

杂志, 2000, (1): 7-10.

[41] Krenn K, Glantschnig S. Determination of the five major opium alkaloids by reversed-phase HPLC on a base-deactivated stationary phase[J]. *Chromatographia*, 1998, 47(1, 2): 21-24.

[42] Smallwood A W, Tschee C S. Basic drug screen and quantitation of five toxic alkaloids in milk, chocolate milk, orange juice and blended vegetable juice [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(10): 3976-3979.

[43] Sun S W, Lee S S. Determination of bisbenzylisoquinoline alkaloids by high-performance liquid chromatography[J]. *J Chromatogr A*, 1998, 799(1, 2): 337-342.

[44] He H, Shay S D. Simultaneous determination of codeine and its seven metabolites in plasma and urine by high-performance liquid chromatography with ultraviolet and electrochemical detection[J]. *J Chromatogr Biomed Appl*, 1998, 709(1): 185-193.

## 一种尚待开发的中药——竹黄

钟树荣, 赵海, 李安明, 戚天胜

(中国科学院成都生物研究所, 四川 成都 610041)

**摘要:** 竹黄是中国传统的中药之一。从生态学、药物化学、药理作用及临床应用等方面对竹黄的研究现状作了较为全面的介绍, 初步探讨了竹黄研究中存在的问题, 指出其微生物学、生态学和分子生物学等领域的研究尚待深入。并且认为光敏色素——竹红菌素有望发展成为新型的抗肿瘤和抗病毒药物。

**关键词:** 竹黄; 竹红菌素; 自敏光氧化; 光损伤

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)04-0372-03

### Potential TCM——*Shiraia bambusicola*

ZHONG Shu-rong, ZHAO Hai, LI An-ming, QI Tian-sheng

(Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu Sichuan 610041, China)

**Key words:** *Shiraia bambusicola* Henn.; hypocrellins; auto-sensitized photooxidation; photodamage

竹黄 *Shiraia bambusicola* Henn. 别名赤团子、竹赤团子、竹茧、竹赤斑菌、淡菊花、天竹花、淡竹花、竹花等, 为肉座菌科(Hypocreaceae)真菌竹黄寄生于特定竹类上形成的子实体(也叫子座)。其性温味淡, 具有止咳祛痛、舒筋活络、祛风利湿、补中益气、活血补血、散瘀通经之功效。主要分布于我国江苏、安徽、浙江、江西、福建、湖北、四川、贵州等地。民间用于治疗虚寒胃痛、风湿性关节炎、气管炎, 百日咳、坐骨神经痛、跌打损伤、贫血头痛等症, 是我国一种重要的中药资源<sup>[1]</sup>。目前, 随着竹黄中具有光敏活性的竹红菌素(竹红菌甲素和竹红菌乙素)的发现, 竹黄的研究日益受到重视。为使读者对竹黄有一个全面的认识, 更好地开发利用宝贵的自然资源, 现将竹黄的国内外研究现状概述如下。

#### 1 生态学

竹黄的主要寄主为短穗竹属(*Brachystachyum* Keng)植物。其中最重要的为短穗竹 *B. densiflorum* (Rendle) Keng 及其变种毛环短穗竹 *B. densiflorum* (Rendle) Keng var. *villosum* S. L. Chen et C. Y. Yao, 并且发现竹黄的另一重要新寄主植物——白纹短穗竹 *B. albostriatum* G. H. Lai。竹黄在不同生境竹林中的寄生状况也颇有不同: 竹黄在山凹洼地或阴坡湿润阴凉生境竹林中的寄生率明显高于

其它生境竹林; 在纯竹林中的寄生率高于混交林。每年5月下旬至6月上旬为竹黄最佳生长发育期, 也是其最佳采收期<sup>[2]</sup>。

#### 2 化学成分

2.1 主要色素及自敏光氧化反应机制: 竹黄中分离提纯的色素主要有竹红菌甲素(hypocrellin A, 简称 HA)和竹红菌乙素(hypocrellin B, 简称 HB), 二者均属醌类衍生物, 统称为竹红菌素<sup>[3]</sup>。此两种色素首先自竹红菌 *Hypocrella bambusae* Sacc 中发现, 因而得名(图1)。

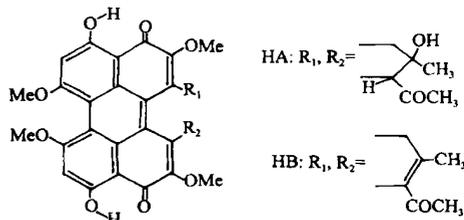


图1 竹红菌素的结构式

张志义等从光生物学角度, 用电子自旋共振(ESR)等近代技术, 探讨了 HA 光敏作用原初反应的特征。结果表明,

\* 收稿日期: 2001-09-14

作者简介: 钟树荣(1977-), 女, 云南会泽人, 中科院成都生物所在读硕士研究生, 指导教师李安明, 目前从事高等真菌的研究工作。

E-mail: sarazhong@hotmail.com

HA 不仅有产生 $^1\text{O}_2$ 的作用,还具有产生 $\text{O}_2^-$ 、 $\cdot\text{OH}$ 和非氧自由基 $\text{HA}^-$ 的作用。并且在一定条件下,还可从活性氧产生向非氧自由基生成转变。由 HA 光敏作用原初反应的特征判断,HA 的光敏损伤作用并非单一的 $^1\text{O}_2$ 作用机制,而是 $^1\text{O}_2$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{HA}^-$ 等多重作用机制<sup>[4]</sup>。另据报道,竹红菌素通过自敏光氧化反应生成不稳定的过氧化物,它可以放出 $^1\text{O}_2$ 回到母体化合物,也可以转化为稳定的氧化产物<sup>[5]</sup>。

安静仪等发现,HA 自敏光氧化产物和反应机制随 pH 变化而变化。HA 在中性有机溶剂中的光氧化产物是甲素的过氧化物,它是经由激发态的甲素和基态氧的作用而得到的。甲素在较高 pH 值缓冲溶液(pH > 9)中的自敏光氧化产物为低沸点的小分子化合物,如甲醇、苯等,未检测到其过氧化物。HA 在碱性缓冲溶液中的自敏光氧化机制,包括了基态的甲素和 $^1\text{O}_2$ 。HA 自敏光氧化的量子效率亦随 pH 值变化而变化<sup>[6]</sup>。

2.2 其它成分:主要是甘露醇(mannitol)、硬脂酸(stearic acid)和竹黄多糖等。有文献记载还有六孢素(hexascoporin)和硬脂酸乙酯(ethylstearate)等,并称六孢素为 HA 的构象异构体。

### 3 药理作用

3.1 镇痛作用和局麻作用:采用热板法和扭体法对小鼠进行镇痛试验。热板法中分别用竹黄 号结晶、消炎痛和生理盐水作对照,结果发现竹黄 号结晶和消炎痛都有极显著的提高痛阈的作用( $P < 0.01$ ),而且竹黄 号结果的痛阈提高作用明显优于消炎痛组。扭体法中分别用竹黄 号结晶、杜冷丁和生理盐水作对照,结果发现竹黄 号结晶和杜冷丁均有极显著的减少小鼠扭体次数的作用<sup>[7]</sup>。后来发现竹黄 号结晶即为竹红菌乙素。用蟾蜍坐骨神经标本作实验材料,用竹黄水浸液、普鲁卡因液和任氏液做分组试验。另外用家兔做实验材料,用竹黄水浸液、普鲁卡因液和氯化钠液做分组试验。结果均表明,竹黄的水溶性部分有局麻作用<sup>[8]</sup>。

3.2 抗炎作用和抗菌作用:采用大鼠足趾肿胀法和小鼠耳肿胀法进行抗炎试验。大鼠足趾肿胀法中,分别用竹黄 号结晶、水杨酸钠溶液和生理盐水作对照,结果表明竹黄 号结晶能显著地减轻大鼠足趾肿胀程度( $P < 0.01$ )。小鼠耳肿胀法中,亦分别用竹黄 号结晶、水杨酸钠和生理盐水作对照,结果表明竹黄 号结晶和水杨酸钠组小鼠的鼠耳肿胀程度普遍低于生理盐水组<sup>[7]</sup>。用滤片法对竹红菌甲素的抑菌作用进行了研究,发现竹红菌甲素只对枯草杆菌等革兰氏阳性菌有很好的抑制作用。以枯草杆菌为指示菌,研究了竹红菌甲素在不同波长下的光敏抑菌活性,发现竹红菌甲素在不同波长下的光敏抑菌活性不同。另外,竹红菌甲素在不同光源下的光敏抑菌活性也有不同<sup>[9]</sup>。

### 3.3 抗肿瘤作用及其机制

3.3.1 抗肿瘤作用:以正常红细胞膜为材料对竹红菌甲素和乙素的光损伤作用开展了大量的研究工作,发现 HA 和 HB 光敏作用的靶位点是细胞膜。光敏损伤导致:膜蛋白 SH 含量下降;膜蛋白敏感的氨基酸残基,如组氨酸、半胱氨酸

和色氨酸含量降低;膜蛋白发生光聚合作用;多聚不饱和类脂发生过氧化作用;膜流动性改变; $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPase 活性降低等<sup>[10]</sup>。用激光拉曼光谱证明了 HA 和 HB 对牛犊胸腺 DNA 有光敏损伤作用,对 DNA 分子的损伤不仅表现在链的断裂,还包括一些氢键的断裂及碱基堆积力的破坏,并且 HB 的损伤作用强于 HA<sup>[11]</sup>。对细胞增殖及凋亡的影响研究表明,HA 主要使细胞阻断于 $G_1$ 期, $G_1$ 期峰前出现典型的亚二倍体凋亡峰。HA 具有诱导细胞凋亡及抑制肿瘤细胞增殖的作用。HA、HB 给药后,利用其对肿瘤组织的亲和力明显大于正常组织的特点而杀伤癌细胞,且在治疗剂量内对正常组织影响不大<sup>[12,13]</sup>。

3.3.2 抗肿瘤机制:醌类衍生物对生物体的光敏作用可引起细胞功能的改变、酶失活以及细胞死亡等。研究 HA 在光照下对红细胞膜的损伤作用,发现该类化合物的损伤作用类似原卟啉的光敏化作用。卟啉类化合物的光敏机制有 2 种形式:一种是由光激发的敏化剂,将其能量传递给氧分子,产生单线态氧 $^1\text{O}_2$ ,再与生物大分子作用;另一种是通过电子传递过程导致生物大分子自由基的形成,或者生成超氧阴离子自由基 $\text{O}_2^-$ ,再攻击生物大分子。可以推测,HA 和 HB 的抗癌机制是包括 $^1\text{O}_2$ 、 $\text{O}_2^-$ 及 $\cdot\text{OH}$ 在内的活性氧参与下,作用于细胞膜和 DNA,产生一系列的异常反应,从而导致细胞死亡<sup>[10,14]</sup>。

### 4 临床应用

1980 年万象义等人首次报道了从竹红菌中分离得到的竹红菌甲素有临床意义,采用光化学疗法治疗外阴白色病变和疤痕疙瘩达 700 例以上,获得了明显的治疗效果<sup>[15]</sup>。1981 年陈远腾等人报道将竹黄粗提物油剂作为光化学疗法药物用于临床试用,采用外涂药物结合照明荧光高压汞灯的照射治疗,取得与竹红菌粗提物油剂、甲素油剂类似的效果。10% 竹黄粗提物植物油制剂总有效率 100%;10% 竹红菌粗提物植物油制剂总有效率 97.6%;10% 竹红菌甲素植物油制剂总有效率 100%<sup>[9]</sup>。1982 年梁睿媛等人报道,竹红菌光化治疗肥厚性瘢痕共 62 例,总有效率为 98.4%,其中显效率为 61.29%<sup>[16]</sup>。1984 年于兰馥等人报道采用竹红菌软膏加光疗治疗外阴白色病变 312 例,总有效率 97.12%,其中显著有效率 69.87%<sup>[17]</sup>。现在昆明振华制药厂已生产出竹红菌软膏并投放市场。

### 5 展望

竹黄现阶段的研究主要集中于成分分析、竹红菌素的自敏光氧化机制及光损伤等方面,而其它领域的研究国内外报道很少。以下几个方面是竹黄研究中值得进一步探讨的问题。

5.1 微生物学和生态学领域:微生物学领域的研究目前仅局限于对竹黄天然子座的形态描述。竹黄能否人工培养,该菌的分离纯化特点及生理生化特性如何,次生代谢产物与菌体生长的关系怎样,这一系列问题尚需深入研究。按照科赫法测(Koch's postulates),将人工分离菌接种于特定竹类上,将形成与天然竹黄相同的子座结构。若能实现这一重演,将

揭开竹黄整个生活史的秘密,推动真菌学科的发展。同时还能为进一步阐明竹黄与其寄主竹类之间的关系提供依据,有助于保护竹类资源,维护生态环境。而利用微生物发酵的方法获得人工培养物,是竹黄应用的途径之一。

5.2 分子生物学领域:运用分子生物学手段,从分子水平阐明竹黄在真菌中的分类地位,将成为今后的任务之一。研究竹黄细胞中核酸和蛋白质等生物大分子的结构和功能,并在此基础上从竹黄基因组中筛选出光敏色素的一系列基因,通过转化的方式使其在大肠杆菌等原核生物中表达,是竹黄应用的途径之二。

5.3 其它方面:光敏活性物质——竹红菌素不但有希望发展成为新型的抗肿瘤、抑制艾滋病病毒(HIV)等的光疗药物,而且还是新型的光电转换材料<sup>[18]</sup>。此外,由于竹红菌素具鲜艳亮丽的红色,且着色能力强,可以考虑作为脂溶性食品添加剂(食用色素)等。但对于竹红菌素的稳定性等问题尚待进一步研究。而D-甘露醇、硬脂酸等作为副产物亦可以应用于工农业生产中。总之,随着研究的不断深入,竹黄将有广阔的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] 刘波. 中国药用真菌(第2版)[M]. 太原:山西人民出版社, 1978.
- [2] 赖广辉,傅乐意. 竹黄主要寄主植物的研究[J]. 中国野生植物资源, 2000, 19(1): 8-11.
- [3] 王景祥,张黎明,朱丽青,等. 竹黄化学成分的研究[J]. 中草药, 1990, 21(7): 4-5.
- [4] 张志义,臧伦义,徐国瑞,等. 竹红菌甲素光敏作用原初反应的特征[J]. 中国科学(B辑), 1989, (4): 361-367.
- [5] 陈申,张曼华,蒋丽金. 竹红菌素自敏光氧化反应机制的研

究[J]. 感光科学与光化学, 1993, 11(2): 1-7.

- [6] 安静仪,蒋丽金,何建军. 竹红菌甲素的光化学( )——pH值对甲素在水溶液中自敏光氧化的影响[J]. 科学通报, 1990, 35(14): 1119-1120.
- [7] 朱丽青,胡汉杰,张黎明,等. 竹黄的镇痛抗炎作用[J]. 中草药, 1990, 21(1): 22-23.
- [8] 熊大遼,苏惠民,杨长友. 竹黄的局麻作用[J]. 中草药, 1985, 16(12): 24.
- [9] 陈远腾,万象义. 竹黄主要光敏有效成分的初步探讨[J]. 云南大学学报, 1981, 3(2): 104-107.
- [10] 程龙生,王家珍. 竹红菌甲素对红细胞膜的光损伤[J]. 实验生物学报, 1985, 18(1): 89-97.
- [11] Xu Y M, Zhang Z Y, Zhang H Y. Raman spectroscopic study of DNA after photosensitive damage caused by hypocrellins A and B[J]. Science in China (Series C-life Science), 1998, 41(4): 360-366.
- [12] 台虹,梁晓原,李聪,等. 竹红菌甲素对人 Hec-8693 盲肠癌细胞增殖及细胞凋亡的影响[J]. 云南中医学院学报, 2000, 23(2): 19-21.
- [13] 王景祥,何祖泽,朱丽青,等. 竹红菌乙素对小鼠肝癌 H<sub>22</sub> 的抑制作用[J]. 中国药理学通报, 1997, 13(2): 188.
- [14] 许娜飞,曹恩华,李景福. 竹红菌甲素(HA)光敏致突作用的研究[J]. 生物物理学报, 1995, 11(4): 604-608.
- [15] 万象义,陈远腾. 一种新的光化学疗法药物——竹红菌甲素[J]. 科学通报, 1980, 25(24): 1148-1149.
- [16] 梁睿媛,梅国栋,朱文英,等. 竹红菌光化疗治疗肥厚性瘢痕 62 例报告[J]. 中华皮肤科杂志, 1982, 15(2): 87-88.
- [17] 于兰馥,罗子华,张胜泉. 竹红菌软膏加光疗治疗外阴白色病变及其组织变化的研究[J]. 中华妇产科杂志, 1984, 19(1): 29-31.
- [18] Diwu Z J. Novel therapeutic and diagnostic applications of hypocrellins and hypericins[J]. Photochemistry Photobiology, 1995, 61(6): 529-539.

## 中草药核糖体灭活蛋白在生物学中的应用

甘永华,李豫川,先宏

(军事医学科学院微生物流行病学研究所,北京 100071)

摘要:核糖体灭活蛋白广泛存在于中草药中,本文主要综述了核糖体灭活蛋白的分布、分类和性质、毒性机制、在生物学中的应用及其存在的问题等。

关键词:核糖体灭活蛋白;中草药;医学应用

中图分类号:R282.71;R318

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2002)04-0374-04

### Application of ribosome-inactivating proteins of Chinese herbs in biomedicine

GAN Yong-hua, LI Yu-chuan, XIAN Hong

(Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

Key words: ribosome-inactivating proteins; Chinese herbs; application in medicine

在许多中草药中均含有核糖体灭活蛋白(ribosome-inactivating proteins, RIPs), RIPs 是一种糖苷酶,能催化核

\* 收稿日期:2001-07-10

作者简介:甘永华(1970-),男,四川广元人,助研,博士,工作于军事医学科学院微生物流行病学研究所,主要从事中草药毒素免疫毒素方面研究。Tel:(010)66948554 E-mail:Ganyh18@hotmail.com