

- Mol Med, 1998, 30(1): 47-51.
- [19] Matthew W B, John H C, Michael S B, *et al.* Cytotoxic falcarinol oxylipins from *Dendropanax arboreus* [J]. J Nat Prod, 1996, 59: 748-753.
- [20] Bae K H, Jung H J. Biological polyacetylenes from *Gynostemma koraiensis* (Nakai) kitamura [J]. Recent Adv Nat Prod Res, Proc Int Symp, 1999(3): 37-41.
- [21] Cho H K, Yu S J, Roh J Y, *et al.* Molecular mechanism of the antiproliferative effect of ginseng panaxynol on a human malignant melanoma cell line, SK-MEL-1 [J]. J Ginseng Res, 1999, 23(3): 190-197.
- [22] Moon J, Yu S J, Kim H S, *et al.* Induction of G(1) cell cycle arrest and p27 (KIP1) increase by panaxynol isolated from *Panax ginseng* [J]. Biochem Pharmacol, 2000, 59(9): 1109-1116.
- [23] Takai S, Jin D, Kimura K, *et al.* Effects of a lipoxygenase inhibitor, panaxynol, on vascular contraction induced by angiotension II [J]. Jpn J Pharmacol, 1999, 80(1): 89-92.
- [24] Wang C N, Shiao Y J, Kuo Y H, *et al.* Inducible nitric oxide synthase inhibitors from *Saposhnikovia divaricata* and *Panax quinquefolium* [J]. Planta Med, 2000, 66(7): 644-667.
- [25] Redl K, Breu W, Davis B, *et al.* Anti-inflammatory active polyacetylenes from *Bidens campylothea* [J]. Planta Med, 1994, 60: 58-62.
- [26] Yohko F, Satoru S, Sawako K, *et al.* Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in rabbit gastric antral mucosa by panaxynol isolated from oriental medicines [J]. J Pharm Pharmacol, 1998, 50: 1075-1078.
- [27] Juha A, Yuko K, Tanihiro Y, *et al.* Panaxynol, a polyacetylene compound isolated from oriental medicines, inhibits mammalian lipoxygenases [J]. Biochem Pharmacol, 1994, 48(10): 1979-1981.
- [28] Kwon B W, Nam J Y, Lee S H, *et al.* Isolation of cholesterol ester transfer protein inhibitors from *Panax ginseng* roots [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(2): 444-445.
- [29] Kwon B W, Ro S H, Kim M K, *et al.* Polyacetylene analogs, isolated from hairy roots of *Panax ginseng*, inhibit acyl-CoA: cholesterol acyltransferase [J]. Planta Med, 1997, 63: 552-553.
- [30] Kuo S C, Teng C M, Lee J C, *et al.* Effect of non-saponin fraction from *Panax ginseng* [J]. Planta Med, 1990, 56: 164-167.
- [31] Park H J, Rhee M H, Park K M, *et al.* Effect of monosaponin fraction from *Panax ginseng* on cGMP and thromboxane A₂ in human platelet aggregation [J]. J Ethnopharmacol, 1995, 49(3): 157-162.
- [32] Ute W, Lichtnow K H, Eberhard T. Effects of cicutoxin and related polyacetylenes from *Cicuta virosa* on neuronal action potentials: a comparative study on the mechanism of the convulsive action [J]. Planta Med, 1997, 63: 120-123.
- [33] Ulf S, Ute W, Rudolf S, *et al.* Cicutoxin from *Cicuta virosa*—a new and potent potassium channel blocker in T lymphocytes [J]. Biochem Biophys Res Comm, 1996, 219: 333-336.
- [34] Estevez-Braun A, Estevez-Reyes R, Moujir L M, *et al.* Antibiotic activity and absolute configuration of 8S-heptadeca-2(Z), 9(Z)-diene-4, 6-diene-1, 8-diol from *Bupleurum salicifolium* [J]. J Nat Prod, 1994, 57(8): 1178-1182.
- [35] Atsushi S, Yuji N, Natsuyo E, *et al.* Potent allelochemical falcandiol from *Glehnia littoralis* F. Schm [J]. Biosci Biotech Biochem, 1996, 60(1): 152-153.
- [36] Matsuura H, Saxena G, Farmer S W, *et al.* Antibacterial and antifungal polyene compounds from *Glehnia littoralis* sp. *leiocarpa* [J]. Planta Med, 1996, 62: 256-259.
- [37] Mozaina K, Zyta A, Leonard L, *et al.* Antimycobacterial polyenes of devil's club (*Oplopanax horridus*), a north American native medicinal plant [J]. J Nat Prod, 1997, 60: 1210-1213.
- [38] Yasuo F, Wang H C, Makoto K, *et al.* Acetylenes from *Panax quinquefolium* [J]. Phytochemistry, 1992, 31(10): 3499-3501.
- [39] Kazuhiro H, Makoto M, Kaoru N, *et al.* Three acetylenic compounds from roots of *Panax ginseng* [J]. Phytochemistry, 1992, 31(3): 899-903.
- [40] Alejandro F B, Mar M H, Mohamed A, *et al.* Lignans and polyacetylenes from *Bupleurum acutifolium* [J]. J Nat Prod, 1999, 62: 946-948.
- [41] Lam J, Lars P C, Tove T. Acetylenes from roots of *Eryngium bourgatii* [J]. Phytochemistry, 1992, 31(8): 2881-2882.
- [42] Lars P C, Lam J, Tove T. Polyacetylenes from the fruits of *Hedera helix* [J]. Phytochemistry, 1991, 30(12): 4151-4152.
- [43] Kazuhiro H, Makoto M, Kaoru N, *et al.* Polyacetylenes from the roots of *Panax ginseng* [J]. Phytochemistry, 1991, 30(10): 3327-3333.
- [44] Hu J F, Jia Z J, Bai S P. Two new polyacetylenes from *Artemisia eriopoda* [J]. Planta Med, 1998, 64: 378-379.
- [45] Ute W, Franz H, Gerald W, *et al.* Polyacetylenes from water hemlock, *Cicuta virosa* [J]. Planta Med, 1995, 61: 439-445.

雷公藤诱导细胞凋亡的研究进展

翁庚民¹, 赖先阳², 胡永红², 陆付耳²

(1. 湖北十堰市妇幼保健院, 湖北 十堰 432000; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所, 湖北 武汉 430030)

摘要: 雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 提取物在临床上常用于治疗类风湿关节炎等多种疾病, 其疗效已被广泛认可。近 5 年来国内外学者从其提取物诱导细胞凋亡的角度, 对其药理机制进行了细胞分子水平的探讨, 现对其研究

* 收稿日期: 2001-11-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30070961)

作者简介: 翁庚民 (1966-), 男, 湖北十堰人, 研究生, 副主任医师, 现在华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所参加该项目的研究。Tel (027) 83662577 E-mail: wenggm@sohu.com

进展进行综述

关键词: 雷公藤;雷公藤甲素;细胞凋亡

中图分类号: R282.710.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)11-1053-04

Advances in studies on apoptosis induced by *Tripterygium wilfordii*

WEN G Geng-min¹, LAI Xian-yang², HU Yong-hong², LU Fu-er²

(1. Shiyao Women and Children's Hospital, Shiyao, 432000, China; 2. Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Key words *Tripterygium wilfordii* Hook f.; triptolide; apoptosis

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤等多种药理作用,临床上常将其各种提取物用于治疗类风湿关节炎、肾病综合征、支气管哮喘、肿瘤等多种疾病,其疗效已被广泛认可。近 5 年来国内外学者从其提取物诱导细胞凋亡的角度,对其药理机制进行了细胞分子水平的探讨,现将其研究进展综述如下。

1 淋巴细胞

T 细胞在机体免疫应答中具有十分重要的作用。杨俊伟等^[1]应用雷公藤内酯醇诱导人外周 T 细胞凋亡,发现其能阻止静止的 T 细胞增殖,可使已活化的 T 细胞凋亡,凋亡的发生与雷公藤内酯醇浓度呈依赖性。刘栋等^[2]发现该化合物只能诱导 S₊G₂/M 期人外周血 T 细胞凋亡,不能诱导 G₀/G₁期细胞凋亡,即与其所处的细胞周期密切相关。戴春笋等^[3]检测了雷公藤内酯醇诱导 BALB/c (H-2d)小鼠脾 T 细胞凋亡的作用,同样证实了雷公藤内酯醇不能造成静止期的 T 细胞发生凋亡,只能诱导已活化 T 细胞发生凋亡,且与细胞活化的程度密切相关。杨俊伟等^[4,5]观察了 2B4 细胞转染或未转染 bcl-2 原癌基因两种不同实验条件下,与雷公藤内酯醇的反应。发现其只能诱导 bcl-2(-/-) 2B4 细胞凋亡,不能促使 bcl-2(+/-) 2B4 细胞凋亡,但能同时阻止这两种细胞的增殖。说明雷公藤内酯醇是通过两条相互独立的作用途径完成促使淋巴细胞凋亡及阻止淋巴细胞增殖的。薛建敏等^[6]通过观察雷公藤内酯醇 (TP) 体内对外卵蛋白致敏的过敏性气管炎症模型大鼠淋巴细胞凋亡的影响,发现体内应用 TP 可减少气道嗜酸性粒细胞和淋巴细胞 ($P < 0.05$),同时可使气道凋亡淋巴细胞增多。体外实验发现,TP 呈剂量依赖性促进致敏组大鼠抗原激活脾淋巴细胞凋亡, 10^{-7} g/mL TP 的促凋亡作用呈时间依赖性,同时,促进淋巴细胞的 Fas/FasL 的表达,提示 TP 诱导淋巴细胞凋亡的机制可能部分是通过促进其 Fas/FasL 的表达而发挥作用的。另外,TP 可通过对 Fas/FasL 系统的促进作用协同地塞米松诱导淋巴细胞凋亡。

Ho 等^[7]用雷公藤酒精-乙酸提取物,分别加入 CD 4⁺ 人淋巴细胞、Jurkat T 细胞和人外周血 T 细胞培养基中,结果发现该提取物在高浓度时通过诱导 T 细胞凋亡,抑制其增殖。在非细胞毒剂量时同环孢菌素 A 一样有效,而比强的松和环磷酰胺更有效地抑制活化 T 细胞产生 IL-2。能够抑制 PM A (phorbol 12-myristate B-acetate) 介导的 IL-2R α 的表达及钙离子介导的 CD 40 配体的表达,不能提高由佛波脂

(phorbol ester) 刺激引起的 CD 3 和 CD 4 表达的下调。认为雷公藤对 T 细胞的免疫抑制是同时通过下调 T 细胞受体信号通路和诱导细胞凋亡实现的。

林科雄等^[8]在体外培养正常人外周血 CD 4⁺, CD 8⁺ T 细胞中加入雷公藤甲素处理,发现雷公藤甲素既能诱导促进细胞免疫、体液免疫的 CD 4⁺ 细胞凋亡,也能诱导抑制体液免疫、抗病毒、抗肿瘤的 CD 8⁺ T 细胞凋亡,这种非特异性免疫抑制作用可能与临床应用的副作用有关。进一步研究表明雷公藤甲素与地塞米松诱导致敏豚鼠模型外周血 CD 4⁺, CD 8⁺ 细胞凋亡率无显著性差别^[9]。Ying 等^[10]研究发现雷公藤甲素可以诱导 T 淋巴杂交瘤和外周 T 细胞凋亡,但不能诱导胸腺内的 T 细胞凋亡。同时发现雷公藤甲素诱导的细胞凋亡伴有半胱天冬氨酸蛋白酶 (caspases) 活性增加和 caspases 的核糖多聚酶 (PARP) 的降解,一个特定的 caspases 抑制因子 zVAD-FW K 可阻止这种变化,但对增殖抑制无影响,而且加强 bcl-2 的表达也可抑制雷公藤甲素诱导的 PARP 降解和凋亡,提示雷公藤甲素是通过激活 caspases 诱导 T 细胞凋亡的。Lai 等^[11]发现雷公藤提取物诱导的 T 细胞 DNA 破坏需要 caspases-3 的活化,而与 Fas/FasL 的相互作用无关,认为雷公藤与抗风湿西药在治疗自身免疫性疾病和器官移植排斥反应中存在不同的免疫调节机制。

2 嗜酸性粒细胞

李志奎等^[12]研究了雷公藤甲素对卵蛋白致敏哮喘豚鼠模型的支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中嗜酸性粒细胞 (Eos) 的影响。发现对照组 Eos 凋亡率较正常组显著降低 ($P < 0.01$), Fas mRNA 明显减少 ($P < 0.05$)。TP 干预组 Eos 凋亡率显著增加 ($P < 0.05$), Eos Fas mRNA 表达明显增加 ($P < 0.01$),与地塞米松组及氨茶碱组无明显差异,认为三者均影响 Fas/FasL 通路,促进 Eos 表达 Fas 抗原,进而加强细胞凋亡,但作用机制不完全一样。郭晓明等^[13]进一步研究发现哮喘豚鼠肺组织白介素-5 (IL-5) 及粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) mRNA 表达增强,可能是 Eos 凋亡异常的重要原因。雷公藤甲素能抑制哮喘豚鼠 IL-5 GM-CSF 表达,诱导 Eos 凋亡。李志奎等^[14]发现雷公藤甲素组 Eos EG²⁺ 明显低于哮喘组,而低密度 Eos (LEos) 与正常密度 Eos (NEos) EG²⁺ 无明显差异。TP 作用 24 h 后 Eos 总数及不同密度 Eos 数量均明显低于哮喘组 ($P < 0.01$),不同密度 Eos 凋亡无明显差异。赖克方等^[15]发现 TP 呈浓度和时间依赖性抑制 IL-5 介导的 Eos 存活延长作用,诱导 Eos 凋亡,高浓度

IL-5可抑制 TP诱导 Eos 凋亡的作用。TP使 Eos 表达显著增加 ($P < 0.05$),提示 TP诱导 Eos 凋亡与 Fas表达增加有关。而 IL-5主要来源于激活的淋巴细胞,是 Eos 体外存活的主要细胞因子,TP诱导 Eos 和 T 细胞凋亡的机制有无内在联系有待进一步研究。

3 肥大细胞

鲍一笑等^[16-18]研究了雷公藤红素诱导人肥大细胞系 (HMC-1)的细胞凋亡作用,发现 HMC-1细胞能自发表达 Fas,不表达 Fas-L。经雷公藤红素作用后,Fas 呈先升后降的变化,Fas-L低水平表达。Fas阳性率下降与凋亡率增加相关。凋亡过程中,细胞普遍呈特征性的菊花样改变。进一步研究发现雷公藤红素能诱导 HMC-1细胞促凋亡相关蛋白 Fas c-myc Bax 表达增加,抑凋亡相关蛋白 bcl-2表达下降,使 bcl-2/Bax 比值下降,促进细胞凋亡发生。因此,雷公藤红素诱导 HMC-1细胞凋亡可能与其上调促凋亡基因的表达和下调抑凋亡基因的表达有关。同时发现粘膜上皮、腺上皮少见 TUNEL阳性细胞,其原因有待进一步研究。

4 肿瘤细胞

Lee等^[19]研究认为,肿瘤坏死因子 (TNF)成员诱导的凋亡与 p53表型无关,TNF- α 的细胞毒性受制于 NF-Kappa B 的活化,而 NF-Kappa B 的活化是前炎症性的 (proinflammatory)。雷公藤甲素 (PG490)可以诱导肿瘤细胞凋亡并使肿瘤细胞对 TNF- α 诱导的细胞凋亡敏感。有效地抑制 TNF- α 介导的 NF-Kappa B 激活,同时抑制 TNF- α 介导的细胞凋亡抑制因子 (IAP)家族成员 c-IAP2 (hial-1)和 c-IAP1 (hial-2)的诱导。PG490不抑制 NF-Kappa B 和 DNA 结合,但可抑制 NF-Kappa B 的反式激活。即 PG490能抑制 TNF- α 诱导的 NF-Kappa B 的活化,加强 TNF- α 对肿瘤的毒性,同时限制它的前炎症效应。Chang等^[20]进一步研究发现,在雷公藤甲素治疗的细胞中,虽然 p53的转录功能被抑制,但 p53的表达增加,同时 p53应答基因 p21(waf1/cip1)活性下调,说明 p53蛋白水平的增加是通过促进 p53的翻译介导的。提示雷公藤甲素通过抑制 p21诱导的生长阻滞,促进了肿瘤细胞的凋亡。

王振刚等^[21]将人前骨髓白血病细胞 (HL-60)与雷公藤多苷、泼尼松共同培养,结果发现雷公藤多苷诱导 HL-60发生典型细胞凋亡形态学变化。细胞周期分析,此作用首先影响增殖期细胞,并呈剂量、时间依赖性。雷公藤多苷诱导 HL-60细胞凋亡的作用较泼尼松强,两种药物间无协同作用。唐加明等^[22]以 HL-60细胞加上雷公藤多苷 10 mg/L 孵育 72 h,流式细胞仪检测细胞凋亡率为 29.4%,与空白对照组差异显著 ($P < 0.01$),提示雷公藤多苷可能具有抗白血病作用。高玉平等^[23]观察了雷公藤多苷片治疗子宫肌瘤的疗效,65例中 12例在治疗 3~6 月后进行手术治疗,电镜发现典型的细胞凋亡发生率明显高于单纯手术切除组。Chan E W 等^[24]用雷公藤甲素作用于 HL-60 T 淋巴瘤 Jurkat 细胞和人肝癌细胞 (SMMC-7721),发现其细胞增殖的半数抑制浓度 (IC_{50}) HL-60细胞为 7.5 nmol/L, Jurkat 细胞为 27.5

nmol/L, SMMC 细胞为 32 nmol/L。雷公藤甲素可以诱导人肿瘤细胞系的细胞凋亡,认为其可以作为一个肿瘤的化疗药物应用。总之,雷公藤提取物具有促进肿瘤细胞凋亡,协同其他化疗药物的作用,但其诱导肿瘤细胞凋亡的有效成分及机制仍有待于进一步研究,其潜在的临床价值还有待开发。

5 其他细胞

李玫等^[25]将雷公藤甲素 (T_{10} 单体) 0.55 μ mol/L 与体外培养的指数增殖期大鼠主动脉平滑肌细胞 (SMC) 共育后,发现 T_{10} 可诱导指数增殖期 SMC 细胞凋亡。同时当细胞因某种原因生长迟滞,呈现“老化”状态时,Fas (CD95)表达增加,提示 Fas 途径可能是 T_{10} 诱导后 SMCs 细胞凋亡的机制之一。 T_{10} 促进 G1期 SMCs 进入 S 期,使 S 期峰值增高,凋亡率亦升高,表现出 S 期细胞特异性,这可能与 S 期 SMCs 表达各种因子受体的水平较高有关。 T_{10} 诱导 SMCs 凋亡对于动脉粥样硬化 (AS) 颇有意义。朱学军等^[26]将人树突状细胞 (DC) 在体外与不同浓度的雷公藤内酯醇一起培养,发现高剂量雷公藤内酯醇阻止体外培养中单核细胞向 DC 发育,诱导细胞死亡,对已生成的正常 DC,30 μ g/L 雷公藤内酯醇处理 24 h,有半数细胞发生凋亡,而低剂量对 DC 影响不显著。正常 DC 与同种 T 细胞混合培养时,雷公藤内酯醇以剂量依赖性方式抑制 T 细胞增生。DC 是目前已知的功能最强的抗原呈递细胞 (APC),能将抗原肽呈递给特异性 T 细胞,是启动免疫应答的关键因素。这项研究为进一步探讨雷公藤内酯醇显著的体内免疫抑制机制提供了新的认识。张倩等^[27]发现雷公藤多苷具有诱导皮肤角朊细胞凋亡的作用,并呈浓度、时间依赖性,认为其可能通过上调促凋亡基因 bcl-Xs 表达而诱导角朊细胞凋亡。

6 结语

近 5 年来,国内外学者利用雷公藤甲素、雷公藤内酯醇、雷公藤红素等提取物,在动物模型和人体内、外,从细胞凋亡调控等角度,围绕淋巴细胞、肿瘤细胞等开展了广泛的实验研究,初步揭示雷公藤提取物诱导细胞凋亡的机制。由于细胞凋亡与自身免疫性疾病、肿瘤、哮喘等多种疾病关系密切,深入研究雷公藤的作用机制有良好的社会效益和经济效益。

参考文献:

- [1] 杨俊伟,陈朝红,刘 栋,等. 雷公藤内酯醇通过细胞凋亡阻止人 T 细胞增殖 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(3): 205-209.
- [2] 刘 栋,杨俊伟,陈朝红,等. 雷公藤内酯醇诱导人淋巴细胞凋亡的作用与细胞周期的关系 [J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15(10): 455-459.
- [3] 戴春笋,杨俊伟,陈朝红,等. 雷公藤内酯醇诱导淋巴细胞凋亡的作用与细胞活化程度的关系 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1999, 19(5): 391-394.
- [4] 杨俊伟,刘 栋,陈朝红,等. 雷公藤内酯醇对 bcl-2 基因转染细胞凋亡作用的研究 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1998, 7(6): 515-519.
- [5] Memon S, Moreno M B, Petrak D, et al. Bcl-2 blocks glucocorticoid but not activation-induced apoptosis in T cell hybridoma. [J]. J Immunol, 1995, 155: 4644.
- [6] 薛建敏,徐永健,张珍祥,等. 雷公藤内酯醇对致敏大鼠淋巴

细胞凋亡的影响 [J]. 中国微生物学和免疫学杂志, 2001, 21 (2): 130-133.

[7] Ho L J, Chang D M, Chang M L, *et al.* Mechanism of immunosuppression of the antirheumatic herb TW HF in human T cells [J]. J Rheumatol, 1999, 26(1): 14-24.

[8] 林科雄,王长征,钱桂生. 雷公藤甲素对诱导 CD 4⁺、CD 8⁺ T细胞凋亡的作用 [J]. 免疫学杂志, 2000, 16(1): 24-26.

[9] 林科雄,王长征,钱桂生. 地塞米松及雷公藤甲素对哮喘 CD 4⁺ CD8细胞凋亡的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2000, 22 (2): 132-134.

[10] Yang Y, Liu Z, Tolosa E, *et al.* Triptolide induces apoptotic death of T lymphocyte [J]. Immunopharmacology, 1998, 40 (2): 139-149.

[11] Lai J H, Ho L J, Lu K C, *et al.* Western and Chinese anti-rheumatic drug-induced T cell apoptotic DNA damage uses different caspase cascades and is independent of Fas/Fas ligand interaction [J]. J Immunol, 2001, 166(11): 6914-6924.

[12] 李志奎,王长征,钱桂生. 哮喘豚鼠肺组织嗜酸性粒细胞 Fas 表达及药物的影响 [J]. 第三军医大学学报, 1999, 21(5): 321-324.

[13] 郭晓明,王长征,赖克方,等. 雷公藤对哮喘豚鼠嗜酸性细胞凋亡及 IL-5 和 GM-CSF mRNA 表达的研究 [J]. 第三军医大学学报, 1999, 21(9): 627-629.

[14] 李志奎,王长征,钱桂生. 雷公藤甲素对哮喘豚鼠嗜酸细胞凋亡与活性的影响 [J]. 解放军药科学报, 2000, 16(4): 182-184.

[15] 赖克方,王长征,郭晓明,等. 雷公藤甲素抑制 IL-5 介导的人嗜酸性粒细胞存活延长作用及其机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2000, 16(11): 601-603.

[16] 鲍一笑,张玲珍,李莉,等. Fas 可能是雷公藤红素诱导 HM C-1 细胞凋亡的途径之一 [J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15 (2): 62-64.

[17] 鲍一笑,孔宪涛,叶挺军,等. 蕈样细胞: 凋亡的特征性形态改变 [J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(5): 273-276.

[18] 鲍一笑,叶挺军,韩连书,等. 雷公藤红素诱导人鼻息肉肥大细胞凋亡及机制 [J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(2): 104-106.

[19] Lee K Y, Chang W, Qiu D, *et al.* PG490 (triptolide) cooperates with tumor necrosis factor- α to induce apoptosis in tumor cells [J]. J Biol Chem, 1999, 274(19): 13451-13455.

[20] Chang W T, Kang J J, Lee K Y, *et al.* Triptolide and chemotherapy cooperate in tumor cell apoptosis. A role for the p53 pathway [J]. J Biol Chem, 2001, 276(3): 2221-2227.

[21] 王振刚,高桥英则. 雷公藤多苷诱导人前骨髓白血病细胞的凋亡 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2000, 20(2): 123-125.

[22] 唐加明,陈安薇,李濠德,等. 雷公藤多苷诱导 HL-60 细胞凋亡 [J]. 癌症, 2000, 19(12): 1095-1097.

[23] 高玉平,金志明,陈德甫,等. 雷公藤多苷治疗子宫肌瘤的疗效 [J]. 上海第二医科大学学报, 2001, 21(2): 137-140.

[24] Chan E W, Cheng S C, Sin F W, *et al.* Triptolide induced cytotoxic effects on human promyelocytic leukemia T cell lymphoma and human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. Toxicol Lett, 2001, 122(1): 81-87.

[25] 李玫,吴宗贵,陈金明,等. 雷公藤甲素诱导大鼠主动脉平滑肌细胞凋亡的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2000, 16 (1): 49-51.

[26] 朱学军,刘志红,刘栋,等. 雷公藤内酯醇对人树突状细胞体外发育及免疫学功能的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(3): 217-222.

[27] 张倩,陈学荣,白小微,等. 雷公藤多苷对皮肤角质细胞株增殖抑制及凋亡的调节作用 [J]. 北京医科大学学报, 2000, 32(4): 343-346.

银杏萜内酯提取与纯化技术

韩金玉,颜迎春,常贺英,王华,于良涛
(天津大学化工学院,天津 300072)

摘要: 银杏萜内酯的独特药理作用引起了国内外学者的关注,其提取纯化成为研究的重要内容。对银杏萜内酯的提取与纯化技术包括溶剂萃取法、柱提取法、溶剂萃取-柱提取法、超临界提取法及色谱或柱层析纯化法进行了介绍。

关键词: 银杏萜内酯;提取;纯化

中图分类号: R284.2 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)11-附 2-04

Isolation and purification of terpene lactones from *Ginkgo biloba*

HAN Jin-yu, YAN Ying-chun, CHANG He-ying, WANG Hua, YU Liang-tao
(School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Key words terpene lactones from *Ginkgo biloba* L.; extraction; purification

银杏 *Ginkgo biloba* L. 是世界上最古老的珍稀树种之一。银杏叶作为药用已有 500 多年的历史。银杏萜内酯化合

* 收稿日期: 2002-01-21
基金项目: 天津市自然科学基金项目 (993606911)
作者简介: 韩金玉,博士、教授,主要研究方向为化学工艺绿色化学技术、天然产物工程和制药工程。Tel (022) 27890859