

- 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, 曹东铨, 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 的亲免素转录, 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-dimethylbeza [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 C<sub>2</sub> 神经酰胺或 H2O<sub>2</sub> 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, 例如核酸内切酶活性化, 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。