

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 Phamacobio-Dyn, 1985, 8, S-59

5 Kakiuchi N, Hattori 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、蔷薇科、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,已在国内外核心刊物上发表论文 8篇。

杏属植物 银杏标准提取物能够显著增加大鼠纹状体和边缘系统多巴胺 (DA) 的含量,对 DA 代谢有一定的抑制作用^[5]。

1.4 阔叶缬草 *Valeriana fauriei*: 败酱科缬草属植物。小鼠强迫游泳模型显示其根甲醇提取物也具有很强的抗抑郁活性^[13]。

1.5 *Ziziphora rennior*; *Z. taurica*; *Z. taurica cleonioides* 唇形科新塔花属植物。实验表明其挥发油能显著缩短小鼠强迫游泳的不动时间,且毒性很小^[22]。

1.6 槟榔 *Areca catechu* L.: 棕榈科槟榔属植物。其果实的正己烷及水提取物皆在小鼠悬尾、小鼠强迫游泳等抑郁模型中表现出显著抗抑郁活性,并呈现量效关系。进一步深入研究表明其正己烷、乙醇及水提取物都能抑制小鼠脑组织均浆中单胺氧化酶活性,但以水提取物最为有效^[24]。

1.7 *Rhazya stricat*: 夹竹桃科端兹亚属植物。其提取物(所用溶剂不详,下同)可以缩短小鼠强迫游泳的不动时间,并产生双相的剂量依赖关系,采用 0.1, 0.2, 0.4 g/kg 三剂量实验呈现反相关系,若在 0.8, 1.6, 6.4 g/kg 三剂量下实验则呈现正相关关系^[25]。

1.8 内蒙黄芪 *Astragalus mongolicus* Bge.: 豆科紫云英属植物。其提取物具有抗抑郁和抗焦虑活性^[26]。

1.9 *Ballota larendana* 和 *B. nigra anatolica*: 两者地上部分的提取物在小鼠行为模型中皆表现出抗抑郁活性,且前者还具有抗焦虑活性^[27]。

1.10 *Tagetes minuta*: 菊科万寿菊属植物。其提取物(剂量: 0.3 mg/kg)在小鼠强迫游泳模型上表现出明显抗抑郁活性^[28]。

1.11 印度冷杉 *Abies pindrow* Royle 松科冷杉属植物。其叶的苯、氯仿、丙酮及乙醇提取物在 50~200 mg/kg(ip)或 200 mg/kg(po)给药皆能缩短小鼠强迫游泳的不动时间^[29]。

2 抗抑郁活性成分

已发现的抗抑郁活性植物成分主要有苯并二萜酮类、黄酮及甾酮类、低聚糖类、生物碱类、间苯三酚类、倍半萜类、二萜类、三萜类、皂苷、有机酸等类型化合物。

2.1 苯并二萜酮类: 从贯叶金丝桃中分离得到的金丝桃素(hypericin)和伪金丝桃素(pseudohypericin)都能显著缩短小鼠强迫游泳的不动时间,并且金丝桃素(9~28 μg/kg)及伪金丝桃素(166 μg/kg)的作

用效果与阳性对照多巴胺抑制剂 bupropion 相当^[11,12]。

2.2 黄酮及甾酮类: 从贯叶金丝桃中分离得到的槲皮苷(quercitrin)及芒果苷元(mangiferin aglycon)体外实验能强烈抑制单胺氧化酶 A 的活性,被认为是潜在的抗抑郁剂^[23]。

2.3 低聚糖类: 从巴戟天水溶性部位分得的 4 种菊淀粉型低聚糖即耐斯糖(nystose)、1F 果呋喃糖基耐斯糖、Oβ-D 果呋喃糖基-[(2→1)果呋喃糖基]-5-α-D 葡萄吡喃糖苷、Oβ-D 果呋喃糖基-[(2→1)果呋喃糖基]-4-α-D 葡萄吡喃糖苷,采用小鼠悬尾、5 羟色胺诱发小鼠甩头、阿扑吗啡诱导小鼠刻板行为等模型综合评价了这 4 种化合物的抗抑郁作用,四者都能显著缩短悬尾实验的小鼠不动时间。兴奋、5 羟色胺能神经系统、可使小鼠脑内的去甲肾上腺素和 5 羟色胺水平增高,表明这 4 种低聚糖的抗抑郁作用主要是通过兴奋、5 羟色胺能神经系统引起的^[6,7]。

2.4 生物碱类: 对从蕃荔枝科(Annoaceae)、马兜铃科(Aristolochiaceae)、荷包牡丹科(Fumariaceae)植物中分离得到的 33 种异喹啉类生物碱的抗抑郁活性和构效关系研究表明: 9 种枯拉灵碱(cularine)对小鼠多巴胺重吸收无抑制作用; 13 种阿扑菲碱(aporphine)中只有蕃荔枝碱(anonaine)及其结构类似的化合物(如: norstephalagine 和 isopiline)对小鼠多巴胺重吸收有显著抑制作用,若 C-1, C-2 位的 OH 和 OMe 被一个亚甲二氧基取代,则活性增强,但若 C-9 位有取代基,则活性减弱; 在受试的双苄基异喹啉生物碱中,若在 C-11, C-12' 有醚键相连(如: dimethyl-grisabine), C-7, C-8' 以及 C-11, C-12' 有两醚键(如: obaberine)或 C-8, C-7' 和 C-11, C-12' 有两醚键(如: isoterrandrine)或 C-8, C-7' 有与醚键且 C-11 - C-11' 直接相连(如: antioquine)皆能对小鼠多巴胺重吸收有显著抑制作用^[14](图 1)。从蕃荔枝科植物刺果番荔枝 *Annona muricata* L. 果实中分得的 3 种阿扑菲生物碱(annonaine、norruciferine 和 asimilobine)是小鼠 5-HT_{1A} 受体激动剂,有效浓度低于 10⁻⁶ mol/L^[14]。

2.5 间苯三酚类: 这类化合物实际上是指间苯三酚与三个异戊二烯和异庚二烯单元的加成重排产物,如贯叶金丝桃素,它能抑制突触体对 5-HT、DA、NA、GABA 和 L-谷氨酸盐的重吸收,前四者有 IC₅₀ 为 0.05~0.1 μg/mL,后者为 0.5 μg/mL^[30]。

2.6 倍半萜类: 从阔叶缬草 *Valeriana fauriei* 根活

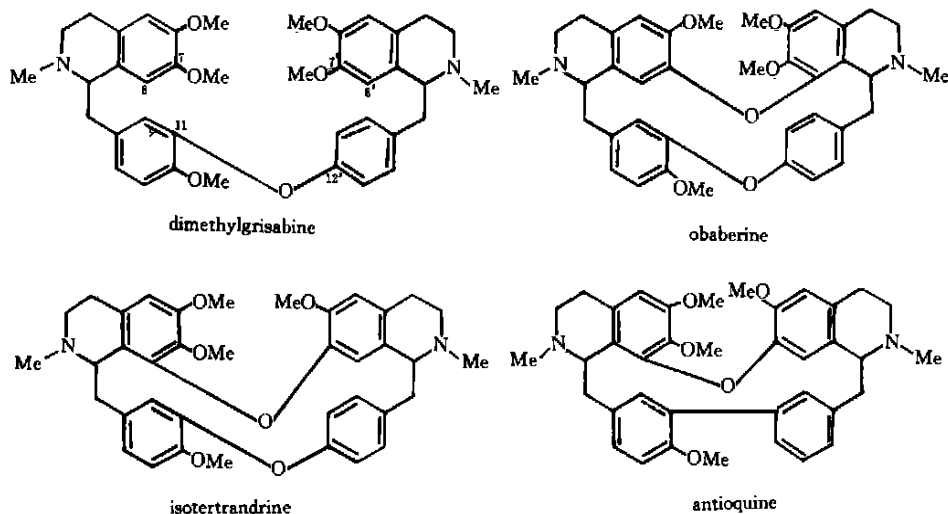


图 1 有抗抑郁活性的生物碱类化合物的结构

性部位(乙酸乙酯可溶部分)分得 5 个愈创木烷(guaiane)型及 1 个桉烷(eudesmane)型倍半萜类成分,采用小鼠强迫游泳模型对其抗抑郁活性及构效关系进行了探讨,结果表明:其中 3 种愈创木烷型倍半萜类化合物(α -kessyl alcohol, kessanol, cyclokessyl acetate)具较强的抗抑郁活性,且 α -kessyl alcohol 以 30 mg/kg 的剂量给药后的作用效果与阳性对照丙米嗪(imipramine, 剂量: 15 mg/kg)相当。相关的构效关系研究显示 C-2 C-8 位同时有 OH 取代或同时酰化后则失去抗抑郁活性;而桉烷型倍半萜类化合物 kanokonol 则不表现抗抑郁活性^[13]。

2.7 二萜类:从银杏中分得的银杏内酯能够显著增加大鼠纹状体和边缘系统多巴胺(DA)的含量,对 DA 代谢有一定的抑制作用^[15]。

2.8 三萜类:从桔梗科半边莲属植物北美山梗菜 *Lobelia inflata* L. 中分得的 β -香树醇棕榈酸酯(β -amyryn palmitate),在 5, 10, 20 mg/kg 三剂量实验时(小鼠强迫游泳抑郁模型)显示抗抑郁作用,作用强度优于阳性对照丙米嗪(剂量: 10, 20, 40 mg/kg)^[21]。

2.9 皂苷:绞股蓝皂苷(gypenosides, GP)可以改善利血平对中枢单胺递质耗竭引起的症状,同时改变利血平引起的一系列体征改变^[8]。

2.10 有机酸:从巴戟天乙酸乙酯部位分得的琥珀酸亦具显著抗抑郁活性^[6]。

3 具抗抑郁活性的中药复方

有关中药复方治疗抑郁症的报道较多,如:柴胡

加龙骨牡蛎汤(治疗抑郁症 35 例, 97% 有效)、消郁神安汤(96% 有效)、五草芍药汤(89% 有效)、百合地黄汤(83% 有效)、甘麦大枣汤、二仙汤、大承气汤、小柴胡汤等。虽然抗抑郁复方已成为比较受关注的领域,但对其有效成分及作用机制的研究报道甚少。

4 结语

从现有的研究资料来看,抑郁症的病因确实很复杂,其治疗也不应仅仅局限于神经系统。一些脂溶性植物成分(如: α -kessyl alcohol, kessanol, cyclokessyl acetate, β -香树醇棕榈酸酯、贯叶金丝桃素以及上文提及的数种苜蓿基和双苜蓿基异喹啉等)已经显示很强或较理想的抗抑郁活性。另有一些大极性(如:金丝桃素、伪金丝桃素、槲皮苷、芒果苷元等)和水溶性成分(如:分自巴戟天的 4 种低聚糖)也能表现出显著的抗抑郁活性。从理论上讲,这些大极性成分,特别是那些水溶性寡糖一般较难通过血脑屏障而进入神经系统发挥作用。这一现象提示抑郁症治疗应更多地立足于可通过多途径、多靶点、多层次发挥作用的传统药。事实上,连以研制开发合成药见长的欧美国家也把一些确有疗效的传统药(如:贯叶连翘、卡瓦胡椒等)作为治疗抑郁症和焦虑症的“主力”药物。由此可见,很有必要深入开展抗抑郁中草药与复方的物质基础和作用特点方面的研究,旨在提高疗效、保证质量、推动其现代化和国际化进程。

参考文献

- 1 姚春芳,恽榴红. 中国新药杂志, 1996, 5(1): 13
- 2 张秋菊. 中国药理学通报, 1995, 11(3): 262
- 3 张成文. 国外医药·植物药分册, 1999, 14(1): 1

(下转第 9 页)

圣喜牌血栓心脉宁胶囊简介

脑梗死属中医“中风”范畴,冠心病属中医“胸痹”范畴,中医学认为“血瘀内阻,血行不畅,气机不通,故而百病丛生”。

“圣喜”牌血栓心脉宁胶囊由白求恩医科大学研制,敦化市华康药业有限公司生产。是以祖国医学“通则不痛,痛则不通”、“气为血之帅,气行则血行”的理论为基础,根据现代科研技术研制而成的高效抗血栓药物,主攻血瘀,消除内阻,扩张血管,改善循环,达到溶解血栓,血行畅通的目的。经过近 10 年临床总结,市场销售信息反馈其主要特点概述如下:

1 组方精良,名贵药材科学配伍

精选道地名贵药材麝香、蟾酥、牛黄、丹参、川芎、人参等活血化瘀、行气止痛、养血滋阴药物组成,能气血兼顾,以化瘀为主,理气为辅,养血益阴,能祛瘀不伤正,理气不耗阴,升降同用,调达气机。

2 疗效确切,临床应用安全

临床用于治疗脑血栓及其后遗症、冠状动脉硬化性心脏病、心绞痛、脉管炎、糖尿病等血栓合并症,具有降脂、降压、降低血液粘度功效,对脑血栓、冠心病、心绞痛等有预防作用。

3 采用先进工艺,提高产品质量

在生产中,控制溶媒加入量,提高产品质量的稳定性;采取强制循环动态提取,确保有效成分煎出;采用低温减压干燥,保证药品有效成分含量。

4 信誉度较高

“圣喜”牌血栓心脉宁胶囊自 1992 年投放市场以来,以其确切的疗效、可靠的质量、良好的服务,已被广大消费者认可,销售额连年增长,截止 1999 年末单一品种累计销售额 82 000 万元,被列为国家首批中药保护品种,吉林省首批名牌产品,吉林省知名医药产品,国家基本药物,收载于《中成药》部颁标准第十八册,于 1998 年通过 ISO 9002 质量体系认证。

敦化市华康药业有限公司是吉林省重点医药企业,公司本着“取材自然、服务人类”的宗旨,开发科技含量更高、疗效更确切、竞争力更强的新产品并推向市场,以一流的营销服务为人类健康事业做贡献。

敦化市华康药业有限公司

厂址:吉林省敦化市丹江街 10 号

电话: 0433- 6260057

传真: 0433- 6260602

邮编: 133700

(2000-05-28 收稿)

(上接第附 2 页)

- 4 蔡月刚. 中国新药杂志, 1997, 6(5): 328
- 5 吴春福, 游松, 刘雯, 等. 中草药, 1995, 26(5): 253
- 6 崔承彬, 杨明, 姚志伟, 等. 中国中药杂志, 1995, 20(1): 36
- 7 蔡兵, 崔承彬, 陈玉华, 等. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(2): 109
- 8 程彤, 阮金秀, 袁淑兰, 等. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1): 35
- 9 刘一兵. 国外医药·植物药分册, 1998, 13(3): 99
- 10 Protais P, Arbaoui J, Bakkali EI-H, *et al.* J Nat Prod, 1995, 58(10): 1475
- 11 Butterweck V, Peterleit F, Winterhoff H, *et al.* Planta Med, 1998, 64: 291
- 12 Müldner Von H, Ziller M. Arzneim Forsch, 1984, 34(11): 918
- 13 Oshima Y, Matsuoka S, Ohizumi Y. Chem Pharm Bull, 1995, 43(1): 169
- 14 Hasrat J A, De Bruyne T, De Backer J P, *et al.* J Pharm Pharmacol, 1997, 49(11): 1145
- 15 Wheatley D. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(suppl. 2): 77
- 16 Roots I. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(suppl. 2): 94
- 17 Muller W E, Rolli M, Schafer C, *et al.* Pharmacopsychiatry, 1997, 30(suppl. 2): 102
- 18 Cott J M. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(suppl. 2): 108
- 19 Teufel-Mayer R, Gleitz J. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(suppl.

2): 113

- 20 Butterweck V, Wall A, Lieflander-Wulf U, *et al.* Pharmacopsychiatry, 1997, 30(suppl. 2): 117
- 21 Subamas A, Tadano T, Oshima Y, *et al.* J Pharm Pharmacol, 1993, 45(6): 545
- 22 Ozturk Y, Aydm S, Tecik B, *et al.* Phytothe Res, 1995, 9(3): 225
- 23 Sparenberg B, Demisch L, Hoezi J, *et al.* P Z Wiss, 1993, 6(2): 50
- 24 Dar A, Khatoon S, Rahamn G, *et al.* Phytomedicine, 1997, 4(1): 41
- 25 Ali B H, Bashir A K, Tanira M O M. Pharmacol Biochem Behav, 1998, 59(2): 547
- 26 Molodavkin G M, Aldarma Zh, Voronina T A, *et al.* Khim-Farm Zh, 1998, 32(4): 35
- 27 Kamil V, Nurten E, Kevser E, *et al.* J Fac Pharm Gazi Uni, 1996, 13(1): 29
- 28 Martijena I D, Garcia D A, Marin R H, *et al.* Fitoterapia, 1998, 69(2): 155
- 29 Singh R K, Nath G, Goel R K, *et al.* Indian J Exp Biol, 1998, 36(2): 187
- 30 Chatterjee S S, Bhattacharya S K, Wonne M M, *et al.* Life Sci, 1998, 63(6): 499

(1999-10-28 收稿)