

续表 1

科名	植物	学名	分布	精油名称	采集部位	提取方法*	药用价值
	姜	<i>Zingiber officinale</i> Rose.	大部分地区	生姜油	去皮根茎	1	发表散寒,止咳开痰,治感冒风寒,腹泻等
	砂仁	<i>Amomum villosum</i> Lour.	广东	砂仁油	果	1	具行气调中,消食温脾,健胃安胎之功,主治消化不良,神经性胃病等
鸢尾科	番红花 ^[9]	<i>Crocus sativus</i> L.	上海、江苏、浙江	番红花油	花柱头	1	镇静祛痰、解痉,治胃痛、痢疾、麻疹、发热、黄疸、肝脾肿大、泌尿道感染、糖尿病及调经
金粟兰科	金粟兰	<i>Chloranthus spicatus</i> (Thunb.) Mak.	江苏、闽、台、桂、广东、云南等	珠兰花油	根、花	1, 3	治痈疔疮癣
禾本科	香茅	<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle.	广东、广西、福建、台湾、四川、云南	香茅油	全草	1	疏风、解表,祛痰散寒,治感冒头痛等
莎草科	香附子	<i>Cyperus rotundus</i> L.	全国各地	香附子油	根茎	1	理气解郁,止痛调经,治肝胃不和
百合科	蒜	<i>Allium sativum</i> L.	全国各地	大蒜油	鳞茎	1	行滞气,暖脾胃,解毒,杀虫等

* 1 水蒸气蒸馏法 2 压榨法 3 液态 CO₂超临界萃取法

参 考 文 献

1 张承曾主编. 天然香料手册. 北京: 轻工业出版社, 1989 1
 2 邵俊杰, 林金云. 实用香料手册. 上海: 上海科技文献出版社, 1991 7
 3 彭 勇. 植物资源与环境, 1993, 2(1): 49
 4 王宗训主编. 中国资源植物利用手册. 北京: 中国科学技术出版社, 1989 5
 5 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社,

1986 1
 6 范培军, 郭振德. 天然产物研究与开发, 1995, 7(2): 89
 7 朱汝幸, 饶红宇, 官 澜. 植物生理学通讯, 1996, 32(1): 9
 8 侯 卫, 韩素丽, 王鸿梅. 中草药, 1999, 30(1): 15
 9 周素娣, 陈祝林, 彭建和. 中草药, 1997, 28(9): 537
 10 王献溥. 广西植物, 1991, 1(2): 171

(1999-11-02收稿)

金荞麦抗肿瘤作用研究进展

苏州大学基础医学部药理教研室苏州中药研究所 (215007) 陈晓锋* 顾振纶

摘 要 金荞麦提取物对外培养的人个旧肺腺癌细胞、宫颈鳞癌细胞、胃腺癌细胞、鼻咽癌细胞具有杀伤作用; 在体内对小鼠移植性 S_{8d}肉瘤、Lewis 肺癌、U14 宫颈癌均有抑制作用; 对 B16-BL6 黑色素瘤细胞具有体外抗侵袭活性和体内抗转移作用。金荞麦提取物抗肿瘤作用的分子机制为: (1)抑制癌细胞内的核酸代谢; (2)抑制癌细胞信号转导变异通道中的蛋白激酶。

关键词 金荞麦 抗肿瘤作用 作用机制

双子叶蓼科 *Polygonaceae* 荞麦属 *Fagopyrum* Mill. 金荞麦 *F. cymosum* (Trer.) Meisn 为多年生草本植物, 别名野荞麦、苦荞麦、天荞麦、荞麦当归、荞麦三七、金锁银开、贼骨头、铁拳头、土茯苓等。主要生长于高寒地区, 原产于我国西南, 分布在我国黄

河以南各省区。据明代兰茂所著《滇南本草》所载, 金荞麦“治五淋、(赤)白浊、杨梅结毒、丹流等症”, 《本草拾遗》《李氏草秘》《纲目拾遗》中也均有“性寒、味苦涩、清热、解毒、祛风利湿”的记载。它是云南及我国南方常用的一种中草药。近年研究发现, 金荞麦

* Address: Chen Xiaofeng, Laboratory of Pharmacology, Basic Medical Department of Suzhou University, Suzhou
 陈晓锋 女, 1998年毕业于苏州医学院临床医学专业, 获学士学位。同年录取为药理学硕士研究生, 研究方向为肿瘤药理学。

具有癌化学预防及抗癌活性,是一种很有前景的抗肿瘤中药。笔者简要综述了其化学成分、抗肿瘤作用及分子水平的药理作用机制的研究进展。

1 化学成分

金荞麦的抗肿瘤有效成分主要存在于根茎部,地上部分含量甚微,且随物候期的不同,含量也有变化,一般为花盛开的 10 月份含量最多。新近利用活性追踪法从金荞麦根中分离出一种抗癌活性很高的原花色苷缩合性单宁混合物,总单宁含量为 67.4%,称为金 E,其中包括: (-) 表儿茶素 [(-) epicatechin] (I), (-) 表儿茶素-3-没食子酸酯 [3-galloyl (-) epicatechin] (II), 原矢车菊素 (procyanidin) B-2(III)、B-4(IV) 及原矢车菊素 B-2 的 3,3'-二没食子酸酯 (3,3'-digalloyl procyanidin B-2) (V) [1,2]。

在化学结构上具有多羟基的单宁具有十分广泛的生物活性,如抗突变、抑制致癌促进因子和宿主介导性等抗肿瘤作用。目前,越来越多的证据表明从单宁化合物中筛选抗癌剂具有广阔前景 [3-5]。

2 抗肿瘤作用

2.1 体外抗肿瘤作用

2.1.1 对人癌细胞的杀伤作用:细胞直接杀伤法实验表明,金 E 接触 48 h 对个旧肺腺癌细胞 (GLC)、宫颈鳞癌细胞 (HeLa)、胃腺癌细胞 (SGC-7901)、鼻咽鳞癌细胞 (KB) 的 IC_{50} 依次为 67.8, 73.1, 79.9, 83 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。随药物浓度增高,杀伤效应、抑制作用都明显增强。当金 E 为 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,镜下可见多数细胞的质膜结构不清,核分裂相停止,核仁消失,核染色质凝结或溶解,细胞出现核固缩或碎裂,胞浆变形破损。在此浓度上对上列细胞的杀伤率分别为 92.1%, 85.5%, 78.2%, 74.3%。尤以 GLC、HeLa 细胞为著。药效随时间延长,其抑制率逐渐增高,说明金 E 对 GLC 细胞的杀伤作用存在明显的浓度-时间-效应依赖关系 [6,7]。

另有学者用 B16-BL6 及 HT-1080 细胞进行增殖抑制实验,结果表明,金荞麦提取物对 B16-BL6 细胞及 HT-1080 细胞增殖无明显抑制。其 IC_{50} 大于 10 mg/L , 认为它无明显细胞毒作用 [8]。

2.1.2 对人癌细胞克隆形成能力的影响:在肿瘤组织中,大部分肿瘤细胞处于不增殖或有限增殖状态,只有少部分细胞处于不断增殖状态,即“肿瘤干细胞”。在体外培养中只有肿瘤干细胞有形成克隆的能力,检测药物对肿瘤增殖性生长的作用,对临床用药有一定的参考价值。国外已把肿瘤细胞克隆形成试

验作为判断抗癌药物的细胞毒作用敏感、可靠的手段 [9,10]。

利用集落形成抑制实验,研究金荞麦对 GLC、HeLa、SGC 及 KB 克隆形成率 (CFE) 的影响,探讨该药对不同肿瘤细胞增殖性生长的作用。结果表明,各种金荞麦提取物治疗组中,200, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组中均无细胞克隆形成,克隆形成抑制率达 100%。50, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组镜下可见散在的死、活细胞,但不能形成克隆或仅有极少数克隆。12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组可见稀少的细胞克隆存在,细胞呈现不同程度的核固缩、核肿大、胞浆水解或出现空泡等损伤性改变。随着药物浓度的降低,细胞克隆形成数增多。可见,金荞麦对 GLC、HeLa、SGC 及 KB 的克隆形成有明显抑制作用 ($P < 0.01$), 其中对 GLC 及 KB 细胞比对 HeLa 及 SGC 细胞克隆形成抑制率高 ($0.05 > P > 0.01$), 其中对 GLC 及 KB 细胞比对 HeLa 及 SGC 细胞克隆形成抑制率高 ($0.05 > P > 0.01$) [6,11]。

2.1.3 对肿瘤细胞侵袭、转移的抑制作用:为了彻底治愈癌症,控制肿瘤侵袭和转移是关键。癌的侵袭和转移是一复杂的过程。癌细胞在原发灶增殖后游离并粘附于基底膜,释放多种基质蛋白酶破坏基底膜,侵入血管或淋巴管,在远隔部位再侵袭破坏血管内膜基底膜,侵入组织,在远隔部位形成转移灶。IV 型胶原是基底膜的主要构成成分,而 IV 型胶原酶 (MMP) 是降解 IV 型胶原特异的一种基质水解酶,在癌细胞侵袭降解基底膜的过程中发挥重要作用。普遍认为 IV 型胶原水平可能是肿瘤的恶性程度的标志之一 [12]。因此设法抑制 IV 型胶原的分泌及活性,可能是有效干预癌侵袭、转移过程的途径之一。

最近有学者以人工重组基底膜观察了金荞麦提取物对 B16-BL6 细胞的体外抗侵袭活性,用聚丙烯酰胺凝胶电泳法进一步观察了其对人纤维肉瘤 HT-1080 细胞 IV 型胶原的产生及活性的影响。实验证明金荞麦提取物在 1, 10 及 100 mg/L 时对 B16-BL6 细胞侵袭显示不同程度的抑制,且抑制强度呈剂量效应依赖性。高浓度 (100 mg/L) 时,抑制率达 59%,且能明显抑制 HT-1080 细胞 MMP-2 (分子量 72 000) 和 MMP-9 (分子量 92 000) 的产生,但对它们的活性无抑制作用。其对 B16-BL6 细胞的趋化性运动能力无明显抑制作用,揭示其抗肿瘤作用不是通过抑制癌细胞运动而发挥的 [8,13]。

2.2 在体抗肿瘤作用:金荞麦根茎及提取物在体内对小鼠移植性 S180 肉瘤、Lewis 肺癌、U14 宫颈癌均有抑制作用 [14]。用 FCR (金荞麦根部乙醇提取的有

效成分)作体内试验治疗动物肿瘤,腹腔注射 90 mg/kg,对胰腺腺泡细胞癌抑瘤率为 30.8%~77.8%、肺癌为 30.2%~61.1%。口服剂量 250~270 mg/kg,抑瘤率在胰腺癌为 39.2%~62.5%,肺癌为 37.2%~69.8%,黑色素瘤为 37.9%,肝癌为 53.2%,证明金荞麦确有抗癌作用,且毒性较小^[15,16]。金荞麦提取物 200 mg/(kg·d)连续口服 39 d,对 B16-BL6 黑色素瘤细胞在 C57/BL6 小鼠体内自发性肺转移有明显的抑制作用。8 只小鼠中有 4 只肺组织表面未见转移结节,有 2 只肺转移结节仅为 1,而对照组 9 只小鼠则 100% 发生肺转移^[8]。

小鼠肾囊膜下移植法 (SRCA)是直接保留个体肿瘤生物学特性的组织块移植于营养物质和药物极易到达的肾囊膜下,因为肾脏是免疫排斥迟发性脏器,所以在排斥出现之前通过药物处理可反映出个体肿瘤对不同药物处理的敏感性。SRCA 与临床前瞻性、回顾性对比研究证明,该方法与临床反应相关性好,真阳性率达 80%,真阴性率高于 90%^[17]。目前,SRCA 已用于抗肿瘤药物筛选、个体肿瘤化疗敏感性评价以及检测各种特异性抗肿瘤的生物学活性因子如干扰素、肿瘤坏死因子和抗肿瘤单克隆抗体等领域^[18-21]。尝试性利用小鼠肾事囊膜下移植法 (SRCA)预测评价金荞麦提取物金 E 对 12 例肺癌组织块异种移植后治疗的敏感性,初步观察两种提取物对荷瘤宿主的毒副作用。移植实验总可评价率为 83.3% (10/12)。以移植前后组织体积改变 $OMU < -10$ 为有效标准,金 E 效比分别为 4/10 和 2/10 肺鳞癌对金 E 治疗的敏感性高于其它组织类型的肺癌,其对宿主无明显毒副反应^[22]。

3 抗肿瘤作用分子机制

3.1 对肿瘤细胞 DNA RNA 的作用: DNA 是多数细胞毒类抗癌作用的靶目标,基于这一现象,近年来利用分子生物学方法,筛选及研究抗癌药物作用机制已引起国内外学者的关注。利用 ³H-TdR 大分子前体掺入法结合检测 DNA 与药物在体外反应模式的 HDI (Human DNA Interaction) 方法,从分子药理学水平研究了金 E 对肿瘤细胞 DNA 的作用模式。实验发现:金 E 在体外能明显抑制小鼠白血病细胞 (P388) 和人 SGC-7901 对 ³H-TdR 的掺入,其 IC₅₀ 分别为 17.86 和 110.4 μg/mL,说明金 E 的抗癌活性物质能阻止癌细胞利用 TdR 以复制新的 DNA 链的能力,继发可引起细胞蛋白质及酶的合成及功能障碍,最终导致细胞死亡。金 E 可与 DNA

发生嵌合效应,嵌合程度与金 E 浓度和反应时间有关。低浓度和短时间反应呈现为可逆性嵌合,反之则表现为不可逆嵌合。由此可见,金 E 抑制肿瘤细胞的生长可能是通过直接或间接作用于 DNA 代谢的某一环节来实现。根据 HDI 实验结果推测,金 E 可能以间接作用为主,因为仅在毫克级浓度的药物才能与 DNA 发生明显的嵌合效应。高浓度金 E 可直接作用于 DNA,这一发现有助于阐明金 E 外用可以治疗宫颈癌的机制^[23]。

研究发现,金荞麦作用于 GLC 及 KB 细胞能明显抑制 ³H-TdR 的摄取,抑制 DNA 的合成,金荞麦作用组核仁少而小,淡染,边缘模糊甚至核仁完全消失,显示 RNA 受破坏或合成减少。另外,从金荞麦块根中提取的大分子缩合单宁中可溶性部分(金荞麦根素),其终浓度 1 000 μg/mL 时,未查见 GLC 癌细胞的核分裂,100 μg/mL 以下时则与生理盐水组无差别,但镜检中期核分裂相的染色体形态,则在金荞麦根素浓度 100 μg/mL 时,查见染色体聚集凝集,核分裂过程停止于中期。故金荞麦作用机制与癌细胞 RNA DAN 代谢障碍,核分裂停滞有关^[7]。

3.2 对信号转导变异通道中蛋白激酶的影响:蛋白激酶是控制细胞生长和分化的关键成分,丝氨酸 酪氨酸基团磷酸化是调节细胞病变蛋白的共同通道,它们的蛋白激酶形成转导变异信号的调节网。信号转导变异迷乱是某些增生性疾病的标志。在有些癌中已发现致瘤活性的酪氨酸激酶 (PTK)。阻断影响癌细胞生长的关键信号蛋白是开展抗肿瘤治疗的途径,因此将寻找 PTK 抑制剂作为开发抗癌剂的方法。

测定荞麦精制提取物在荧光和缓条件和条件下对蛋白激酶的影响,观察到提取物对各种蛋白酶的抑制性具有剂量和光依赖关系。实验结果表明荞麦精制提取物中的光敏感性化合物对多种转导变异信号蛋白激酶具有抑制性,可作为增生性疾病的治疗^[24]。

4 展望

金荞麦是一种具有癌化学预防作用及抗癌活性的中草药,目前已有用金荞麦根乙醇提取物单宁制成口服胶囊“威麦宁”,对肺癌有一定的治疗作用,总有效率达 71%,并能缓解放疗、化疗的副作用。在临床上用金荞麦根粉剂口服治疗肺癌 50 例,有抑制肿块生长的作用,个别病例肿块缩小达 50%,无毒副作用^[13]。另有报道,金荞麦外用可治疗宫颈癌,疗效显著,对化学致癌物 DMBA 和巴豆油诱发的小鼠皮肤乳头状瘤显示明显的抑制作用。而且,临床肿

瘤病人在确诊后需要干预肿瘤细胞侵袭及转移扩散,金荞麦是常用中草药,没有明显毒性,口服用药方便,将为临床控制肿瘤侵袭和转移提供有用药物,值得深入研究。

但是,金荞麦中所含有的原花色素缩合性单宁混合物,性质很不稳定,如能在提取工艺方面加以改进以提高药物的稳定性,或进一步分离提纯并筛选出更有效的化学成分,提高其抗癌效价,金荞麦提取物可望成为一个有效的抗癌新药。

参考文献

- 1 梁效忠. 药物分析杂志, 1990, 10(4): 227
- 2 姚荣成. 云南植物研究, 1989, 11(2): 215
- 3 奥田拓男. 昭和医药学会志, 1985, 2: 168
- 4 Okuda T, Hatana T, Agata T, et al. J Pharmacobi-Dyn, 1985, 8, S-59
- 5 Kakiuchi N, Hattoni M, Namba T, et al. J Nat Prod, 1985, 48: 614
- 6 孟凡虹, 包群, 高倬. 癌症, 1994, 13(3): 265

- 7 梁明达. 云南医药, 1991, 12(6): 364
- 8 刘红岩, 韩锐. 中国药理学通报, 1998, 14(1): 36
- 9 Bhyan B K. Expt Cell Res, 1976, 97: 275
- 10 Hill B T, Whelan R D. Br J Cancer, 1980, 41(suppl IV): 203
- 11 高倬, 孟凡虹. 中国中药杂志, 1993, 18(8): 498
- 12 Macodougall J R, Matrisian L M. Cancer Metastasis Rev, 1995, 14: 351
- 13 吴友仁. 肿瘤防治. 北京: 中国科学技术出版社, 1989: 987
- 14 徐国晖. 中草药, 1982, 13(2): 48
- 15 胡美英. 中华肿瘤杂志, 1986, 8(1): 1
- 16 胡美英. 肿瘤防治. 北京: 中国科学技术出版社, 1989: 98
- 17 Griff T W. Cancer, 1983, 52: 2185
- 18 Bogden A E. Proc AACR ASCO, 1978, 19: 105
- 19 Bogden A E. Proc Amer Assoc Cancer Res, 1983, 24: 861
- 20 Cobb W R, Bogden A E. Invest New Drugs, 1983, 1: 5
- 21 Bogden A E, Cancer Res Cobb W R, Zepage D J. 1987, 28 (suppl): 429
- 22 马云鹏, 程佳, 傅晓沧. 中国肿瘤临床, 1989, 16(5): 309
- 23 马云鹏, 程佳, 席宁. 中华肿瘤杂志, 1989, 11(3): 95
- 24 Sam el D, Donnella D A, Witte D, et al. Planta Med, 1996, 6(2): 106

(1999-11-24收稿)

抗抑郁天然药物的研究进展

南京大学生命科学学院 (210093) 卢艳花* 谭仁祥

摘要 抑郁症的防治已引起世界范围内的重视,而传统药在治疗抑郁症方面有其优势和独特疗效。对抗抑郁传统药的提取物、活性成分等方面的研究进展作一综述。

关键词 抗抑郁 传统药 活性成分

随着多种应急因素的加剧,抑郁症已成为现代社会的常见病、高发病,其发病率正在快速攀升。据不完全统计,目前全世界抑郁症患者已占世界人口的3%~5%。高发且难以根治的抑郁症正在悄悄地构建可观的抗抑郁药市场,这正是近年来国外对中枢神经系统(CNS)药物的研究开发特别活跃的主要原因之一。据统计,抗抑郁药市场的销售额1995年为30亿美元,1998年为60亿美元,相信在未来几年内还会有大幅度提高。

现代病理学研究表明:抑郁症发病机制甚为复杂,诱发原因较多,针对某单一环节的药物往往难以取得满意疗效。合成抗抑郁药大多存在抗抑郁谱窄、副作用大、药价高和易复发等缺陷。因此,国内外在抗抑郁药的研制与开发方面越来越注重传统药(特别是有两千多年历史的中草药)^[1-4]。笔者将对抗抑郁植物及植物成分作一概述。

1 具抗抑郁活性的植物提取物

抗抑郁植物药的报道目前多见于藤黄科、茜草科、银杏科、蕃荔枝科、马兜铃科、荷包牡丹科、葫芦科、棕榈科、豆科、松科、菊科等。相对研究较多的植物有:

1.1 贯叶金丝桃 *Hypericum perforatum* L.: 藤黄科金丝桃属植物。由其提取物生产的制剂已在欧美诸国临床上广泛用于治疗中、轻度抑郁症。主要产品是德国 Lichtwer Pharma 公司生产的 LI160 (Jarsin[®] 300)^[9,15-20]。

1.2 巴戟天 *Morinda officinalis* How: 茜草科巴戟天属植物。经悬尾、强迫游泳等抑郁模型研究表明,其根乙醇提取物及其氯仿、乙酸乙酯和水可溶部分均能显著缩短受试动物不动时间,故被认为具有很强的抗抑郁活性^[6,7]。

1.3 银杏 *Ginkgo biloba* L.: 我国特有的银杏科银

* Address: Lu Yan-hua, college of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing.

卢艳花,女,1968年1月生,1999年7月在中国药科大学获博士学位后到南京大学生命科学学院从事博士后研究。先后开展过植物同工酶、紫菀等药材的生药学和植物化学研究工作,已在国内外核心期刊上发表论文8篇。