞蓟素能减少由 CCl_4 代谢物引起的体外脂质过氧化及由还原型辅酶 II (NADPH) 单独引起的过氧化作用^[4], 这些都表明水飞蓟素为链中断抗氧化剂或为自由基清除剂。

Carlos 等人用化学发光法测定水飞蓟宾 (silybin) 和水飞蓟素体外抗超氧阴离子 $\text{O}_2^{\cdot -}$ 、羟基自由基、烷氧基自由基的作用^[5]。

水飞蓟素和水飞蓟宾能抑制 $\text{H}_2\text{-O}_2$ -luminol 产生的化学发光。采用此种方法可以判断物质的抗氧化能力。与 (+) 儿茶素 (catechin) 和 Vit E 相比, 抑制此体系化学发生 50% 时, 水飞蓟素的浓度为 0.30

$\mu\text{g/mL}$, 水飞蓟宾为 $0.75\mu\text{g/mL}$, 儿茶素为 25ng/mL , Vit E 为 $30\mu\text{g/mL}$ 。

水飞蓟素和水飞蓟宾抑制 luminol 过氧化酶产生的化学发光, 则表示其抗超氧阴离子的作用。与 SOD 比较, 抑制化学发光 50% 时, SOD 的浓度为 3.2ng/mL , 水飞蓟素为 $0.8\mu\text{g/mL}$, 水飞蓟宾为 $5.5\mu\text{g/mL}$, 说明水飞蓟素和水飞蓟宾抗超氧阴离子作用较弱。

采用特丁基氢过氧化物与亚铁离子的化学发光法, 来判定水飞蓟宾和水飞蓟素对烷氧基自由基的作用。抑制化学发光 50% 时, 水飞蓟素浓度为 $1.6\mu\text{g/mL}$, 水飞蓟宾为 $2.8\mu\text{g/mL}$, Vit E 为 $2.5\mu\text{g/mL}$ 。这个结果表明水飞蓟素和水飞蓟宾对烷氧基自由基有非常强的清除作用。

H_2O_2 被催化能生成氧气 (O_2), 通过测定生成 O_2 的量, 可以间接判定 H_2O_2 对物质的氧化作用, 但无论是 SOD 还是水飞蓟宾二琥珀酸酯二钠盐 (SDH) 都不能改变 O_2 的生成速度, 表明他们两者都无清除 H_2O_2 的作用。

采用脱氧核糖法测定 SDH 对羟基自由基的清

* Address: Sun Tiemin, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

孙铁民, 男, 41 岁, 副教授, 博士, 1984 年毕业于沈阳药科大学, 从教 15 年, 发表论文十几篇, 主持国家“八·五”攻关等科研课题, 现为沈阳药科大学药物化学教研室主任。

除作用,其结果表明 SDH不象其它黄酮类抗氧化剂,如槲皮素和 myricetin, SDH在含有 Fe^{3+} -EDTA和 H_2O_2 的体系中不刺激 $\cdot\text{OH}$ 的生成,而且无论是否存在 EDTA,均能抑制脱氧核糖的降解。SDH在无 EDTA存在时也能抑制脱氧核糖降解,说明它具有一定金属离子络合能力,但这种作用并不与其浓度成正比,只能说明络合能力较弱。而且实验表明 SDH能与 $\cdot\text{OH}$ 迅速结合,其反应速度常数为 $K=(1.0\sim 1.2)\times 10^{10}/\text{ms}$

2 抗脂质过氧化作用

水飞蓟素和水飞蓟宾为抗氧化自由基活性物质,其抗脂质过氧化的作用已经被实验证实。Philippe等^[6]人报道水飞蓟素对由 CCl_4 诱导所致脂质过氧化的保护作用,并讨论了作用机制,指出水飞蓟素具有防止 CCl_4 诱导的脂质过氧化作用,即水飞蓟素减少 CCl_4 的代谢激活生成的自由基和对这些自由基有清除作用。

水飞蓟宾或水飞蓟素能使 CCl_4 对脂质的共价结合明显减少。 CCl_4 所致的脂质过氧化被水飞蓟素和水飞蓟宾分别减少 72% 和 32%。

Valenguella^[7]等人报道 SDH对由 NADPH-Fe^{2+} -ADP和特丁基氢过氧化物诱发微粒体脂过氧化抑制作用。评价脂质过氧化的方法为测定生成的丙二醛和化学发光。结果表明水飞蓟素对 $\cdot\text{OH}$ 的清除作用强于对丁氧基自由基的清除作用。 $\cdot\text{OH}$ 自由基可攻击脂肪酸、蛋白质核酸,导致组织损伤。在所有活性氧自由基中, $\cdot\text{OH}$ 引起的损害最大。

Bindoli^[8]等人研究了水飞蓟素在线粒体和微粒体中抗 Fe^{2+} 抗坏血酸或 NADPH-Fe^{2+} -ADA 诱发的脂质过氧化作用。通过 O_2 摄入量、丙二醛生成和线粒体膨胀来确定水飞蓟素的抗脂质过氧化作用。在其实验中,当水飞蓟素先于 Fe^{2+} 抗坏血酸加入线粒体时,其浓度为 $3\mu\text{mol/L}$ 即可产生抗脂质过氧化作用,而在 $20\mu\text{mol/L}$ 时则完全抑制由 Fe^{2+} 抗坏血酸引发的脂质过氧化作用。反之将 Fe^{2+} 抗坏血酸先于水飞蓟素加入线粒体中时,水飞蓟素在 $80\mu\text{mol/L}$ 时,完全抑制 Fe^{2+} 抗坏血酸诱发的脂质过氧化。

水飞蓟素抗由 Fe^{2+} 抗坏血酸诱发脂质过氧化作用。可以从 O_2 摄入量和丙二醛的生成量中观察到,水飞蓟素在 $25\mu\text{mol/L}$ 时,可完全抑制脂质过氧化发生,并且在等摩尔浓度时,水飞蓟素在线粒体中抗脂质过氧化作用为 α -生育酚的 10 倍。

在肝微粒体内,水飞蓟素能抑制由 NADPH-

Fe^{2+} -ADP 诱导的脂质过氧化。其浓度与在线粒体内抑制脂质过氧化的浓度大致相同。

Valenguella^[9]等人研究了水飞蓟素对由乙醇诱导的肝脂质过氧化的抑制作用,当口服乙醇时,由于乙醇被细胞色素 P4501E1 氧化代谢,生成烷氧基自由基,它使肝脂质过氧化,产生丙二醛和促使化学发光加强。同时,也使肝中的谷胱甘肽 (GSH) 减少了 36%,氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 增加 128%,GSH/GSSG 比值减少。然而预先给予水飞蓟素时,当单独给乙醇时,丙二醛的生成和化学发光加强受到完全抑制。这表示由乙醇引起的肝脂质过氧化受到抑制。水飞蓟自己本身能作为自由基清除剂,特别是对由细胞色素 P4501E1 代谢激活所生成的乙氧基自由基有较强的清除作用。通过灭活这些自由基,水飞蓟素阻碍这些自由基与不饱和脂肪酸的作用。水飞蓟素能使肝中总 GSH 增加 32%。

我国学者芮耀诚等人研究了水飞蓟宾对缺血-再灌注脑产生氧自由基、脂质过氧化物及白三烯 (LT) 的影响^[10]。以脑缺血沙土鼠为模型,将 SOD 和丙二醛作为指标,观察药物对氧自由基、LT 及脂质过氧化的作用。脑缺血再灌注损伤引起脑组织中 SOD 和 MDA 含量的显著变化, SOD 值降低, MDA 升高, 水飞蓟宾 100, 200, 400 mg/kg, 使沙土鼠脑缺血损伤后的 SOD 含量显著升高, MDA 显著降低。脑缺血 30 min, 再灌注 30 min 后, LT 含量显著升高, 水飞蓟宾 (200 mg/kg) 能显著降低缺血再灌注引起的 LT 升高。

Antonello^[11]等人给小鼠服高铁饮食并服用水飞蓟宾 100 mg/(kg·d), 4 个月后测定其脂质过氧化, 其结果表明肝的 GSH 水平增高, 特别是 GSSG 水平也增高, 这虽然与常规细胞氧化应激时, GSH 减少相矛盾, 但是高水平的 GSSG 反映了由 GSH 过氧酶代谢脂质氢过氧化, 而使 GSH 氧化加剧。实验结果还表明, 使用水飞蓟宾能防止脂质过氧化和肝 GSH 增加。而且还说明水飞蓟素也为铁离子络合剂, 即水飞蓟宾通过双重作用减少铁离子超载所致毒性。

3 抗脂氧酶作用

Dgle^[12]等人发现脂氧酶抑制剂对冷束缚应激所成的胃溃疡有较强的抑制作用。并指出其溃疡生成涉及 LT。而水飞蓟素在其实验模型中, 显示具有较好脂氧酶抑制作用。其抗溃疡作用优于雷尼替丁, 溃疡指数 (ulcer index) 为 $(0.58 \pm 0.34)\%$ ^[13]。

Fiebrich 等^[14]在体外实验也证明水飞蓟素为脂

氧酶抑制剂和前列腺素合成酶抑制剂。Pueria^[15]等人研究水飞蓟素在各种炎症模型上和白细胞迁移的药理作用,表明水飞蓟素对由角叉菜胶引起急性炎症的抑制作用,其 ED_{50} 为 62.42 mg/kg。水飞蓟素对由甲苯引起的小鼠耳水肿模型作用,依据临床给药不同而产生不同药效。局部给药时的抑制率为 44.52%,而吲哚美辛为 35.96%,而经腹腔内给药作用较低,说明其生物利用度较低。水飞蓟素在高剂量时能抑制由角叉菜胶所致的白细胞浸润, ED_{50} 为 73.34 mg/kg,而且中性白细胞迁移也明显减少。这表明水飞蓟素在体内有较强的抗炎作用,正是由于水飞蓟素的抗自由基作用,使其能抑制环氧酶和脂氧酶,并预示水飞蓟素除保肝作用外,还可作为抗炎药物使用。

我国学者林爱友^[16]等人认为脑组织和脑血管含有丰富的脂氧酶,具有合成 LT 的能力,脑缺血时 LT 释放增加。以槲皮素为对照,研究了水飞蓟素对培养猪脑基底动脉合成及释放 LT 的影响。其研究结果表明水飞蓟素同槲皮素一样,具有抑制脑血管内 5-脂氧酶合成和释放 LT 的作用,这揭示水飞蓟素对脑缺血具有保护作用。

4 抗 GSH 排空作用

GSH 被认为是对抗化学诱导细胞毒最重要的生物分子^[17]。GSH 能参与活性异生物质的清除,氢过氧化物的还原或直接清除自由基。GSH 在异生物物质诱导肝损伤中的保护作用已经为实验所证实。

水飞蓟素和 SDH 具有对异生物物质,包括毒伞素(phalloidin)、鹅膏蕈碱(α -amanitin)、镨(praseodymium)、 CCl_4 、乙硫酰胺(ethione)引起肝毒性具有保护作用。

水飞蓟素不同于其它抗氧化的黄酮类似物,它可以增加肝和其它组织中 GSH 水平。已发现服用水飞蓟素后,在肝、肠、胃等消化器官中,GSH 增加,说明水飞蓟素能增加氨基酸的内脏通透性,这使 GSH 合成增加,并且抑制由胆汁释放 GSH。在非消化器官如肺、脾、肾等器官,水飞蓟素不能影响其水平变化,在肾中其 GSH 水平稍有降低,这说明肾在体内是一个血浆 GSH 降解的主要部位^[18]。

水飞蓟素使 GSH 在消化器官内增加,可以保护上述组织免受异生物物质的损害,起到解毒作用。有报道使用 SDH 可以使服用过量乙硫酰胺苯酚小鼠肝中 GSH 增加,并且消除其药害作用^[19]。

5 抗肿瘤作用

各种活性氧能氧化鸟嘌呤形成 8-羟基鸟嘌呤,

造成 DNA 损伤,进而引起肿瘤,应用抗氧化剂,特别是自由基清除剂可以防止这一过程的发生。水飞蓟素作为一个有效的抗自由基物质也显示了预防和治疗恶性肿瘤的作用。近两年来对水飞蓟素的抗肿瘤作用研究得特别活跃。

Ahmad^[20]等人研究了水飞蓟素对引起小鼠皮肤肿瘤增长的若干个皮肤肿瘤启动因子(EGFR)的防护作用,实验证明这些皮肤肿瘤增长因子的作用完全可以被水飞蓟素抑制。在其研究中,使用含有 EGFR 表达的表皮肿瘤细胞 A431,评价水飞蓟素抗皮肤肿瘤的增长作用和由于激活 EGFR 导致细胞循环过程紊乱。用水飞蓟素处理过的细胞,完全抑制了配基诱导 EGFR 激活,并且不影响蛋白质水平。使用水飞蓟素也可导致酪氨酸磷酸化,在水飞蓟素抑制 EGFR 激活过程伴有 EGFR 内激酶活性受到抑制,用水飞蓟素处理细胞显示了对 DNA 合成及细胞增长的抑制。上述结果表明水飞蓟素对皮肤病的化学防护作用是由 EGFR 信息修补体系调节所致。

由于表皮生长因子受体和其家族的表皮生长因子在前列腺癌中起重要作用,因此,抑制表皮生长因子就成为一种防治前列腺癌的研究方向。Zi^[21,22]等人证明水飞蓟素能抑制人前列腺癌 Du145 细胞的生长。用人乳腺癌细胞 MDA-MB468 测定了水飞蓟素的活性,结果显示出极大的抑制作用。

Zi 等人^[23]还报道了水飞蓟素对 12-O-四癸酰基佛波醇-13-醋酸酯(TDA)和 oradaic acid(OA)引起小鼠皮肤肿瘤有抑制作用,预先以水飞蓟素处理小鼠皮肤然后加入 TPA 或 OA,则其诱发肿瘤作用被抑制,同时由 TPA 和 OA 引起的肿瘤坏死因子(TNF α)的 RNA 在小鼠皮肤上表达也被完全抑制。巨噬细胞产生的 TNF α 在肝脏类症损伤中起非重要的作用,如重症肝炎和慢性肝炎等病人体内产生 TNF α 的能力均高于正常人,肝脏表面存在大量的 TNF α 受体,在脂多糖(LPS)所致的肝损伤中,TNF α 是一个关键性介质。

我国学者张俊年等人^[24]也研究了水飞蓟素对肝脏类症损伤、TNF 产生及其生物活性的影响。结果表明:水飞蓟素在体内外均可显著抑制 LPS 诱导 TNF 产生,在体外能抑制 TNF 对肝细胞因子 GSG-7701 和成纤维细胞系 L929 的细胞毒作用;在体内对 LPS 诱导的痤疮丙酸杆菌致敏的小鼠肝脏类症损伤有保护作用。这表明水飞蓟素的保肝作用机制

(下转第附 2 页)

· 信息与文摘 ·

雪松精油的抗炎机制

松科植物雪松 *Cedrus deodara* (Roxb) 是一种生长在喜马拉雅地区山坡上的美观常青树。古代印度传统医药认为其木油可治疗类风湿性关节炎,但缺乏科学依据。作者等前曾用角叉菜胶导致的大鼠足肿模型测得其有抑制组胺、5-羟色胺、前列腺素和白三烯等介质的作用。木材经水蒸气蒸馏所得精油主要含苯并环庚烷类倍半萜。

为进一步了解此精油的作用机制,作者等又用能抑制肥大细胞释放组胺的化合物 48/80 [N-甲基-(对甲氧基丙胺)]和甲醛的复合物 [和使膜不稳定而促发炎症的制霉菌素 (nystatin)造成的大鼠足肿模型,以及对红细胞的溶血情况进行了研究。结果表明:雪松精油能抑制化合物 48/80 导致的足肿,说明其能使肥大细胞处于稳定状态。其对制霉菌素所引起的足肿也同样有抑制作用,说明其能使溶菌霉菌膜稳定。又测得雪松精油能抑制红细胞在低渗和受热下的溶血。由此推断,雪松精油的消炎作用可能是由于其膜稳定作用。

(史玉俊 摘译)

[Shinde U A, et al. Fitoterapia, 1999, 70: 251]

植物 *Vismia cayennensis* 中
连有异戊烯基的二苯甲酮类新化合物:

Vismiaphenones D~ G

藤黄科 (*Guttiferae*) 植物被认为是具有 HIV 抑制活性的

天然产物的重要资源,曾从该科胡桐属 *Calophyllum* 的 *C. langiferum* var. *austrocoriaceum* 中分离得到 (+)-calanolide A (I),它是一个有专属性的 HIV-1 逆转录酶抑制剂,现在正在进行 I 期临床试验。另一新的 camboginol 类异戊烯化二苯甲酮抗 HIV 物——guttiferones 则可从该科藤黄属 *Garcinia* 或其它植物中获得。

作者对该科植物 *Vismia cayennensis* (Jacq) Pers 进行研究,以期发现新的具有生物活性的化合物。干燥植物叶 872 g 按照文献方法提取,得到 77.6 g 提取物。取其中 10 g 溶于水,分别用 hexane, MeOTBu, EtOAc 萃取,MeOTBu 萃取物再进行 Sephadex LH-20 柱层析,CH₂Cl₂-MeOH (1:1) 洗脱,发现第 2 流分具有活性。将该流分通过 HPLC 纯化,得到 4 个新化合物 vismiaphenones D~ G (VII~X),结构式均为连有异戊烯基的二苯甲酮类物质。

作者对这 4 个新化合物进行了初步的抗 HIV 活性筛选,发现只有 VII (图 1) 显示活性 (EC₅₀ 约为 11 mg/mL) 与 guttiferones 一样,VII 并不表现细胞保护作用,对 CEM-SS 宿主细胞反而具有细胞毒作用。

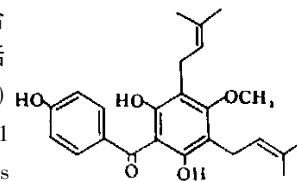


图 1 vismiaphenones D (VII) 的结构

(常海涛 摘译 史玉俊 校)

[Richard W F, et al. J Nat Prod, 1999, 62(1): 67]

(上接第 231 页)

可能与其抑制 TNF 的产生和活性有关

6 降血脂作用

动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 是心、脑血管病的重要病理基础,血浆脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化形成的重要危险因素。大量临床试验证明,血浆甘油三酯 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高或高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平下降,都会使冠心病的危险性增加,与此相反,降低血浆 TC 和 LDL-C 水平或升高 HDL-C 水平,可延缓动脉粥样硬化病变的进展,减少冠心病的危险性。极低密度脂蛋白 (VLDL) 和 TC 可能不是独立的危险因素,但是它们与心血管病的死亡率也有明显联系,所以,调整和控制血脂水平是降低动脉粥样硬化发病率和死亡率的重要手段之一。水飞蓟素体外实验具有抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 的作用。Krecman 等人^[25]研究水飞蓟素对高胆固醇饮食小鼠引起血胆固醇过多症的抑制并以丙丁酚作对照药。其结果表明:水飞蓟素和丙丁酚对总胆固醇和 VLDL-C 和 LDL-C 及亚型 HDL_a 和 HDL_b 都有显著升高作用,

但丙丁酚只有降低作用。

参考文献

- 1 Muiel P, et al. J Appl Toxicol, 1990, 10: 225, 281
- 2 Raven M, et al. Arzneim Forsch, 1971, 21: 211
- 3 Vogel G, et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1984, 73: 355
- 4 Letteron P, et al. Biochem Pharmacol, 1990, 39: 2027
- 5 Carlos P, et al. Radicals Drug Dev Res, 1993, 29: 73
- 6 Philippe L, et al. Biochem Pharmacol, 1990, 39: 2027
- 7 Valengueta A, et al. Experientia, 1986, 42: 139
- 8 Bindoli A, et al. Biochem Pharmacol, 1977, 26: 2405
- 9 Valengueta A, et al. Biochem Pharmacol, 1985, 34: 2209
- 10 芮耀诚,等. 中国药理学报, 1990, 11: 418
- 11 Antonello P, et al. Gastroenterology, 1985, 109: 1941
- 12 Dgle C, et al. Eur J Pharmacol, 1985, 2: 285
- 13 Alarcon L, et al. J Pharm Pharmacol, 1992, 44: 929
- 14 Fiebrich F, et al. Experientia, 1979, 35: 1548, 1550
- 15 Pueria D, et al. J Pharm Pharmacol, 1996, 48: 968
- 16 林爱友,等. 中国药理学报, 1989, 10: 414
- 17 Videla L, et al. Life Sci, 1982, 31: 2395
- 18 Valengueta A, et al. Planta Med, 1989, 55: 420
- 19 Ralando C, et al. Planta Med, 1989, 55: 417
- 20 Ahmad N, et al. Biochem. Biophys Res commun, 1998, 247: 294
- 21 Zi A, et al. Cancer Res, 1998, 58: 1920
- 22 Zi D, et al. Clin Cancer Res, 1998, 19: 1055
- 23 Zi X, et al. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 239: 334
- 24 张俊年,等. 药学报, 1996, 31: 577
- 25 Krecman. et al. Planta Med, 1998, 64: 138

(1999-08-11 收稿)