

capsules [P]. GB 1252333, 1971-11-10.

US 3653500, 1972-04-04.

[3] Allisbaugh, Howard C, Indianapolis IN. Filled capsules [P].

紫苏油抗过敏·炎症的研究

王永奇¹,王威²,梁文波¹,邢福有¹,张巍娥¹,姜丽¹,赵红¹,向彬¹

(1. 大连大学医学院,辽宁大连 116622 2. 吉林省中医中药研究院,吉林长春 130021)

摘要: 介绍紫苏子中脂肪酸类成分抗过敏·炎症作用及其作用机制,即抑制血小板活化因子(PAF)和白三烯的研究概况。并与同系列脂肪酸二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)进行了比较,进而提出开发利用紫苏油新的发展方向。

关键词: 紫苏油;抗过敏·炎症;PAF和白三烯抑制剂

中图分类号: R282.7; R285.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2001)01-0083-03

Studies on anti-allergy and anti-inflammation of oil from *Perilla frutescens*

WANG Yong-qi¹, WANG Wei², LIANG Wen-bo¹, XING Fu-you¹, ZHANG Wei-e, JIANG Li, ZHAO Hong, XIANG Bin

(1. Medical College of Dalian University, Dalian Liaoning 116622, China; 2. Jilin Academy of TCM, Changchun Jilin 130021, China)

Key words oil from *Perilla frutescens* (L.) Britt.; anti-allergy and anti-inflammation; inhibition of PAF; inhibition of leukotrienes

我们曾以综述及参加学术会议等形式多次介绍了紫苏油对高度保脑和视网膜功能的必须性及预防治疗心脑血管疾病、癌、II型糖尿病和老化等的有效性^[1-8]。同时又因为我们从1987年开始对紫苏油进行研究,发表相关学术论文37篇,获部级科技进步奖1项,因此于1997年中标了“九五”国家医药科技攻关项目:《紫苏子质量标准规范化的研究》。期间,在对与紫苏子镇咳、祛痰和平喘功能相吻合有效成分研究过程中,尤其是平喘研究中,发现了紫苏子含有两大类抗过敏·炎症物质,即脂肪酸类成分和多元酚类成分。从抗过敏药分类上看,他们均属于过敏介质拮抗剂类,即前者属于血小板活化因子和白三烯类拮抗剂,而后者则属于白三烯类拮抗剂和抗组织胺剂。本文基于我们的研究,并在检索国外文献和国际学术交流基础上^[9],对紫苏子抗过敏·炎症的脂肪酸类成分的研究进展做一专论。

1 紫苏油的组成及体内代谢

紫苏子系唇形科植物紫苏 *Perilla frutescens* (L.)

Britt. 的干燥成熟果实,为中国药典所收载。具有降气消痰、平喘、润肠之功能。用于痰壅气逆、咳嗽气喘和肠燥便秘^[10]。其脂肪酸类成分含量46%以上,亦称紫苏油。油中只含5种脂肪酸,其中高寒地区产的 α -亚麻酸(α -linolenic acid)含量高达70%^[11]。因 α -亚麻酸在植物体内的合成受生态环境影响很大,即越寒冷的地方产的紫苏子内 α -亚麻酸含量越高^[12]。

不仅在我国,而且世界各国过敏疾病患者都显著增加,已成为世界性关注问题。身体过敏反应亢进还不能只用遗传因素来说明,环境因素变化是重要的。通过大量的流行病学调查及动物实验现已证明食用环境中 ω -6/ ω -3比是一个重要因素。

紫苏油之所以具有较强的抗过敏作用,是因为所含的 α -亚麻酸在体内代谢过程中,通过竞争酶系统,能抑制亚油酸向花生四烯酸(AA)转化,降低体内AA水平。进一步讲,由 α -亚麻酸产生的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)能拮抗性地抑制来自AA的二十碳物质的产生(图1)。

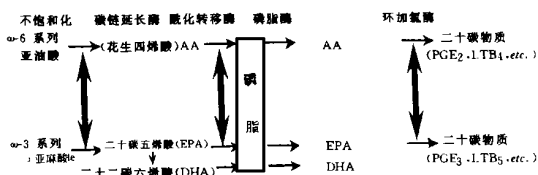


图1 ω -3和 ω -6系列脂肪酸竞争机制

2 紫苏油对过敏反应的影响

在用紫苏油和红花油(亚油酸含量高)饲料饲养的小鼠中,比较了抗原诱发的过敏性休克的死亡率,结果紫苏油组比红花油组明显降低。血清中抗原特异的IgE和IgG抗体值无差异,但紫苏油组是高的。认为紫苏油抑制抗原诱发的过敏性休克死,主要与抑制抗原抗体反应以后化学物质产生

收稿日期: 2000-05-17

作者简介: 王永奇(1946-),男,吉林德惠县人,教授,药学博士。1987年赴日本明治药科大学攻读博士学位,1998年赴日本名古屋市立大学合作研究。主要从事天然药物化学研究。Tel (0411) 7403834

相关。另外 $\omega-6/\omega-3$ 比下降, 身体过敏反应低下, 已为很多实验所证明^[13]。

3 紫苏油对白细胞脂质化学物产生的影响

过敏反应与特征性的血管通透性亢进、白细胞浸润等液性因子有关。其中由 AA 而来的前列腺素 (PGE_2)、白三烯 B_4 (LTB_4)、 LTC_4 、 LTD_4 , 具有诱发血管通透性亢进、白细胞浸润之活性。另外, 在白细胞中产生的血小板活化因子 (PAF) 与白三烯一样, 起类似的炎症作用。在白细胞中富含 PAF 的前体 1-O-烷基-2-酰基-丙三醇-3-磷脂酰胆碱, 其 2 位上 AA 以高的比例存在。因各种刺激 AA 被游离, 转移到其它的脱脂磷脂中, 产生 1-O-烷基-2-脱脂-丙三醇磷脂酰胆碱 (脱脂 PAF), 由于脱脂 PAF 酰化转移酶作用, 产生 PAF。

通过实验证明, 给予紫苏油饲料大鼠的中性多形核白细胞 (PMN) 中的 PAF 前体磷脂 2 位 AA 含量减少, 取而代之的是被 DHA、 α -亚麻酸、油酸所转换。另外, PMN 中的 PAF 和白三烯的产生能比高亚油酸红花油低^[14]。认为这一点与上述的抑制小鼠抗原诱发的过敏性休克死相关。

4 紫苏油 (α -亚麻酸) 与同系列 EPA、DHA 抑制 PAF 白三烯产生的比较

摄取 α -亚麻酸磷脂中 AA 的含量减少, 但在抑制来自 AA 的二十碳物质产生上, 一般都认为应该比直接摄取 EPA、DHA 弱。为此, 在给予紫苏油、红花油、红花油+ EPA、红花油+ DHA 的大鼠中, 比较了 PMN 磷脂脂肪酸组成^[9]。其结果, 与红花油组相比抑制 LTB_4 、 PGE_2 的产生, 紫苏油组、EPA 组、DHA 组以相同的程度减少。但是抑制 PAF 的产生, 紫苏油组最强, EPA 组弱, 而 DHA 组与紫苏油组相同^[9]。

5 紫苏油抑制 PAF 产生机制的研究

5.1 对磷脂脂肪酸中 AA 含量的影响: 通过上述研究证明 $\omega-3$ 系列脂肪酸使 PAF 产生下降与磷脂脂肪酸中的 AA 含量减少有关。但 PAF 产生能与磷脂中 AA 含量无单纯性直线关系, 故此探讨了 AA 减少的同时哪些物质增加了。因为紫苏油对 PAF 产生的抑制效果不仅仅局限于多形核白细胞, 而且在肺和腹腔的巨噬细胞中也发现了。于是有人在 PMN 和两种巨噬细胞中, 比较了磷脂脂肪酸中 AA 的含量和 PAF 产生能低下的关系。在巨噬细胞中, AA 低下的程度与多形核的白血球比有所缓和, 但 PAF 产生能低下的程度, 巨噬细胞方面是强的。另外, 在紫苏油组巨噬细胞中, AA 减少的同时, 取而代之的是碳数 22 的 $\omega-3$ 系列脂肪酸 (EPA、DHA) 含量增加了。但 EPA 的蓄积是比较少的。这一点与前述的 EPA 抑制 PAF 产生较 α -亚麻酸、DHA 弱的结论是一致的。

这种情况在多形核白细胞中没有发现。提示紫苏油对 PAF 产生的抑制作用, 与相对应的磷脂脂肪酸中 AA 的减少, EPA 和 DHA 等的积蓄增加是相关的。

5.2 紫苏油对乙酰辅酶 A (CoA) 非依赖性反式酰化酶、脱脂 PAF 乙酰化转移酶及 PAF 乙酰化水解酶的影响: CoA-非依赖性反式酰化酶和磷脂酶 A_2 对脱酰基和提供给 PAF

脱脂 PAF 都起着重要作用, 所以 Vanable 等人用 PMN 的 1-O-烷基-2-脱脂-丙三醇-3-磷脂酰胆碱的再酰化反应进行了比较。结果是高 α -亚麻酸组使 CoA-非依赖性反式酰化酶的活性约降低 30%^[15]。对磷脂酶 A_2 活性影响的研究仍在继续进行。

另外, 因为产生脱脂 PAF 是在脱脂 PAF 酰化转移酶的作用下, 转变成 PAF 同时, PAF 又能在 PAF 乙酰化水解酶的作用下很快分解成脱脂 PAF, 所以在高 α -亚麻酸组和高亚油酸组间比较了两种酶的活性。脱脂 PAF 酰化转移酶的活性, 奥山治美教授研究组与 Sugiura 等人报道的一样, 两组间未见明显的差异^[16]。PAF 乙酰化水解酶的活性, 没有因刺激而产生变化, 两者间亦无明显差别。提示紫苏油对相关酶的作用是有选择性的。

通过上述研究可以证明, 紫苏油抑制 PAF 产生的作用机制是选择性地抑制了 CoA-非依赖性反式酰化酶所致, 但对脱脂 PAF 乙酰化转移酶和 PAF 乙酰化水解酶活性无影响。期待着抑制磷脂酶 A_2 的研究结果的出现。

6 小结与讨论

通过大量的研究已充分证明, 紫苏油对抑制过敏 \cdot 炎症是有效的。其作用机制是:

- 6.1 紫苏油所富含的 α -亚麻酸, 通过竞争酶系统而抑制亚油酸向 AA 的转化。这一点已为磷脂脂肪酸中 AA 的减少所证明;
- 6.2 由 α -亚麻酸而来的 EPA、DHA 能直接抑制 AA 向二十碳物质, 即统称为慢性反应物质 (SPA-A) 的 LTB_4 、 C_4 、 D_4 等的代谢。这一点, 通过磷脂中 AA 减少的同时, 相补性地增加 $\omega-3$ 系列脂肪酸的 EPA、DHA, 进而生成无过敏 \cdot 炎症活性的 LTB_5 等的实验结果完全可以证实;
- 6.3 紫苏油抗过敏 \cdot 炎症的重要因素是抑制 PAF 的产生。进一步研究还证明, 其作用机制为紫苏油能抑制 PAF 前体脱脂 PAF 向 PAF 转化的关键酶——CoA-非依赖性反式酰化酶活性所致。

综上所述可以得出这样的结论, 紫苏油之所以具有强的抗过敏 \cdot 炎症作用, 是因为它具有强的抑制 PAF 和白三烯产生的作用。

7 开发利用与展望

如前所述, 我们对紫苏子的研究始于 1987 年, 并于 1989 年在与日本脂质营养学会会长、名古屋市立大学奥山治美教授合作对 $\omega-3$ 系列脂肪酸植物资源进行筛选的过程中发现了富含 α -亚麻酸的紫苏油。继此, 我们历经 6 年时间对其从生药学、药理学、营养学、毒理学、临床乃至应用方面进行了系统的研究, 同时于 1995 年获国家中医管理局科技进步 (部级) 奖。关于紫苏油营养学上的应用在先进国家已开始, 如日本对食用油已进行了第五次修定, 仅此一项就需紫苏油 20 万 t。

紫苏油抗过敏作用的发现是紫苏药食两用上的一个新的突破点, 不仅扩大了紫苏子的使用范围, 而且填补了治疗过敏性疾病的空白。发现了脂肪酸类抗过敏物质, 即脂肪酸

类 PAF和白三烯类拮抗剂

另外,在紫苏子中还发现了另一类具有抑制白三烯和组胺的多元酚类抗过敏物质(另文报道),即白三烯类拮抗剂和抗组胺剂。这两大类成分复盖了三大介质,即白三烯、PAF及组胺。

过敏介质拮抗剂类药被认为在5大类抗过敏药中是最有开发价值的。故此,我们确定对紫苏子中脂肪酸类和多元酚类进行新药开发立项研究,现已取得了阶段性成果,希望能预期研制开发出对I型和IV型变态反应均有效而无毒的新型抗过敏药,用于治疗花粉症、特异性皮炎、过敏性湿疹、鼻炎、支气管哮喘、休克、荨麻疹、枯草热及抗药物过敏。

参考文献:

[1] 王永奇,吕琳,杨明,等. n-3系列脂肪酸的研究进展[J]. 特种经济动植物(国外), 1993, (2): 28-31.
 [2] 王永奇,赵宇峰,李曼杰,等. 食用油与慢性疾病[J]. 长白山中医药研究与开发, 1993, 2(2): 56-59.
 [3] 王永奇,赵宇峰,李曼杰,等. 食用油与脑及视力[J]. 长白山中医药研究与开发, 1994, 3(4): 48-51.
 [4] 王永奇,王威,刘继华,等. 浅谈新的脂肪营养理论[J]. 中草药, 1996, (增刊): 29-31.
 [5] 王永奇,赵宇峰,李曼杰,等. 具有强智健视作用的紫苏油的研究[M]. 桂林: 中国老年保健医学研究会会编, 1993.
 [6] 王永奇,王威,刘继华,等. ω-3系列脂肪酸植物资源的筛选、研究及开发利用[M]. 承德: 中药新药研究与开发信息交流会

会编, 1996.
 [7] 王永奇,王威,刘继华,等. 紫苏油的研究[M]. 海南: 中国老年保健医学研究会会编, 1996.
 [8] 王永奇,王威,刘继华,等. 国际源于动植物三系列脂肪酸前沿研究领域新动态[J]. 中草药, 1999, (增刊): 30-33.
 [9] 王永奇. 富α-亚麻酸油资源筛选、基础及临床研究[M]. 名古屋: 日中学术交流会特别演讲, 1998.
 [10] 中国药典[S]. 1990年版. 一部.
 [11] 王永奇,赵宇峰,李曼杰,等. 紫苏子的化学成分[J]. 中草药, 1995, 26(5): 236-238.
 [12] 王永奇,李曼杰,冷玲,等. α-亚麻酸含量与品种及生态环境关系的研究[J]. 长白山中医药研究与开发, 1994, 3(4): 9-10.
 [13] Sakai K, Ueno K, Ogawa Y, et al. Fatty acid composition of plasma lipids in young atopic patients [J]. Chem Pharm Bull, 1986, 34: 2914-2949.
 [14] Honi T, Satouchi K, Kobayashi Y, et al. Effect of dietary α-linolenat on platelet-activating factor production in rat peritoneal polymorphonuclear leukocytes [J]. J Immunol, 1991, 147: 1607-1613.
 [15] Vanabe M E, Olson S C, Nieto M L, et al. Zzymatic studies of lyso platelet-activating factor acylation in human neutrophils and changes upon stimulation [J]. J Biol Chem, 1993, 268: 7965-7975.
 [16] Sugiura T, Fukuda T, Masuzawa Y, et al. Ether lysophospholipid-induced production of platelet-activating in human polymorphonuclear leukocytes [J]. Biochem Biophys Acta, 1990, 1047: 223-232.

银杏制剂中烷基酚酸类成分研究进展

陆瑾,许忻,宗志敏,魏贤勇
 (中国矿业大学化工学院,江苏 徐州 221008)

摘要: 系统介绍了银杏制剂中烷基酚酸类成分在化学结构、提取分离方法、检测方法和药理作用等方面的研究进展,为建立该类物质在制剂中的限量标准以及在抗菌消炎等方面的临床应用提供了科学的依据。

关键词: 银杏; 烷基酚酸; 毒理学; 药理学

中图分类号: R284; R285 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)01-0085-03

Progress in studies on alkylphenolic acids in *Ginkgo biloba* preparation

LU Jin, XU Xin, ZONG Zhi-min, WEI Xian-yong

(College of Chemical Engineering, China University of Mining and Technology, Xuzhou Jiangsu 221008, China)

Key words *Ginkgo biloba* L.; alkylphenolic acids; toxicology, pharmacology

银杏 *Ginkgo biloba* L. 系侏罗纪的子遗植物。鉴于该植物在治疗心脑血管疾病及老年痴呆症等方面的独特疗效,进入80年代以来,银杏叶的开发研究热潮风靡全球,其提取物已广泛应用于药品、保健品和化妆品^[1-3]。

银杏制剂质量的好坏直接影响到患者的安全和疗效,通常主要从疗效和安全性的角度来考察和评价银杏制剂的质量。银杏制剂中含有的烷基酚酸等致敏物质毒性较大,应尽量除去。目前国际上公认的EGb质量标准规定烷基酚酸类

物质含量不得高于 $5\mu\text{g/g}$ ^[4]。国内不少制剂厂对该含量没有控制,甚至高达 $1700\mu\text{g/g}$ 以上^[5] 都没能引起足够重视;且目前有较大影响的有关银杏制剂质量的综述都未提及银杏叶中有毒成分含量的测定方法,合理的限量标准及毒理学研究。

已有研究表明^[6-10],银杏酚酸类对某些病种有一定的治疗作用,因为运用辩证法的观点,对毒性成分来说,其本身就是一种生理活性的体现。笔者对银杏制剂中烷基酚酸类成分