

体,进而提高再生植株的频率,是今后一个研究重点。

目前仍需解决的问题如下: 1)生产培养基的开发,目前使用的培养基多为培养生长而设计的,对次生代谢物的合成不一定合适。2)发展高产细胞株的选择技术,以缩短选择高产细胞株的时间。3)在发根培养系统中,皂苷含量有待提高。4)在诱导技术方面,寻找最佳诱导或刺激有效成分合成的方法。5)在育种方面,要积极开展花药培养、原生质体培养、细胞融合和转基因操作等方面的研究,以育出高产黄芪皂苷的黄芪新品系,丰富药用黄芪皂苷的种质资源。6)在快速繁殖方面,现在已经能够大量繁殖试管苗,关键问题是要改进试管苗移栽技术,提高试管苗的移栽成活率,这也是利用基因工程、细胞融合等技术培育新品种的必要基础。

随着各国对生物技术的投入增加以及人们对植物细胞的生理基础和遗传特征的深入了解,黄芪皂苷大规模工业化生产将成为现实。

参考文献:

- [1] 李旭明,王伟庆,刘琳.黄芪功效研究简述[J].山东中医药大学学报,1998,22(3):224-226.
- [2] 郑志仁,袁佑松,刘涤,等.黄芪毛状根的大量培养[J].植

- 物生理通讯,1997,33:133-134.
- [3] 李湘串,姜玉梅,苗淑霞,等.膜荚黄芪愈伤组织诱导及芽的分化[J].中草药,1992,23(12):644-646.
- [4] 张爱娟,吴文娟,吴乃居,等.内蒙黄芪的组织培养及有机锗对其作用影响的研究[J].中草药,1991,32(1):32-33.
- [5] 邢更妹.黄芪组织培养产生次生代谢产物多糖过程的研究[J].甘肃农业大学学报,1999,34(1):71-74.
- [6] 胡之璧,郑志仁,李幸平,等.膜荚黄芪毛状根培养系统的建立和外界因子对其生长的影响[J].植物学报,1998,40(5):448-452.
- [7] 费厚满,梅康凤,沈昕,等.发根农杆菌对绞股蓝的转化及毛状根中皂苷的产生[J].植物学报,1993,35(8):626-631.
- [8] 周立刚,杨崇仁,王君健.露水草毛状根的诱导和培养[J].云南植物研究,1996,18(3):336-340.
- [9] 张荫麟,吕桂兰,周新华,等.金荞麦发状根培养的研究[J].植物学报,1992,34(8):603-608.
- [10] Toivonen T, Ojaka M, Kauppinen V. Production of tropine alkaloids by hairy root cultures of *Scopolia japonica* [J]. Biotechnol Lett, 1990, 12: 519-524.
- [11] 邵德有,朱微.利用栝楼发根生产天花粉蛋白的研究[J].植物学报,1996,38(6):439-443.
- [12] 郑志仁,刘涤,宋纯清,等.黄芪毛状根化学成分和免疫功能活性的研究[J].生物工程学报,1998,14(2):153-157.
- [13] Toivonen T. Utilization of hairy root cultures for production of secondary metabolites [J]. Biotechnol Prog, 1993, 9: 12-20.

植物药有效成分国际专利近况分析(I)

刘吉开*,杨雪*

(中国科学院昆明植物研究所 植物化学开放实验室,云南 昆明 650204)

摘要:总结了自90年代以来植物药有效成分的国际专利(还包括了海洋生物、动物和昆虫来源的有效成分),并对这些信息进行了整理和分析,以图表和化学结构的方式给出结果,同时对专利中的化合物类型分布、治疗领域分布以及相对分子量分布情况等相关问题作了简要讨论。

关键词:植物药;有效成分;国际专利

中图分类号:R282.71 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2001)05-0466-06

Survey on recent international patents of bioactive components of medicinal plants I

LIU Ji-kai, YANG Xue

(Department of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming Yunnan 650204, China)

Key words medicinal plants; bioactive components; international patents

开发生产创新药物是一个国家医药创新能力和水平的体现,也是适应知识产权保护和医药产品市场国际化、发展民族医药产业的需要。我国传统中草药和各类有特色的民族药用的天然药物资源十分丰富,从中寻找先导化合物或药物并实现产业化,是我国新药开发工作的重要任务。作为新药研究和开发的一个重要环节,申请化合物专利保护是必需的。同时,从国际专利中吸取相关信息,对我们进行药物研究和开发也具有相当大的参考价值。我们可以从资源、化学和生物活性上

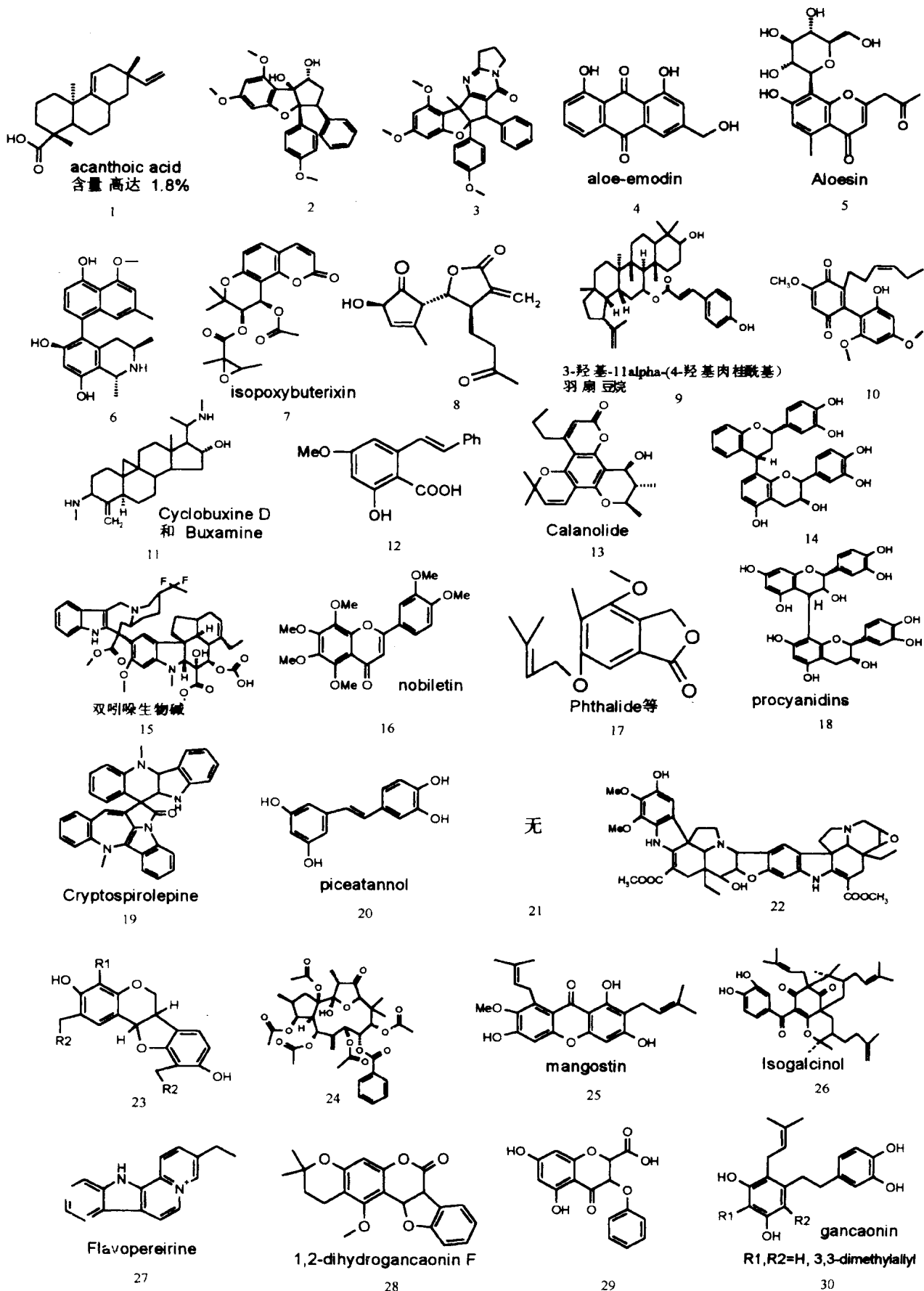
借鉴这些十分有价值的应用性成果,在不侵犯知识产权的前提下,对这些研究成果加以利用。这些专利信息即使不能直接加以利用,也会对我们拓宽思路、提供灵感以及把握信息等方面大有好处。为此笔者对手中掌握的90年代以后的国际专利加以整理,把有关植物、海洋生物、动物、昆虫中活性成分的结构、生物活性及其来源等加以归纳,而来源于微生物的活性成分专利由于数量过多,加之我国药物科技工作者涉及得不广泛而暂排除在外(表1,图1)。

* 收稿日期:2000-11-26

* Tel (0871) 5216327 E-mail jkliu@mail.kib.ac.cn

表 1 植物药有效成分概况

来源 中文名 部位	生 物 活 性	化合物结构 及参考文献
<i>Acanthopanax koreanum</i> 五加皮	治疗神经痛和腰痛 ,抗氧化剂	1
<i>Aglaia odorata</i> 米仔兰 叶	抗癌 ,致癌基因抑制剂 ,抑制 <i>ras</i> 基因表达	2, 3
<i>Aloe arborescens</i> 芦荟	抑制诱变	4
<i>A. vera</i> 芦荟 叶	抗癌 ,并治疗肝炎和皮肤病	5
<i>Ancistrocladus korupensis</i> & <i>A. dorupensis</i> / 钩枝藤 叶、茎 嫩枝	抗癌	6
<i>Angelica shikokiana</i> 当归 叶	抗过敏症、抗炎、抗哮喘	7
<i>Artemisia argyl</i> 艾	抗癌	8
<i>Astragalus complanatus</i> 扁茎黄芪 种子	抗肝炎病毒和治疗酒精中毒性肝炎	9
<i>Belamcanda chinensis</i> 射干 种子	抗炎作用	10
<i>Buxus sempervirens</i> 黄杨 叶	抗 HIV	11
<i>Cajanus sp.</i> 木豆 茎、叶	农药	12
<i>Calophyllum sp.</i> 红厚壳	抗 HIV	13
<i>Cassia nomame</i> 决明	酶抑制剂 ,防止食物腐败	14
<i>Catharanthus roseus</i> 长春花	抗癌 (抗有丝分裂)	15
<i>Citrus nobilis</i> 柑桔属	抗胃溃疡	16
<i>Cnidium rhizome</i> 蛇床	细胞生长抑制剂	17
<i>Cocca beans</i> 可可豆	抗氧化剂、抗肿瘤、拓扑异构酶II 抑制剂	18
<i>Crytotelepis sanguinolenta</i> 白叶藤属 根	抗癌	19
<i>Cyperus microria</i> 米莎草	抗炎、抗过敏、脂氧化酶抑制剂	20
<i>Eriobotrya japonica</i> 枇杷 叶	肾结石和病毒感染	21
<i>Ervatamia microphylla</i> 狗牙花 叶	抗癌 ,致癌基因抑制剂 (<i>ras</i>)	22
<i>Erythrina variegata</i> 刺桐 根、茎	抗菌	23
<i>Euphorbia kansui</i> 大戟属	抗病毒 (包括 AIDS)	24
<i>Garcinia mangostana</i> 倒捻子 果皮	抗幽门螺旋杆菌	25
<i>G. subelliptica</i> 山竹子 果皮	抗菌	26
<i>Geissospermum vellosii</i> 夹竹桃科	抗 HIV -1感染	27
<i>Glycyrrhiza radix</i> 甘草	治疗糖尿病并发症 ,如白内障、视网膜病和肾病 ,醛糖还原酶抑制剂	28
<i>G. radix</i> 甘草	睾酮 5 T还原酶抑制剂	29
<i>G. radix</i> 甘草	脂氧化酶、环氧化酶抑制剂	30
<i>G. uralensis</i> 甘草	抗流感	31
<i>Gymnema sylvestre</i> 匙羹藤(+) <i>Stellaria urens</i> / 繁缕 叶	治疗糖尿病	32
<i>Lindera oldhammii</i> 山胡椒	抗心律失常 ,血小板抑制剂 ,血管松弛剂	33
<i>Lomatium suksdorfii</i> 伞形科 果	抗 HIV -1感染、治疗指数 78 000~ 390 000(AZT50 000)	34
<i>Lycium</i> 枸杞	葡 (萄)糖苷酶抑制剂	35
<i>Magnolia obvata</i> 木兰 皮	抗哮喘、抗过敏、抗炎、止痛 ,治疗风湿病、皮肤病	36
<i>Mikania hirsutissima</i> 假泽兰属	抗肿瘤	37
<i>Nardostachys jatamansi</i> 匙叶松香	治疗骨质疏松症	38
<i>Paeonia albiflora</i> 芍药	抗炎	39
<i>Polymnia sonchifolia</i> 菊科 嫩枝	抗霉菌、抗稻瘟病	40
<i>Raphanus sativus</i> var. <i>hortensis</i> 萝卜	植物生物调节剂	41
<i>Rhabdosia trichocarpa</i> 香茶菜	止痛剂 (共 7个化合物)	42, 43
<i>Rosmarinus officinalis</i> 迷迭香	治疗肝炎和脂肪肝	44
<i>Sophora alopecuroides</i> 苦豆子 根	抗菌、抗肿瘤和用于牙膏	45
<i>Spachea correa</i> 根	免疫抑制剂 ,治疗自体免疫性疾病等	46
<i>Stellera chamaejasme</i> 狼毒 根、地上部分	抗癌	47
<i>Thuja orientalis</i> 崖柏	秃头症、粉刺、多毛症和前列腺肿瘤	48
<i>Torreya grandis</i> 榿榧	抗肿瘤	49
<i>Tripterygium wilfordii</i> 雷公藤 根	白细胞介素 -1拮抗剂	50, 51
<i>T. wilfordii</i> 雷公藤	抗过敏、抗炎和治疗心血管疾病	52
<i>Xylanthhe himalaica</i> 灯座草	治疗心血管疾病	53
<i>Zedoariae rhizoma</i> 姜科	抗炎	54
从葛苣的种子里分到	抗菌、抗癌和免疫抑制	55



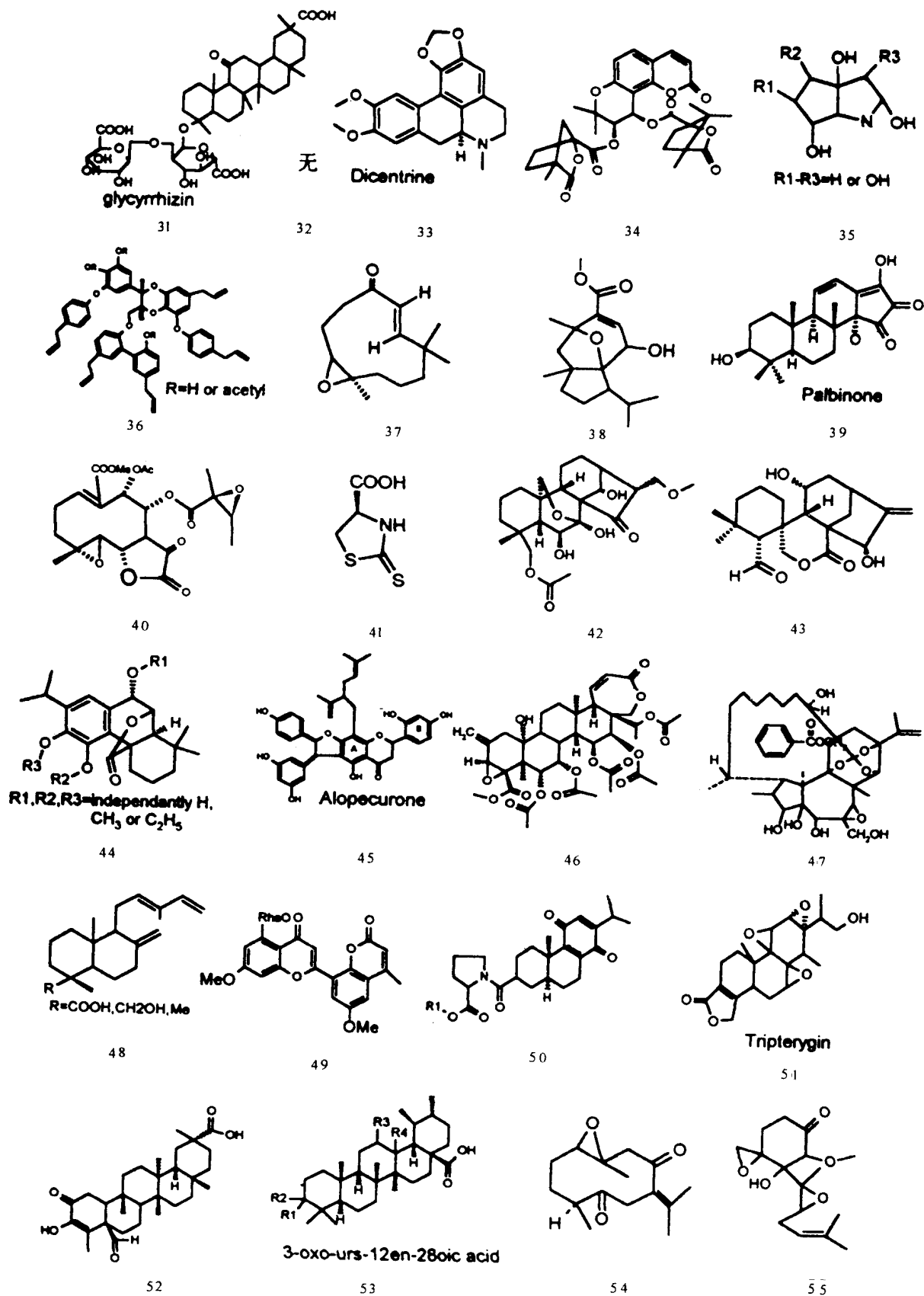


图 1 植物药有效成分结构图

参考文献:

- [1] Pyun K H, Choi I, Kang H S, *et al.* Process for the preparation of acanthoic acid and pharmaceutical [P]. WO 9534300, 1995-12-21.
- [2] Umezawa K, Yamamoto T, Koyano T. Oncogene suppressing agent [P]. JP 967360, 1997-05-11.
- [3] Umezawa K, Yamamoto T, Koyano T. Oncogene function suppressor [P]. JP 967375, 1997-05-11.
- [4] Inahata K, Nakasugi T. Mutagenesis inhibitors [P]. JP 7053397, 1995-02-28.
- [5] Kim K H, Park J H, Sung C K, *et al.* Cell growth stimulating compositions containing aloesin. [P]. WO 9523604, 1995-09-08.
- [6] Boyd M R, Francois G, Bringmann G. Antimalarial konpen-samines and pharmaceutical compositions and medical uses thereof [P]. US 5409938, 1995-04-25.
- [7] Mizuno S, Okuda T, Takagi K, *et al.* A process for the preparation of 3'(R), 4'(R)-3'-epoxyangeloyloxy-4'-acetoxoy-3', 4'-dihydroseselin [P]. JP 7053560, 1995-02-28.
- [8] Uesato S, Fukuhara K, Hori Y, *et al.* Novel sesquiter-penelactones A and B, and anticancer agents containing the same or plant extract [P]. JP 7206839, 1995-08-08.
- [9] Takashima J, Funui M, Rye E, *et al.* Triterpene derivative from *Astragalus complanatus* [P]. JP 07002893, 1995-06-06.
- [10] Fukuyama Y. Preparation of 1, 4-benzoquinone as antioxi-dants and inflammation inhibitors [P]. JP 05221915, 1993-08-31.
- [11] Durant J, Monical P. Box-based composition for treating HIV infection [P]. WO 9300916, 1993-01-23.
- [12] Oowaki Y, Shibano K. New 3-hydroxy-5-methoxy- α -stilbene-2-carboxylic acid-extracted from leaves or stems of *Cajanus* plants, used as low toxicity herbicide [P]. JP 07002734, 1995-01-06.
- [13] Boyd M R, Cardellina J H I, Gustafson K R. Calanolide an-tiviral compounds, compositions and uses thereof [P]. WO 9320082, 1993-10-14.
- [14] Okuda T, Yoshida T, Hatano C, *et al.* Novel tannin com-pounds [P]. JP 7061981, 1995-03-07.
- [15] Jacquesy J C, Fahy J, Bernier C. Novel antimutic binary alkaloid derivatives extracted from *Catharanthus roseus* [P]. WO 9503312, 1995-02-02.
- [16] Hirano H, Takase H, Yamaoto K, *et al.* Nobiletin as ulcer inhibitor [P]. JP 06072870, 1994-03-15.
- [17] Kimura M, Kimura I, Ogawa Y, *et al.* Cell growth in-hibitor-contains phthalide compound obtained from chinese drug Senkyu [P]. JP 04208278, 1992-07-29.
- [18] Romanczyk L J, Hammerstone J E. Antineoplastic cocoa ex-tracts, methods for making, using [P]. WO 9610404, 1996-04-11.
- [19] Tackie A, Schiff P, Sharaf M. Alkaloid compounds extract-ed from *Cryptolepis canquiolenta* and uses thereof [P]. WO 9418203, 1994-08-18.
- [20] Murase T, Hase T, Shibuya Y, *et al.* Lipoxygenase in-hibitors [P]. JP 7053359, 1995-02-28.
- [21] Costello J. Extract and pharmaceutical compositions for treatment of calcium oxalate stone disease and viral infec-tions [P]. US 5279827, 1994-01-18.
- [22] Umezawa K, Koyano T, Takahashi H, *et al.* Oncogene function-inhibitory alkaloid from *Ervatamia microphylla* [P]. EP 0659431, 1995-06-28.
- [23] Baker W R, Mitscher L A. Isoflavonoid antibacterial com-pounds, compositions and use [P]. US 5399558, 1995-03-21.
- [24] Uemura D, Ijichi K, Shigeta S. Antiviral agent containing extract of *Euphorbia kansui* [P]. WO 9511036, 1995-04-27.
- [25] Hasegawa H, Sakai, S, Aimi N, *et al.* Helicobacter pylori inhibitors containing xanthones from *Garcinia mangostana* [P]. JP 96231396, 1996-09-10.
- [26] 饭沼宗和. 抗 MRSA 活性物质 [P]. JP 8259493, 1996-10-08.
- [27] Beljanski M. Flavopereirine-based pharmaceutical composi-tion and use thereof for threating HIV [P]. WO 9402146, 1994-02-03.
- [28] Yamaguchi T, Hayashi H, Yoshida R, *et al.* Aldose reduc-tase inhibitors [P]. JP 7017856, 1995-01-20.
- [29] Yanagisawa T, Sato T, Maruno M, *et al.* Testosterone Δ -reductase inhibitors [P]. JP 7017858, 1995-01-20.
- [30] Yanagisawa T, Sato T, Maruno M, *et al.* Agents for the treatment of abnormal arachidonic acid metabolism [P]. JP 7017859, 1995-01-20.
- [31] Suzuki F, Horaado B R, Kobayashi, *et al.* Agent for treating influenza comprises specified glycyrrhizing [P]. JP 07188032, 1995-07-25.
- [32] Chaterji A K. Diabetes treatment and prophylaxis [P]. WO 9510292, 1995-04-20.
- [33] Su M J. Use of dcentrine and its derivatives for the treat-ment of arrhythmia [P]. US 5270321, 1992-12-14.
- [34] Lee K H, Kashiwada Y, Huang L, *et al.* Khellactone derva-tives and related compounds, precess for their peparation and their use as antiviral and immunostimulating agents [P]. WO 9529920, 1995-11-09.
- [35] Yamada H, Nagai T, Sofola A, *et al.* New alkaloid com-pounds, useful as glucosidase inhibitors [P]. JP 04208264, 1992-07-29.
- [36] Fukuyama Y, Kodama M, Ono N, *et al.* Novel magnolianin compounds used as anti-inflammatory and analgesic agents [P]. JP 06128251, 1994-05-10.
- [37] Fujimoto Y. Novel 11-membered ring compound [P]. JP 7267940, 1995-10-17.
- [38] Kawashima A, Kishimoto M, Morimoto S, *et al.* A novel axulencarboxylic acid derivative [P]. JP 8041068, 1996-02-13.
- [39] Shichizawa A, Umeda N. Novel compound pallinone with anti-inflammatory activity [P]. JP 07002890, 1995-01-06.
- [40] Inoe A, Yamamoto K, Obara M, *et al.* New gemacrene type sesquiterpene lactone derivatives [P]. JP 07061980, 1995-03-07.
- [41] Reeve P. Sulfur-based stabilizers for microbicidal 3-isothia-zolones [P]. US 5210094, 1993-05-11.
- [42] Fujita E, Fuji K, Node M, *et al.* Diterpenoids as analgesics [P]. JP 7173147, 1995-07-11.
- [43] Fujita E, Fuji K, Node M, *et al.* Diterpenoids as analgesics [P]. JP 7173150, 1995-07-11.
- [44] Joyeux M, Mortier F. Use of rosmanol derivatives for pro-ducing antiradical and/or antilipoperoxidative and/or hepa-totropic drugs [P]. WO 9501174, 1995-01-12.
- [45] Inuma M. New alopecurone compounds extracted from *So-phora alopecuroides* [P]. JP 07188245, 1995-07-25.
- [46] Goetz M A. Triterpenes isolated from *Sapchea corra* root and their use as immunosuppressant [P]. WO 9640688, 1996-12-19.
- [47] Ikekawa T, Ikekawa N. New carcinostatic compounds. Stelleramacrin A and B [P]. WO 9303039, 1993-02-18.
- [48] Takahashi H, Hara S, Matsui R. Diterpenes and flavonoids as 5- α -reductase inhibitors [P]. EP 747048A2, 1996-12-11.
- [49] Zeng G Z, Wang. Anticancer flavones from *Torreya* species [P]. CN 1046904, 1990-03-20.

- [50] 高石喜久, 宗户宏造, 涉谷雅之, 等. New substituted phenanthrene derivatives—useful as interleukin-1 antagonists [P]. JP 06192155, 1994-07-12.
- [51] Wiedmann T W T, Wang J. Coronary arterial restenosis treatment method [P]. WO 9515174, 1995-06-08.
- [52] Morota T, Saito K, Tai B, *et al.* Leukotriene antagonists in the treatment of allergy and inflammation [P]. JP 952899, 1997-02-25.

- [53] Tokuda M, Ding R, Kawabe N, *et al.* Endothelin receptor binding inhibitors [P]. JP 7258098, 1995-10-09.
- [54] Shiba K, Kitagawa I, Koizumi H. Extraction and preparation of new terpene derivatives [P]. JP 04208273, 1992-07-29.
- [55] Fujisakawa Pharmaceutical Co. Vascularization inhibitors FR25756 and FR125035, and their manufacture with Metahizium [P]. JP 9147120, 1991-02-28.

中药抗炎作用与细胞因子

邢杰¹, 王淑芬², 翁福海^{3*}

(1. 黑龙江鸡西煤炭医学专科学校, 黑龙江 鸡西 158100 2. 天津市干部疗养院医疗中心, 天津 300191;
3. 天津医科大学 药理教研室, 天津 300070)

摘要: 抗炎中药有抗炎、改善血液循环及免疫调解功能, 这与抑制炎性细胞产生炎性细胞因子有关; 对炎细胞合成分泌细胞因子有双向调解作用; 显著抑制由内毒素 (脂多糖, LPS) 诱导或未经 LPS 诱导的人巨噬细胞 (MΦ) 释放炎性细胞因子; 具有稳定溶酶体, 抑制脂质过氧化反应及减少肿瘤坏死因子 (TNF) 释放的作用; 尚可通过影响内钙离子浓度, 减少细胞因子的分泌合成达到抗炎目的。

关键词: 中药; 细胞因子; 抗炎; 炎细胞

中图分类号: R282.71; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)05-0471-03

Antiinflammatory effect of TCM and cytokines

XING Jie¹, WANG Shu-fen², WENG Fu-hai³

(1. Jixi Coal Medical College, Jixi Heilongjiang 158100, China; 2. Tianjin Medical Center of Convalescent Hospital, Tianjin 300191, China; 3. Department of Pharmacology, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin 300070, China)

Key words traditional Chinese medicine (TCM); cytokines, anti-inflammation; inflammatory cells

许多清热解毒活血化瘀中药具有抗炎、改善血液循环及免疫调节功能。它们在防治急慢性炎症、脓毒血症或腹腔感染性疾病方面已显示明显疗效。这些抗炎中药与抑制炎性细胞产生炎性因子有关。细胞因子是一组调节细胞反应的相对低分子量糖蛋白 (80 ku), 由体内多种炎细胞分泌产生, 它既是机体应激反应的需要, 又是过量分泌应激组织损伤发生发展的病理基础。由单核细胞或 MΦ 分泌的细胞因子又称淋巴因子, 包括 TNF 白细胞介素 (IL) 和干扰素 (IFN) 等。MΦ 合成的白三烯 B₄ (LTB₄), NO 在炎症免疫反应过程亦为重要的炎性介质。细胞因子的共同特点是: 作用强, 在 10⁻¹ mol/L 时即显示生物学效应; 细胞因子与细胞表面特殊受体结合具有高度亲和力, 多个细胞因子相互作用与受体形成细胞因子网络 (cytokines network)^[1]; 细胞因子既具有增强机体免疫功能的上调作用, 亦有提高机体防御能力、抑制炎症免疫的下调作用如 IFN-α 及 TNF-β。文献报道, 中药具有对炎细胞生物成分分泌细胞因子的双向调节作用, 该作用与影响炎细胞内钙离子浓度相关。笔者简述一些中药抗炎作用对细胞因子、LPS 及细胞内钙离子浓度的影响。

1 对 LPS 致炎作用的影响

LPS 是革兰氏阴性细菌 (G⁻) 合成的毒性物质, 是单核细胞 / MΦ 的强大激活剂。LPS 主要作用的靶细胞是 MΦ, 当 MΦ 与 LPS 接触 40~60 min 后即分泌大量的细胞因子、TNF 白细胞介素 (IL-1, IL-6, IL-8) 血小板活化因子 (PAF), NO 以及具有保护作用的细胞因子 IL-10。由 G⁻ 菌及释放的内毒素败血症更常见于老年人呼吸道、胆道及泌尿道感染, G⁻ 菌腹腔感染等^[2]。实验证明, 体内输注 LPS 可出现败血症的体征和症状, 如血液动力学改变、发热、代谢或器官功能失调甚至死亡^[3]。LPS 入血引起血管组织损伤, 多种炎细胞在炎症部位浸入, 如 MΦ, PMN, 内皮细胞, 肥大细胞和枯否氏细胞 (KC)。尤其 MΦ 存在于所有器官组织中, LPS 与 MΦ 膜表面特异性受体 (CD₁₄, CD₁₈) 结合, 促发细胞内反应产生释放因子。不同浓度 LPS 对 MΦ 的激活程度不同, 因而产生吞噬或杀灭细菌或肿瘤细胞的活性也不同。MΦ 接触 LPS 时发出一系列转导信号冲动, 参与信号转导的物质有 G 蛋白、磷脂酶 C 和蛋白激酶 A/C, 其中酪氨酸磷酸化是 MΦ 受 LPS 刺激后最快信号转导者^[4]。不同浓度的 LPS 对 KC 的影响不同。KC 是机体重要防御系统, 低浓度 LPS 刺激, 可增强 KC 吞噬功能; 高浓度 LPS 使细胞肿胀、坏死, 吞噬功能

* 收稿日期: 2000-11-06

作者简介: 邢杰 (1953-) 女, 黑龙江双城县人, 鸡西煤炭医专 (哈医大分校) 检验系副教授, 主要从事细胞因子研究。Tel (0467) 2369250