

# 苦马豆素研究进展

吴 达<sup>1,2</sup>, 师彦平<sup>1\*</sup>, 梁 冰<sup>1</sup>, 王建华<sup>2\*</sup>

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所, 甘肃 兰州 730000; 2. 西北农林科技大学畜牧兽医学院, 陕西 杨凌 712100)

**摘 要:** 苦马豆素是疯草的主要毒性成分, 研究结果表明具有明显的抗肿瘤活性。主要对苦马豆素的研究简史、生化特性、来源、毒性及抗肿瘤活性研究进行了较详细的综述。

**关键词:** 苦马豆素; 疯草; 抗肿瘤

中图分类号: R284. 11

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)04-附5-03

## Advances in studies on swainsonine

WU Da<sup>1,2</sup>, SHI Yan-ping<sup>1</sup>, LIANG Bing<sup>1</sup>, WANG Jian-hua<sup>2</sup>

(1. Lanzhou Institute of Chemical Physics, CAS, Lanzhou 730000, China; 2. College of Animal Science and Veterinary Medicine, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling 712100, China)

**Key words:** swainsonine; locoweed; anti-tumor

苦马豆素(swainsonine)因最初分离于灰苦马豆 *Swainsonia canescens* 而得名<sup>[1]</sup>, 其发现历经一个世纪。自从 Marsh (1905-1907) 证实疯草病与采食某些棘豆属和黄芪属植物有关以后, 许多学者进行了毒素的分离研究。Cauch(1929)从兰伯氏棘豆中分离出一种疯草毒素, 可引起猫的疯草病, 他描述这种毒素是一种稳定的带有多羟基的含氮化合物, 易溶于水, 不溶于氯仿、乙醚和烃类溶剂, 但由于当时的条件所限, 未能进行结构鉴定。由于灰苦马豆中毒与人类和动物的遗传性溶酶体贮积病—甘露糖过多症(mannosidosis)的病理学及生物化学方面的变化相似, 而甘露糖过多症是由于缺乏 $\alpha$ -甘露糖苷酶( $\alpha$ -mannosidase, AMA)引起的。认识到这一特性后, Colegate(1979)<sup>[1]</sup>利用 $\alpha$ -甘露糖苷酶为工具从灰苦马豆中首次分离出一种纯毒素, 并鉴定为吲哚兹定生物碱—苦马豆素(indolizidine alkaloids—swainsonine)。这是一个突破性的进展。美国学者 Molyneux(1982)<sup>[2]</sup>以 Colegate 分离出的苦马豆素为标准品, 从斑荚黄芪和绢毛棘豆中分离出苦马豆素和氧化氮苦马豆素(swainsonine N-oxide)。并认为苦马豆素是美国疯草的主要有毒成分。James 等在苦马豆素及相关糖苷酶抑制剂学术会议上指出, 苦马豆素是植物能引起疯草中毒症状的唯一毒素。

国内, 曹光荣等从黄花棘豆中分离出苦马豆素, 并证实了这种生物碱对 $\alpha$ -甘露糖苷酶有很强的抑制作用。随后顾百群等人的实验进一步证实了黄花棘豆、茎直黄芪、变异黄芪中也含有苦马豆素。董德文等<sup>[3,4]</sup>通过升华法和高效液相色谱分离法, 从甘肃棘豆中分离得到苦马豆素纯品, 提取率分别为 0.001 4% 和 0.005 2%。

### 1 苦马豆素生化特性

苦马豆素的分子式为  $C_8H_{15}NO_3$ , 相对分子质量 173, 熔点 144 ~ 145 °C, 纯品为白色针状晶体, 酸离解常数为 7. 4。苦马豆素属吲哚兹定生物碱, 因其分子是在吲哚兹定环的 1, 2, 8 位上各带有一个羟基, 故被命名为 1, 2, 8-三羟基八氢吲哚兹定(1, 2, 8-trihydroxyoctahydro indolizidine), 从有机物分类上看, 因其 3 个羟基直接连在碳原子上, 属于醇类, 故又被命名为吲哚兹定三醇(indolizidine triol)<sup>[1]</sup>。

### 2 苦马豆素的来源

2. 1 植物: 目前知道含苦马豆素的植物有豆科黄芪属和棘豆属(统称为疯草), 分布于全世界, 危害最严重的是美国和中国; 其次是苦马豆属, 如灰苦马豆, 主要危害在澳大利亚。苦马豆素在干物质中相当稳定, 可以保存数年<sup>[5]</sup>。由于世界各国尚未对此类植物进行系统的分类研究, 所以究竟有多少种植物含苦马豆素, 现在尚不清楚。根据现有的研究资料列举了一些含苦马豆素的植物(表 1)。

2. 2 豆类丝核菌: Schneider 等从豆类丝核菌 *Rhizoctonia leguminicola* 中分离出苦马豆素<sup>[6]</sup>。杨鸣琦等也从自行分离的豆类丝核菌中提取、分离出苦马豆素, 其自然干燥菌丝体中苦马豆素含量为 1. 23% ~ 2. 99%。

2. 3 人工合成: Yasuda<sup>[7]</sup>, Bennett 等(1989)先后人工合成了苦马豆素。随后加拿大 Toronto 化学研究所也有了合成产品。董德文等人工合成苦马豆素也获成功。但是目前无论是生物合成、提取及人工合成产品都比较昂贵, 每毫克价格为 152 美元。

### 3 苦马豆素的毒性研究

3. 1 苦马豆素毒性的国外研究: 自从 Colegate 和 Molyneux 先后从灰苦马豆和斑荚黄芪中分离出苦马豆素并确定为疯

\* 收稿日期: 2002-07-21

基金项目: 中国科学院“知识创新工程”重点项目和中科院“百人计划”项目

作者简介: 吴 达(1976—), 男, 甘肃白银人, 硕士研究生, 从事天然药物化学及活性筛选等工作。

\* 通讯作者

表 1 已知的含苦马豆素植物及其含量

Table 1 Known plants containing swainsonine and its contents

植物名称	苦马豆素含量/%
斑荚黄芪(种子) <i>Astragalus lentiginosus</i>	0.36
斑荚黄芪变种(绿色) <i>A. lentiginosus</i> var. <i>dihylsus</i>	0.037
斑荚黄芪变种(黑色) <i>A. lentiginosus</i> var. <i>dihylsus</i>	0.032
黄色黄芪变种 <i>A. flavus</i> var. <i>argillosus</i>	0.035
缙毛棘豆 <i>Oxytropis sericea</i>	叶 0.007 ~ 0.009 花 0.008 ~ 0.103 荚 0.022 ~ 0.154
黄花棘豆 <i>O. ochrocephala</i>	0.012
甘肃棘豆 <i>O. kansuensis</i>	0.021
急弯棘豆 <i>O. deflexa</i>	0.025
变异黄芪(甘肃) <i>A. variabilis</i>	0.029
茎直黄芪(西藏) <i>A. stictus</i>	0.005
灰苦马豆 <i>Swainsonia canescens</i>	全草 0.005 0 种子 0.003 3 植物 0.018 2

草的主要有毒成分后,许多学者就开始用苦马豆素对大鼠、绵羊、猪和牛进行毒性试验。Tulsiani 等在猪的饮水中加入 100 mg/(kg·d) 苦马豆素,71 d 后出现典型的疯草中毒症状,组织学检查其靶器官发现,细胞胞浆空泡变性,肝细胞高尔基体甘露糖苷酶降低,而组织中低聚糖明显增加,其中以 Man5G1c-Nac<sub>2</sub> 和 Man4G1c-Nac<sub>2</sub> 含量增高。Novikoff 等<sup>[8]</sup>通过大鼠的毒性试验证明,苦马豆素能迅速引起肝、肾细胞的空泡变性,并在肾脏中检测出低聚糖。Warrant 等<sup>[9]</sup>通过 HPLC 法从苦马豆素中毒绵羊的尿液中分离到 11 种低聚糖。Abraham 等<sup>[10]</sup>用 HPLC 法分析中毒动物低聚糖代谢过程显示,苦马豆素有专一抑制溶酶体酸性  $\alpha$ -甘露糖苷酶和甘露糖苷酶的特性,中毒动物出现与疯草中毒相似的症状。James 等<sup>[11]</sup>在海拔 3 000 m 地区将苦马豆素混入乳中喂给犊牛,结果复制出典型的疯草中毒症状。他认为,苦马豆素在体内也可代谢后转移到乳中,引起幼畜中毒。以上研究进一步证实了苦马豆素是疯草的主要有毒成分。Stegmeier<sup>[12]</sup>,每天喂绵羊苦马豆素 1.0 mg/kg,2 或 3 周,累计剂量 13.7 或 21.6 mg/kg,未引起临床中毒症状,并分析了血液、肌肉、脑、甲状腺、肝、肾等组织器官中苦马豆素的含量。该试验未出现中毒症状,这与疯草中毒需数周或更长时间的其他试验结果一致,同时也证明了苦马豆素在体内引起中毒的蓄积性。

3.2 苦马豆素中毒剂量国内研究:王凯、顾百群等每天给山羊苦马豆素 1.2 mg/kg(黄花棘豆 10 g/kg)或苦马豆素 2.1 mg/kg(甘肃棘豆 10 g/kg),实验羊于 18~22 d(累计摄入苦马豆素 21.6~46.2 mg/kg)出现中毒症状。赵宝玉每天给山羊苦马豆素 1.2 mg/kg(茎直黄芪),实验羊于 40~45 d 出现中毒症状。丁伯良每天给公山羊苦马豆素 2.1 mg/kg(甘肃棘豆 10 g/kg),于第 18 天(累计苦马豆素 37.8 mg/kg)出现中毒症状。汤承每天给怀孕母羊苦马豆素 1.44 mg/kg(黄花棘豆 12 g/kg),分别于 15,21,22,33 d(累计摄入苦马豆素分

别为 21.6,30.24,31.68,47.52 mg/kg)全部流产。丁伯良每天给怀孕母羊苦马豆素 2.1 mg/kg(甘肃棘豆 10 g/kg),于 10~43 d(累计摄入苦马豆素 21~90.3 mg/kg)全部流产。

3.3 苦马豆素的毒性作用机制:苦马豆素是水溶性的,在动物肠道迅速被吸收,并且很快通过尿液、粪、奶排出。慢性中毒动物血浆苦马豆素清除率(半衰期)小于 20 h,从这样迅速的清除率可认为,停止摄食疯草后 5~6 d,中毒动物体应当没有毒素残留。因此,中毒动物停止摄食疯草后,细胞修复很快开始;但是,细胞功能紊乱可能延长数天或数周,有些残留的损伤,例如神经损伤,可能导致永久性神经功能紊乱<sup>[13]</sup>。

苦马豆素是几种甘露糖苷酶抑制剂,其毒性作用机制如图 1。 $\alpha$ -甘露糖苷酶导致部分合成的低聚糖和糖蛋白在溶酶体内聚集。苦马豆素也抑制高尔基体甘露糖苷酶,此酶是许多蛋白包括激素、膜受体和受体酶糖基化作用的关键。

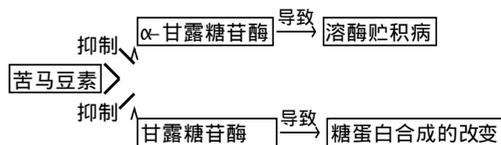


图 1 苦马豆素的毒性作用机制

Fig. 1 Mechanism of swainsonine toxicity

3.4 苦马豆素的临床前毒性研究:临床前毒性研究表明,大鼠对苦马豆素有很好的耐受性。经微型等渗泵每天给青年大鼠苦马豆素 46 mg/kg,3 周末未发现死亡。但苦马豆素能降低食欲,抑制青年大鼠的生长,引起组织包括中枢神经系统溶酶体低聚糖贮积。然而此实验未发现神经毒性。

#### 4 苦马豆素抗肿瘤作用

4.1 药理实验:大量实验结果表明苦马豆素具有明显的抗肿瘤活性,而且此活性不限于人工或实验性诱发的肿瘤转移,也不限于一种瘤型或者特定器官。苦马豆素可以明显延长荷瘤小鼠生命。Dennis 等首次报道了苦马豆素能抑制人类肿瘤的生长,该研究表明苦马豆素单用或结合  $\alpha$ -干扰素能抑制体内生长的 HT<sub>29</sub> 结肠癌。其抗癌作用在于苦马豆素对肿瘤细胞的直接杀伤和提高机体免疫功能的双重作用。

4.2 临床应用研究:Goss 等<sup>[14]</sup>给 19 例晚期恶性肿瘤病人每天 iv 苦马豆素 0.05~0.55 mg,连续 5 d,间隔 28 d 重复,发现病人对苦马豆素的耐受性很好(特别是肝脏无损害的病人)。1 例头、颈癌在治疗后 6 周,癌肿缩小了 50% 以上;2 例淋巴管炎性癌在治疗后 1 周临床症状明显改善,文章发表时其他病人还在治疗之中。他认为苦马豆素对癌症病人可能有治疗活性,并进一步作口服试验。

最新研究表明,苦马豆素能有效逆转致死性辐照(lethal irradiation)或高剂量(sublethal)化疗所造成的骨髓抑制。这与饮苦马豆素水小鼠骨髓培养细胞增殖比正常高 4~5 倍、苦马豆素保护小鼠防止致死性离子辐照(750 rad)和使机体免受现行癌症治疗药物的细胞毒性相一致。

苦马豆素对促进骨髓增殖有重要意义,这使其在这方面的临床作用有潜在的可能性。已有文献证明,晚期恶性肿瘤病的治疗效果与化疗用药剂量有直接关系;而化疗或放疗的

剂量受到严重的骨髓抑制及随后发生的嗜中性白细胞减少症的限制, 苦马豆素恰能缓解这些副作用的发生。

## 5 结语

随着对苦马豆素研究的不断深入, 我们相信苦马豆素将会广泛地应用于医学和兽医学临床, 使许多疑难病症尤其是癌症得到有效的抑制和治疗。

## References:

- [1] Colegate S M, Dorling P R, Huxtable C R. A spectroscopic investigation of swainsonine: an  $\alpha$ -mannosidase inhibitor isolated from *Swainsina canescens* [J]. *Aust J Chem*, 1979, 32: 2257-2264.
- [2] Molyneux R J, James L F. Loco intoxication: indolizidine alkaloids of spotted locoweed (*Astragalus lentiginosus*) [J]. *Science*, 1982, 216(6): 190-191.
- [3] Dong D W, Cao G R, Zhao X J. Isolation and identification of swainsonine from *O. kansuensis* Bunge [J]. *Acta Agric Boreali-occidentalis Sin* (西北农业学报), 2001, 10(2): 6-8.
- [4] Done D W, Cao G R, Li S J. Isolation and identification of swainsonine from *O. kansuensis* Bunge [J]. *J Northwest Sci Tech Univ Agric For—N at Sci* (西北农林科技大学学报·自然科学版), 2001, 29(3): 5-7.
- [5] Molyneux R J, James L F, Panter K E, et al. Analysis and distribution of swainsonine and related polyhydroxyindolizidine alkaloids by thin layer chromatography [J]. *Phytochem Anal*, 1991, 2: 125-129.
- [6] Schneider M J, Ungemach F S, Broquist H P, et al. (1S, 2R, 8R, 8aR)-1, 2, 8-trihydroxyoctahydroindolizidine (swainsonine), an  $\alpha$ -mannosidase inhibitor from *Rhizoronia leguminicola* [J]. *Tetrahedron*, 1983, 29: 22.
- [7] Tasuda N, Tsutsumi H, Takaya T. Total synthesis of swainsonine [J]. *Chem Lett*, 1984, 3: 1201-1204.
- [8] Novikoff P M, Touster O, Novikoff A B, et al. Effects of swainsonine on rat liver and kidney: biochemical and morphological studies [J]. *J Cell Biol Chem*, 1985, 101(8): 339-349.
- [9] Warrant C D, Daniel P F, Bugge B, et al. The structure of oligosaccharides excreted by sheep with swainsonine toxicosis [J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(29): 15041-15049.
- [10] Abraham D, Blakemore W F, Jolly R D, et al. The catabolism of mammalian glycoproteins [J]. *Biochem J*, 1983, 215: 573-579.
- [11] James L F, Panter K E. Swainsonine-induced high mountain disease in calves [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1991, 33(3): 217-219.
- [12] Stegelmeier B L, Molyneux R J, Elbein A D, et al. The lesions of locoweed (*Astragalus mollissimus*), swainsonine, and castanospermine in rats [J]. *Vet Pathol*, 1995, 32(2): 289-298.
- [13] James L F. Effects of milk from animals feed locoweed on kittens, calves and lambs [J]. *Am J Vet Res*, 1977, 38: 1263.
- [14] Goss P E, Battiste J, Fernandes B, et al. A phase I study of swainsonine in patients with advanced malignancies [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(6): 1450.

# 中药载体制剂的研究进展

贾献慧, 刘汉清, 郑颖\*

(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

**摘要:** 总结近年来中药载体制剂的研究工作和文献报道, 综述了有关脂质体、微粒、毫微粒、乳剂等作为载体在中药制剂中的应用。

**关键词:** 中药载体制剂; 脂质体; 毫微粒; 乳剂

中图分类号: R 283.3      文献标识码: A      文章编号: 0253-2670(2003)04-附7-03

## Advances in studies on carrier preparations of Chinese Materia Medica

JIA Xian-hui, LIU Han-qing, ZHENG Ying

(Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

**Key words:** carrier preparation of Chinese materia medica; liposome; nanoparticle; emulsion

载体是指能改变药物在体内的分布并将药物输送到靶器官的物质, 它可以防止药物过早降解、灭活、排泄及发生人体免疫反应。一般来说, 载体制剂比普通制剂能及时地释放药物、维持较高的血药浓度或靶器官浓度, 并且毒副作用较小。目前, 国内外对载体制剂的研究非常广泛, 中药载体制剂也发展迅速, 主要包括脂质体、各种微囊、微粒及乳剂等。

### 1 脂质体制剂

自从 1965 年 Bangham 发现脂质体以来, 脂质体作为药物载体制剂的研究一直备受广大药剂工作者的关注。近年来, 随着生物技术的不断发展, 脂质体制备工艺的逐步完善, 加之脂质体具有无毒性和免疫原性, 适合于生物体内降解, 能够保护被封装的药物, 能缓释、控释药物, 具有靶向性, 可

\* 收稿日期: 2002-06-15

作者简介: 贾献慧(1977—), 女, 安徽太和人, 中药学硕士生, 研究方向: 中药制剂的研究与开发。Tel: (025) 6798159

E-mail: njxh@163.net