

- uous solubility for immunosuppressive and anti-inflammatory treatment [P]. 美国专利: 0012483, 2000-03-09.
- [5] Jung M J, Wickramaratne M, Hepperle M. Preparation of triptolide derivatives useful in the treatment of autoimmune disease [P]. 美国专利: 6004999, 1999-12-21.
- [6] Yang D, Ye X Y, Xu M. Enantioselective total synthesis of (-)-triptolide, (-)-triptonide, (+)-triptophenolide, (+)-triptoquinonide [J]. J Org Chem, 2000, 65(7): 2208-2217.
- [7] L Y. New alkaloids synthesis of frontalin analogs and isoprenoids [J]. Diss Absir Int B, 1995, (8): 3291.
- [8] Kutney J P, Han Kang. Studies with plant-cell culture of the Chinese herbal plant, *Tripterygium wilfordii* [J]. Recl Trav Chim Pays-Bas, 1996, 115(1): 77-93.
- [9] Nakano K. A novel epoxy-triterpene and nortriterpene from callus of *Tripterygium wilfordii* [J]. Phytochemistry, 1997, 46(7): 1179-1182.
- [10] Nakano K. Tripenoids in transformed root culture of *Tripterygium wilfordii* [J]. Phytochemistry, 1998, 49(6): 1820-1824.
- [11] Nakano K. A diterpenoid and triterpenes from tissue culture of *Tripterygium wilfordii* [J]. Phytochemistry, 1997, 45(2): 293-296.
- [12] Milanove R, Han K, Moor M. Oxidation and glucose conjugation of synthesis abietane diterpenes by Cunningham hamella sp II. Novel routes to the family diterpenes from *Tripterygium wilfordii* [J]. J Nat Prod, 1995, 58(1): 68-73.
- [13] Kyowa H K Co, Ltd. Antitumor substance [P]. 日本专利: 8202699, 1982-01-08.
- [14] Wiedmann T W T, Wang Jian, Plian N B, et al. Immunotherapy composition and method [P]. 美国专利: 9513082, 1995-05-18.
- [15] Wiedmann T W T, Wang Jian. Use of extracts of *Tripterygium wilfordii* for treatment coronary arterial restenosis [P]. 美国专利: 9515174, 1995-01-08.
- [16] Ikegawa T, Ikegawa A. Extracts of leucotriene antagonist phenanthrene derivatives from *Tripterygium wilfordii* [P]. 日本专利: 95267895, 1995-10-17.
- [17] Tamaaki T, Nunome C, Komatsu Y, et al. Extracts of demethylzey lastral from *Tripterygium wilfordii* as immunosuppressive and anti-inflammatory agent [P]. 日本专利: 96113538, 1996-05-07.
- [18] Lipsky P E, Tao X L, Cai J. Preparation of *Tripterygium wilfordii* and use of it [P]. 美国专利: 5580562, 1996-12-03.
- [19] Lipsky P E, Tao X L, Cai J. *Tripterygium wilfordii* hook F extracts and components, use for treatment of inflammation or an immune disorders with concomitant lack of steroidal effect, and screening method for glucocorticoid receptor ligands [P]. 美国专利: 5616458, 1997-04-01.
- [20] Momiya T, Saito K, Komatsu Y, et al. Extracts of new leukotriene antagonist for therapeutic use [P]. 日本专利: 9752899, 1997-02-25.
- [21] Ushiro M, Ono M, Kono K, et al. Extracts of nortriterpenoids [P]. 日本专利: 97100294, 1997-04-15.
- [22] Vigo-Pelfreg Canmen. The use of celestrol to treat Alzheimer's disease [P]. 美国专利: 9825573, 1998-06-18.
- [23] Wiedman T W T, Wang Jian. Method for suppressing xenograft rejection [P]. 美国专利: 5759550, 1998-06-02.
- [24] Wiedmann T W T, Wang J, Plian N B, et al. Immunosuppressants and root extracts of *Tripterygium wilfordii* for treatment of transplant rejection [P]. 美国专利: 5843452, 1998-11-09.
- [25] Wu C A, Wang Z M, Li N. Natural plant insecticide [P]. 中国专利: 1120890, 1996-04-24.
- [26] Zhang H C, Kong F R. Amino-acid compound fertilizer [P]. 中国专利: 1137030, 1996-12-04.
- [27] Jung M J, Wickramaratne M, Hepperle M. Synthesis and activity of triptolide derivatives useful in the treatment of autoimmune disease [P]. 美国专利: 9852933, 1998-11-26.
- [28] Jung M J, Wickramaratne M, Hepperle M. Synthesis and activity of triptolide derivatives useful in the treatment of autoimmune disease [P]. 美国专利: 9852951, 1998-11-26.

刺玫果化学成分及药理作用研究进展

俞作仁, 王文莉, 吕娟涛

(甘肃省人民医院 药剂科, 甘肃 兰州 730000)

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)02-0188-03

刺玫果系蔷薇科蔷薇属植物山刺玫 *Rosa davurica* Pall. 的成熟果实, 又名野蔷薇果, 广泛分布于东北及内蒙、山西等省。该果实性温, 味酸, 营养丰富, 民间大量采食或用于泡茶、泡酒等。《中药大辞典》谓其有健脾理气、养血调经的作用^[1]。前苏联第八、九版药典亦有收载, 用于治疗坏血病。近年来国内的大量研究表明它还有抗衰老、防治心血管疾病等作用。目前刺玫果正在作为一种天然保健药物被日益重视和广泛

开发。市场上已出现由该果汁为主研制的保健食品及保健饮料, 临床已研制出以刺玫果为原料的注射液及口服液^[2]。我们就刺玫果化学成分、药理作用及临床应用的研究进展作一综述。

1 化学成分

1.1 维生素类^[3]: 刺玫果含丰富的维生素 (mg/100 g): Vit C 1 274~2 264, 远高于苹果、桔子、猕猴桃等水果。 Vit A

10.90, Vit E 18.75, Vit B₁ 0.32, Vit B₂ 0.40, Vit PP 0.54,被称为天然多种维生素浓缩物。

1.2 矿物质^[3]:从刺玫果干果及鲜果中共检出 28种矿物质元素,其中 11种为人体必需的矿物质元素,如 K Ca P Na Mg Zn Cr Cu Fe Mn Mo等。

1.3 氨基酸^[4]:刺玫果含 17种氨基酸,包括 7种人体必需氨基酸。游离氨基酸总量为 273.4 mg/100 g,水解氨基酸总量为 3 686 mg/100 g 其中精氨酸含量最高。

1.4 脂肪油^[4]:从刺玫果种籽中提取的脂肪油主要由高级脂肪酸及呋喃类衍生物组成。已鉴定的脂肪酸有硬脂酸、软脂酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、二十碳二烯酸、二十碳三烯酸等,呋喃衍生物有糠基乙酸酯、正己基呋喃、2-呋喃基戊醛等。

1.5 三萜^[5,6]:该类化合物主要是从刺玫果甲醇提取物的氯仿、乙醚及乙酸乙酯萃取部分中分离得到,已报道的有:齐墩果酸、白桦脂酸、熊果酸(乌苏酸)、2 α -羟基齐墩果酸、2 α -羟基乌苏酸、1 α -羟基乌苏酸、2 α -,1 α -二羟基乌苏酸、2 α -,3 α -,1 α -三羟基乌苏-12烯-28酸等。

1.6 黄酮^[5]:该类化合物是从刺玫果甲醇提取物的正丁醇萃取部分中分离得到。已报道的有:金丝桃苷、银槲苷、橙皮苷及槲皮素。

1.7 鞣质^[6]:该类化合物是从刺玫果丙酮提取物中分离得到。已报道的有木麻黄素、1,2,3,6-四氧-没食子酰- β -D-葡萄糖、1,2,3,4,6-五氧-没食子酰- β -D-葡萄糖、龙芽草素、金樱子素 D、金樱子素 F、刺玫果素 M₁、刺玫果素 D₁、刺玫果素 D₂、刺玫果素 T₂、甲基-3-氧- β -吡喃葡萄糖基-没食子酸酯等。

1.8 其他:从刺玫果中还分离得到蜡酸、二十七烷、 β -谷甾醇、胡萝卜苷、 β -谷甾醇乙酸酯、乙基- β -D-吡喃果糖苷等单体化合物。

2 药理作用及临床应用

2.1 抗衰老作用^[8,9]:刺玫果能提高人和小鼠体内超氧化物歧化酶(SOD)活性,抑制过氧化脂质(LPO)和脂褐素的形成,清除体内的有害自由基,从而延缓衰老。黑龙江老年医学研究所对 100例健康老人的临床测试表明服用刺玫果浸膏粉后,能使 68.66%受试者睡眠增加,71.64%食欲增加,71.64%精力增加,70.13%体力增加,62.86%肺活量增加,56.72%听力增加。可见刺玫果对老年人有很好的保健作用。

2.2 对心血管系统的作用^[10,11]:刺玫果水提物及醇提物均可降低大鼠、兔的血压及脑血管阻力,增加冠脉流量,抑制血小板聚集,延长凝血时间,抑制血栓形成。临床测试发现老年人服用刺玫果浸膏粉后,血流速度明显加快,血液粘度明显下降。以刺玫果为主组成的复方制剂治疗脑血栓、脑动脉硬化及冠心病 133例,临床总有效率 83.3%。刺玫果这些作用与所含黄酮化合物有关。

2.3 增强免疫作用^[12,13]:刺玫果能明显提高小鼠血清半数溶血值,增强机体的体液免疫功能。对噪音所致小鼠免疫功能低下具有扶正作用,对二甲基亚硝胺所致大鼠的免疫器官胸腺、脾的萎缩有显著拮抗作用,并能减轻环磷酰胺化疗

及⁶⁰Co放疗给荷瘤小鼠白细胞数量及免疫器官所造成的损伤。

2.4 抗疲劳、耐缺氧和类性激素作用^[14]:刘中申等进行了小鼠荷重游泳实验及减压耐缺氧实验,结果刺玫果组存活时间显著高于空白对照组。临床观察也发现刺玫果酒剂能明显改善老年人失眠多梦、疲劳健忘及性功能衰退等症状。

2.5 保肝作用^[15,16]:刺玫果对实验性酒精、CCl₄及亚硝酸钠+氨基比林分别引起的小鼠肝损伤均有显著拮抗作用,能抑制这些肝损伤剂对小鼠谷丙转氨酶(ALT)的增高及肝细胞的纤维化转变,此作用可能与刺玫果富含齐墩果酸及 Vit C 有关。

2.6 防癌作用^[12,17]:氮-亚硝基化合物(NNC)是一类强致癌物,与人类某些肿瘤的发生有密切关系。刺玫果可阻断二甲基亚硝胺(DMN)在动物体内外的合成,其阻断率(98.49%)远高于同浓度 Vit C的阻断率(9.04%)。此外,刺玫果可拮抗放射性辐射引起的机体损伤,能预防辐射癌变。

2.7 促智作用^[18]:通过跳台试验、迷宫试验及药物所致记忆障碍试验表明,刺玫果复合制剂能明显提高小鼠记忆力,可对抗东莨菪碱所致记忆获得障碍,对氯霉素引起的记忆巩固不良和 400 mL/L乙醇引起的记忆再现障碍亦有拮抗作用。

2.8 其他:刺玫果有促进动物 DNA、RNA 及蛋白质合成的作用,并且对 DNA 损伤有一定的修复作用。在临床上还用于治疗消化不良、气滞腹胀、胃痛、月经痛及顽固性淋病等。

3 毒性实验^[11]

刺玫果水提物和醇提物给小鼠静注的 LD₅₀分别为 4.5 (4.0~5.0) g/kg 和 5.0 (4.3~5.8) g/kg,小鼠服药后心、肝、肾的肉眼及病理学检查均未发现异常。故可视为没有毒性。

综上所述,刺玫果野生资源丰富,营养价值高,药理作用广泛,在医药保健及食品饮料等行业均具有开发前景。

参考文献:

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. (上册). 上海:上海科学技术出版社, 1985.
- [2] 郭向红,张鹏,匡海学,等. 刺玫果口服液中没食子酸甲酯葡萄糖苷的含量测定[J]. 中医药信息, 1999, 16(3): 53-54.
- [3] 韩云,管正学. 野蔷薇果的营养成分分析[J]. 食品科学, 1991, 144: 38-40.
- [4] 刘中申,苑春生,匡海学. 刺玫果中氨基酸和微量元素及脂肪油的研究[J]. 中医药学报, 1985, 2: 38-39.
- [5] Kuang Haixue. Chemical constituents of pericarps of *Rosa daurica* Pall[J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37(8): 2232-2234.
- [6] 黄成钢,苑春生,魏峰,等. 刺玫果化学成分研究[J]. 中草药, 1991, 22(6): 285.
- [7] 金哲雄,朴英爱. 刺玫果鞣质类化学成分研究[J]. 中草药, 1994, 25(2): 64-67.
- [8] 刘中申,李廷利,王厚德,等. 刺玫果抗衰老实验研究[J]. 中医药学报, 1990, 1: 46-48.
- [9] 张绍玉,葛登洲,叶晓菱,等. 刺玫果浸膏粉抗衰老的临床疗效观察[J]. 老年学杂志, 1987, 7(2): 51-53.
- [10] 韩慧民,李滨兰,韩福林. 刺玫果总黄酮对心血管系统的药理作用[J]. 中草药, 1987, 18(1): 23-25.
- [11] 张远,卫兰,肖菊英,等. 刺玫果提取物对心血管系统的作用[J]. 中草药, 1985, 16(1): 20-24.
- [12] 刘中申,李廷利,吕亚彬. 刺玫果抗辐射研究[J]. 中医药学报, 1989, 4: 37-38.
- [13] 温秀兰,兰淑清,杨光华. 刺玫果对噪声所致小鼠免疫功能改

- 变的扶正作用[J]. 中医学报, 1990, 6: 42-43.
- [14] 刘中申, 苑春生. 刺玫果的初步研究[J]. 中医药信息, 1985, 1: 26-28.
- [15] 洪淳赞, 金长炼, 金光弼, 等. 刺玫果对酒精所致小鼠肝损伤的作用[J]. 延边医学院学报, 1993, 16(4): 280-282.
- [16] 金长炼, 洪淳赞, 李英姬, 等. 刺玫果复合制剂对大鼠肝功能和免疫器官的影响[J]. 延边医学院学报, 1993, 16(4): 280-282.
- [17] 金长炼, 洪淳赞, 曹东铉, 等. 刺玫果阻断二甲基亚硝胺在大鼠体内合成及肝保护作用[J]. 肿瘤防治研究, 1994, 21(2): 81-82.
- [18] 朴世浩, 张红英, 金长炼, 等. 刺玫果复合制剂对小鼠学习记忆的促进作用[J]. 延边医学院学报, 1994, 17(2): 123-126.

细胞程序死亡和生物黄酮素

刘向前

(湖南九芝堂股份有限公司, 湖南 长沙 410008)

中图分类号: Q 813

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)02-0190-01

一般来说, 细胞死亡有两个途径, 其一是细胞坏死, 其二是细胞程序死亡 (programmed cell death, 又称 apoptosis)。20多年前美国医学家 Ker 和 Wylie 就已经对细胞程序死亡作过描述, 但是最近几年又引起了世界各国医药研究者浓厚的兴趣, 成为医药研究的一个热点。其机制已通过动植物的细胞学研究作了详细报道, 概括地说就是分子内和分子外的作用, 程序细胞死亡主要是对细胞死亡过程进行程序式控制。在临床上十分重要的意义, 在于研究某种药物来实现细胞程序死亡, 特别在对于癌症和神经性疾病的治疗方面尤其重要, 对于那些能够调节细胞程序死亡的化合物有可能成为理想的治疗药物。研究表明许多天然植物中提取的化合物具有影响细胞程序死亡的作用, 特别在控制癌细胞的增殖方面显现出卓越的效果。本文仅以高良姜素 (3, 5, 7-三羟基黄酮醇) 为例说明生物黄酮素如何影响细胞程序死亡。高良姜素 (galangin) 是最早从印度一种传统药草的根部提取分离出来, 被用作香料的黄酮类化合物。之后又在许多植物的果实、蔬菜、茶叶及葡萄酒等中发现了这类具有多酚基类的生物黄酮素。从生物学角度来说, 人体每天消耗这类化合物的理想水平是大约 1 g, 生活在西方国家的人消耗更多。长期以来认为这类化合物无毒, 对一系列疾病有预防和治疗作用。事实上也如此, 最近的研究也表明天然或合成的这类化合物作用于细胞内, 如生物黄酮素的抗氧化作用已作为抗炎药物开发, 通过阻止细胞周期蛋白和依赖于细胞周期蛋白的蛋白激酶进而阻止细胞周期, 表明它们对阻断癌细胞生长和肿瘤的转移, 有可能作为治疗癌症的临床有效药物开发。

研究表明, 一些生物黄酮素以及它们的合成品能够抑制多环芳香族化合物 (polycyclic aromatic hydrocarbons, 简称 PAH) 等环境污染物质引起的癌细胞, 这些抗癌作用可能是通过阻止生物异源物质的酶来诱变中间体, 或者抑制癌细胞增殖信号, 更重要的是某些抗癌活性可能是通过直接阻断受体, 如芳香族物质受体 (aryl hydrocarbon receptor, 简称 Ahr), 或者阻断接受体信号。

Ahr 是一种胞质蛋白, 与 90-KDa 热激蛋白 (90-KDa heat shock protein, 简称 hsp90) 相连, 能和 PAH 过氧化物、聚氯苯化合物等结合或被它们活化。在与配体结合时, Ahr 转移到细胞核, 至少与一个核结合形成二聚体, Ahr 核转运蛋白 (AhrNT) 结合 Ahr 特殊 DNA 反应元素, 诱导几种基因的转录, 包括那些编码细胞色素 P-450 单加氧酶。这些酶引发 Ahr 配体代谢。通过转录辅激活蛋白可能调节 Ahr 依赖基因, 额外的 Ahr 信号可能通过连接 Ahr 的亲素素转录, 或者通过 Ahr 与其它转录因子如 Rb 和核因子 -KB (NF-KB) 的二聚化。Ahr 在 PAH 过氧化物诱导免疫抑制和恶性细胞转化的过程中起重要作用。利用 B 细胞成熟的模型, 证明免疫系统对 PAH 如 benzo[a]pyrene, 7, 12-dimethylbenzo[a]anthracene 等非常敏感。一系列机理研究表明 PAH 诱导 pre-B 细胞的程序死亡取决于 Ahr 在骨髓造血微环境中的骨髓基质细胞的活性和 pre-B 细胞的生长、发展。因为生物黄酮素阻止 Ahr 配体诱导恶性细胞转化, 结构上类似 Ahr 配体, 它们中可能有一些化合物抑制 PAH 诱导, Ahr 依赖体免疫性可能通过一个直接的 Ahr 阻断。研究这类化合物后发现它们能够维护受 Ahr 影响的免疫功能, 高良姜素是其中之一, 它能阻断 PAH 诱导, 但不是 C₂ 神经酰胺或 H₂O₂ 诱导 pre-B 细胞程序死亡。高良姜素阻断 Ahr 受体基因表达, Ahr-DNA 结合, Ahr 核转运。在 Ahr 拮抗剂存在情况下, 高良姜素结合 Ahr, 稳定 Ahr-90-KDa 热激蛋白的作用证明了这种推断。大量的研究表明这些无毒的生物黄酮素能够阻止多畸形细胞对 Ahr 配体 (如 PAH, 过氧化物, PCBs) 的反应。

通过对大量植物的研究表明生物黄酮素能够调节细胞程序死亡的机制, 例如核酸内切酶活化, p53 诱导, 鞘氨醇积聚, 是一种自我防御机理。因此植物体内必然存在有调节细胞程序死亡的化合物, 因而天然植物有可能是一个调节细胞程序死亡的药物开发的重要来源。