

Tan II A (0.5 μ g/mL) 作用于 HL-6 细胞,能诱导肿瘤细胞分化成熟,并伴有细胞凋亡发生。流式细胞术分析发现 S 期细胞明显减少,细胞被阻止于 G0/G1 期,细胞增殖指数降低,部分细胞发生凋亡,出现亚二倍体凋亡峰,细胞癌基因表达 c-fos 增高, c-myc 及 bcl-2 降低。因此 Tan 抗肿瘤作用可能是诱导肿瘤细胞分化,同时诱导凋亡或诱导肿瘤细胞分化成熟,最终走向凋亡。

2 临床应用

Tan 临床上主要用于治疗冠心病、痤疮、痛经、失眠症及抗菌消炎,如扁桃体炎、耳疖、化脓性骨髓炎、烧伤中的金葡菌感染,效果显著^[28-31]。抗肿瘤作用临床尚未见报道,有待进一步研究以探索 Tan 治疗恶性肿瘤的临床应用前景。

综上所述,丹参的提取物 Tan 不仅具有天然抗氧化作用、抗动脉粥样硬化、降低心肌耗氧量等心血管药理作用及抗菌消炎作用,而且更重要的是具有明显的抗肿瘤作用。其抗肿瘤作用机制可能与诱导肿瘤细胞分化、凋亡有关。目前, Tan 在临床非肿瘤领域已得到广泛应用,相信随着对 Tan 抗肿瘤作用基础与临床研究的深入,很有希望作为一种新的抗肿瘤药运用于临床,为恶性肿瘤的治疗作出贡献。

参 考 文 献

- 1 房其年,等. 化学学报, 1976, 34(3): 197
- 2 张玉五,等. 西安医科大学学报, 1990, 11(2): 191
- 3 曹恩华,等. 生物物理学报, 1996, 12(2): 339
- 4 赵燕,等. 生物化学与生物物理学报, 1995, 27(6): 610
- 5 张文军,等. 中国动脉硬化杂志, 1996, 4(4): 45
- 6 黄熙,等. 国外医学 中医中药分册, 1995, 17(1): 9
- 7 徐长庆,等. 中国病理生理学杂志, 1997, 13(1): 443
- 8 陶军,等. 中华麻醉学杂志, 1996, 16(5): 202
- 9 买长江,等. 河南医学研究, 1995, 4(3): 236
- 10 高玉桂,等. 药学报, 1979, 14(2): 75
- 11 张玉五,等. 上海中医杂志, 1965, 2: 6
- 12 武汉市医学科学研究所. 新医药杂志, 1977, 6: 33
- 13 钱艳芬,等. 中华血液学杂志, 1981, 2(4): 241
- 14 付乃武,等. 中华肿瘤杂志, 1981, 3(3): 165
- 15 翁维良. 山西医药杂志, 1986, 15(6): 347
- 16 张玉五. 西安医科大学学报, 1986, 7: 403
- 17 Wu W L, *et al.* Am J Chin Med, 1991, 19(3): 207
- 18 陈惠仁. 白血病, 1996, 5(1): 56
- 19 Huang M E, *et al.* Blood, 1988, 72(2): 567
- 20 王振义,等. 中华血液学杂志, 1994, 15(20): 105
- 21 Yuan S L, *et al.* Chin J Cancer Res, 1996, 8(4): 244
- 22 袁淑兰,等. 癌症, 1996, 15(6): 408
- 23 袁淑兰,等. 肿瘤, 1997, 17(5): 268
- 24 袁淑兰,等. 实用肿瘤杂志, 1997, 12(6): 253
- 25 王修杰,等. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(6): 412
- 26 王修杰,等. 华西医科大学学报, 1996, 27(4): 288
- 27 黄韧敏,等. 中国肿瘤临床, 1997, 24(7): 500
- 28 上海丹参 201 临床协作组. 中草药通讯, 1978, 9(1): 37
- 29 王定帮,等. 中华皮肤科杂志, 1988, 21(3): 167
- 30 李隆敏,等. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 435
- 31 高晓山,等. 中草药通讯, 1978, 9(4): 33

(1999-06-25 收稿)

药用植物内生真菌及其 具宿主相同活性成分的机制初探[△]

云南大学生物系 (昆明 650091) 曾松荣* 徐成东 王海坤 张玲琪**

摘 要 综述了国内外对从一些抗癌药用植物中分离的内生真菌以及其中个别菌株产生与宿主相同或相似生理活性成分的研究进展,并对个别内生真菌产生生理活性成分的机制作了初步探讨。

关键词 药用植物 内生真菌 活性成分 基因传递

癌症是人类尚未攻克的一种顽疾,因此,抗癌药物的筛选自然就成了现今的一个热点。植物是抗癌药物的主要来源之一,但这些化合物在植物体内含量一般都很低,且有些化合物只存在于植物体的某一特定部位或某一生长时期,靠天然采挖不仅受地理、环境、时间等因素的影响,而且过度采挖可能导致该物种的枯竭,这样会造成植被和人类生存环境

以及生物多样性不可弥补的损失。因此,要从根本上解决抗癌药物的供应问题,必须寻找新的途径。

一个最具启发性的研究进展,就是近年来一些研究表明某些抗癌药用植物中个别内生真菌能够产生与宿主相同或相似的生理活性成分,这是一个令人兴奋的研究结果。由此,有关内生真菌的研究已越来越引起广泛的注意。现结合我们的工作,将国内外

* Address: Zeng Songrong, Department of Biology, Yunnan University, Kunming

曾松荣 男, 1964 年生, 湖南邵阳市人。80 年代末毕业于湖南大学生物系, 曾在湖南洞口县任中学教师。现为云南大学生物系微生物学专业硕士研究生, 师从张玲琪教授。已在国内有关学报上发表论文 2 篇。

** 通讯联系人

[△]云南省应用基础研究资金 (96C009M) 和国家自然科学基金 (39860005) 资助项目

一些有关药用植物内生真菌的研究进展以及对个别内生真菌产生与宿主相同或相似生理活性成分的可能机制概述如下。

1 从一些药用植物中分离的内生真菌

在美国, Strobel 等人^[1]从短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt. 的树皮中分离出 200 多种微生物, 其中有一种内生真菌 *Taxomyces andreanae* 能产生紫杉醇, 现在这一研究结果已引起广泛兴趣。目前国外从红豆杉及近缘植物分离紫杉醇的微生物工作已陆续有所报道^[2~4]。我国学者也相继开展抗癌药用植物内生真菌的研究工作。1994 年, 北京大学邱德有等从云南红豆杉 *T. yunnanensis* 的树皮中分离出 80 多个真菌菌株, 其中有一个菌株具有产紫杉醇的能力^[5]; 1999 年, 中山大学王伟等人从南方红豆杉 *T. chinensis* var. *mairei* 中分离得到 87 个真菌菌株, 其中有 6 个菌株能分泌紫杉烷类化合物, 它们分别属于头孢霉属、轮柄梳霉属和无孢菌群等。红豆杉内寄生真菌的存在并同宿主一样具有产紫杉烷的能力, 这可能不是个别现象^[6]。由此可见, 利用微生物通过人工发酵法生产与植物相同或相似的次生代谢产物是有可能的。这一现象提示, 为获得更多的天然产物, 保护生态系统中的生物多样性是至关重要的, 因每一个这样的系统都有可能成为资源研究中的宝库。真菌是这一宝库的成员之一, 就目前所知, 在自然界中还有 90% ~ 95% 的真菌为未知类群, 对它们的研究还仅仅是开始。因此, 对这类资源的研究和开发前景十分广阔, 故有人认为“真菌是一群可以下金蛋的鹅”^[7]。

云南大学张玲琪等近年来分别从长春花 *Catharanthus roseus* 桃儿七 *Sinopodophyllum hexandrum* 等植株中分别分离到产抗癌药物长春新碱和鬼臼毒素类似物的内生真菌^[8,9]。从长春花植株中分离出 21 株真菌, 其中有 4 株产长春新碱类似物, 它们分别属于镰刀菌属、交链孢属和无孢菌群等。从桃儿七植株中共分离得到 28 株真菌, 其中有两株产鬼臼毒素类似物, 它们分别属于青霉属和交链孢属。通过比较发现, 以上产生与宿主相同或相似生理活性成分的内生真菌菌株之间并不存在种属联系。并且发现在分离出来的内生真菌中, 有些分离的频率高, 而有些分离频率低。我们目前正采用南方山荷叶 *Diphylleia sinensis* Li 的根、根状茎及叶柄等部位继续进行有关内生真菌方面的研究工作, 所分离出的内生真菌的情况也与上述相符, 这说明内生真菌与宿主之间具有相互选择的特性。但还有一个

方面的原因是不同来源的植株, 由于其生长环境或季节不同, 因而分离得到内生真菌的数量和种类可能不同。它们在不同的植物微生态系统中, 通过不同微生物之间相互作用, 建立了一种生态平衡。此外在德国鸢尾 *Iris germanica* L. 根状茎中分离得到了产鸢尾酮的丝状真菌^[10], 实际上也属于这一范畴的工作。

2 个别内生真菌产生活性成分的机制初探

宿主植物与其内生真菌由于长期的共同生活因而关系非常密切, 它们相互之间的影响是很大的。目前, 已有不少研究者从药用植物中筛选出个别内生真菌, 它们能够产生与宿主相同或相似的生理活性成分。由此可产生这样的假设: 具有相同次生代谢产物的生物合成途径有可能是由于相关基因的直接传递, 这种传递可以发生在“共生生物-寄主”或“寄生生物-寄主”间的相互作用过程中; 或者更直接地在共同生活的环境中(如土壤), 经长期相处直接接触而传递吸收遗传物质。Ti 质粒从 *Agrobacterium tumefaciens* 传递到寄主植物中就是遗传物质进入到共生体中, 其基本的生化过程信息有时还会传递到其他生物中去。在生物早期的系统发育过程中, 一些具有完全互补的遗传特性或参与代谢过程的其它整个生物(如细菌或蓝藻), 被认为可组合进真核细胞并发育成线粒体和叶绿体^[11,12]。“内共生理论”还认为, 在共生体内, 一旦次生代谢中有益生化途径的表现, 它就能被其他生物所利用, 表现出相互作用和“协同进化”(co-evolution)^[13]。有的真菌激素, 包括有性生殖过程中的一些激素, 其化学结构与哺乳动物的性激素十分相似, Roth 等认为哺乳动物的某些细胞调节机制即是从微生物协同进化而来^[14]。

综上所述, 一些抗癌药用植物的内生真菌显示出一定的多样性, 其个别内生真菌产生与宿主相同或相似的生理活性成分是可能的。其产生的机制我们更倾向于这一观点: 宿主可能将其遗传物质或信息传递给其内生真菌, 使之在一定程度上具有和宿主相同或类似的代谢途径, 并导致其产生某些特定物质。其中的机制尚待进一步的研究, 并且需要确切的证据加以证实。

致谢: 本文承蒙云南大学省微生物研究所魏蓉城教授审阅。

参考文献

- 1 Strobel G, et al. Mycotax on, 1993, 47 71
- 2 Stierle A, et al. Science, 1993, 260 214
- 3 Strobel G, et al. Microbiology, 1996, 142 435
- 4 Li J Y, et al. Microbiology, 1996, 142 2223

5 邱德有,等.真菌学报,1994,13(4): 314

6 王 伟,等.中山大学学报(自然科学版),1999,38(3): 116

7 陈毓亨,等.国外医学 药学分册,1994,21(1): 36

8 郭 波,等.云南大学学报,1998,20(3): 214

9 李海燕,等.云南大学学报,1999,21(3): 243

10 张玲琪,等.菌物系统(原《真菌学报》),1999,18(1): 49

11 梁宗琦,等.生物多样性,1999,7(2): 145

12 翟中和编.细胞生物学.北京:高等教育出版社,1995 379

13 Roth J.*et al.* Ann New York Academy Sci,1986,436 1

14 王伯荪,等著.植物种群学.广州:广东高等教育出版社,1995 294

(1999-11-24收稿)

中药溶出度的研究概况

广西梧州市药检所(543000) 薛 漓*

摘 要 研究表明,剂型、生产工艺、辅料等因素对中药溶出度均有影响,对同一品种不同厂家的中药制剂的溶出度作了对比考察,并对测定溶出度的方法作了总结

关键词 中药 溶出度 影响因素

溶出度是指固体药物制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度。溶出度的大小直接影响药物的生物利用度。西药片剂、胶囊剂早已将溶出度测定作为常规质控方法,对中药溶出度的研究也日益增多,笔者拟对此作一综述。

1 影响中药溶出度的一些因素

1.1 剂型:研究表明,药物的溶出度与剂型有密切的关系。孙永珠等^[1]报道,毛冬青片剂 30 min 释放量与胶囊剂 2 min 释放量相近,50 min 时的释放量后者为前者的 2.2 倍。舒胆灵胶丸与微囊型胶囊剂的溶出度对比结果表明^[2],后者的溶出度 30 min 达 80% 左右,45 min 达 90% 左右,1 h 基本全部溶出,而胶丸剂 1 h 仅溶出 10% 左右,差别显著。雷公藤滴丸中雷公藤内酯醇的溶出速率则明显高于片剂^[3]。一般来说,中药片剂中素片的溶出度优于糖衣片:如头痛定糖衣片 T_{50} (主成分溶出 50% 时所需要的时间)为素片 T_{50} 的 2 倍以上^[4]。不同厂家的复方丹参片样品间相对累积释放量有显著性差异,其中 T_{50} 最快与最慢相差 10 倍,但如果除去糖衣后再作溶出速率试验,结果其溶出速率无明显差别,建议不包糖衣或改包薄膜衣,以提高本品质量和生物有效性^[5]。刘产明等^[6]以盐酸小檗碱为指标,比较了胃幽净漂浮片和普通片的溶出速率,结果前者 T_{50} 为 1.18 h,具备缓释作用;而后者 T_{50} 为 3.16 min,并在 15 min 内全部溶解。

1.2 生产工艺:范成德等^[7]对用不同提取方法试制的 4 种人参叶皂苷片剂(提取片、水醇片、浸膏片和

生药粉末片)进行溶出度测定对比,结果在不同介质中溶出速度有一定差异。中药粉碎度对溶出度有明显影响。三七微粉、细粉、粗粉和颗粒在 45 min 时溶出物含量和三七总皂苷溶出量测定结果表明,粒度越小溶出度越大^[8]。对于由中药粉末制成的丸剂来说,粉末粒度对丸剂溶散时间和药物溶出度的影响恰好相反,粉末粗使丸剂溶散快,但成分溶出慢;粉末细,则丸剂的溶散慢,同样也影响成分溶出。对不同工艺生产的加味道遥丸(水泛丸)的溶散与溶出的系统研究表明,用 100 目粉末泛制,经 80℃ 间歇干燥而成的丸剂,溶散时间较短,溶出度较大^[9]。雷佩琳等报道^[10],用湿热灭菌的二妙丸,其崩解度与溶出度均优于干热灭菌。陈大为等^[11]研究了水飞蓟素与可压性淀粉的研磨混合物用直接压片法制成的片剂,与其物理混合物及市售水飞蓟素片相比,90 min 时,最大溶出度分别提高了 2.18 和 3.43 倍。

1.3 辅料:辅料对药物溶出度的影响很大,且机制复杂。敖秉臣等^[12]对青蓝、葛根、芦丁、毛冬青中总黄酮溶出度的研究表明,氢氧化铝、碳酸钙、糊精、乳糖及淀粉几种不同填充剂对不同的黄酮类成分的溶出过程有显著影响,而且无统一内在规律;氢氧化铝是青蓝片、芦丁片较好的填充剂,碳酸钙适合于作葛根片的填充剂,而毛冬青片则宜用糊精作填充剂。林凯葵^[13]研究了羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、淀粉和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)4 种粘合剂对新癯片硬度和溶出度的影响,结果表明不同粘合剂对其中九节茶水溶性成分的溶出速

* Address: Xue Li, Wuzhou Institute for Drug Control, Wuzhou

薛 漓 1982 年毕业于广西中医学院中药专业,学士,现为副主任中药师,从事中药检验工作 18 年。先后在有关大学及研究所进修植物分类、矿物学及中药鉴定课程,已在国家级药学杂志上发表论文 10 篇。