

- 1993, 233(4): 705-715.
- [2] Rajamohan F, Pugmire M J, Kurinov I V, *et al.* Modeling and alanine scanning mutagenesis studies of recombinant pokeweed antiviral protein [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(5): 3382-3390.
- [3] Hur Y, Hwang D J, Zoubenko O, *et al.* Isolation and characterization of pokeweed antiviral protein mutations in *Saccharomyces cerevisiae*: identification of residues important for toxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(18): 8448-8452.
- [4] Hudak K A, Dinman J D, Tumer N E. Pokeweed antiviral protein accesses ribosomes by binding to L3 [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(6): 3859-3864.
- [5] Rajamohan F, Mao C, Uckun F M. Binding interactions between the active center cleft of recombinant pokeweed antiviral protein and the alpha-sarcin/ricin stem loop of ribosomal RNA [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(26): 24075-24081.
- [6] Rajamohan F, Ozer Z, Mao C, *et al.* Active center cleft residues of pokeweed antiviral protein mediate its high-affinity binding to the ribosomal protein L3 [J]. *Biochemistry*, 2001, 40(3): 9104-9114.
- [7] Monzingo A F, Robertus J D. X-ray analysis of substrate analogs in the ricin A-chain active site [J]. *J Mol Biol*, 1992, 222: 1136-1145.
- [8] Ren J, Wang Y, Dong Y. The N-glycosidase mechanism of ribosome-inactivating proteins implied by crystal structures of alpha-momocharin [J]. *Structure*, 1994, 2: 7-16.
- [9] Huang Q C, Liu S P, Tang Y Q. Studies on crystal structures, active-center geometry and depurinating mechanism of two ribosome-inactivating proteins [J]. *Biochem J*, 1995, 309: 285-298.
- [10] Poyet J L, Hoeveler A, Jongeneel C V. Analysis of active site residues of the antiviral protein from summer leaves from *Phytolacca americana* by site-directed mutagenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 253(3): 582-587.
- [11] Zarling J M, Moran P A, Haffar O, *et al.* Inhibition of HIV replication by pokeweed antiviral protein targeted to CD4⁺ cells by monoclonal antibodies [J]. *Nature*, 1990, 347(6288): 92-95.
- [12] Rajamohan F, Venkatachalam T K, Irvin J D, *et al.* Pokeweed antiviral protein isoforms PAP-I, PAP-II, and PAP-III depurinate RNA of human immunodeficiency virus (HIV)-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 260(2): 453-458.
- [13] Rajamohan F, Kurinov I V, Venkatachalam T K, *et al.* Deguanlylation of human immunodeficiency virus (HIV)-1 RNA by recombinant pokeweed antiviral protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 263(2): 419-424.
- [14] Tumer N E, Hwang D J, Bonness M. C-terminal deletion mutant of pokeweed antiviral protein inhibits viral infection but does not depurinate host ribosomes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(8): 3866-3871.
- [15] Hudak K A, Wang P, Tumer N E. A novel mechanism for inhibition of translation by pokeweed antiviral protein: depurination of the capped RNA template [J]. *RNA*, 2000, 6(3): 369-380.
- [16] Ence A, Balfour H H Jr, Myers D E, *et al.* Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of an anti-CD4 immun-conjugate containing pokeweed antiviral protein [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37(4): 835-838.
- [17] Olson M C, Ramakrishnan S, Anand R. Ribosomal inhibitory proteins from plants inhibit HIV-1 replication in acutely infected peripheral blood mononuclear cells [J]. *AIDS Res Hum Retrovirus*, 1991, 7(12): 1025-1030.
- [18] Zarding J M, Moran P A, Haffar O, *et al.* Inhibition of HIV-1 replication in seropositive patients' CD4⁺ T-cells by pokeweed antiviral protein-monoclonal antibody conjugates [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1991, 13(Suppl 1): 63-68.
- [19] Waurzyniak B, Schneider E A, Tumer N. *In vivo* toxicity, pharmacokinetics and antileukemic activity of TXU (anti-CD7)-pokeweed antiviral protein immunotoxin [J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3: 881-890.
- [20] Uckun F M, Chelstrom L M, Tuel-Ahlgren L, *et al.* TXU (anti-CD7)-pokeweed antiviral protein as a potent inhibitor of human immunodeficiency virus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(2): 383-388.
- [21] D'Cruz O J, Uckun F M. Pokeweed antiviral protein: a potential nonpemicidal prophylactic antiviral agent [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(1): 106-114.
- [22] D'Cruz O J, Uckun F M. Effect of pretreatment of semen with pokeweed antiviral protein on pregnancy outcome in the rabbit model [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(4): 830-833.
- [23] Honjo E, Dong D, Motoshima H, *et al.* Genomic clones encoding two isoforms of pokeweed antiviral protein in seeds (PAP-S1 and S2) and the N-glycosidase activities of their recombinant proteins on ribosomes and DNA in comparison with other isoforms [J]. *J Biochem*, 2002, 131(2): 225-231.
- [24] Rajamohan F, Doumbia S O, Engstrom C R, *et al.* Expression of biologically active recombinant pokeweed antiviral protein in methylotrophic yeast *Pichia pastoris* [J]. *Protein Expr Purif*, 2000, 18(2): 193-201.
- [25] Rajamohan F, Engstrom C R, Denton T J, *et al.* High-level expression and purification of biologically active recombinant pokeweed antiviral protein [J]. *Protein Expr Purif*, 1999, 16(2): 359-368.

药用紫草的研究进展

葛 锋, 王晓东, 王玉春

(中国科学院过程工程研究所 生化工程国家重点实验室, 北京 100080)

摘要: 对药用紫草的研究状况, 包括自然资源状况、有效成分的分离和提纯、紫草素及其衍生物的生物合成途径、药理研究现状以及植物细胞工程运用于紫草的研究进展进行综述, 并对药用紫草今后研究发展的方向作了展望。

关键词: 新疆紫草; 硬紫草; 滇紫草; 紫草素; 植物细胞工程

中图分类号: R282.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2003)09-附 6-05

收稿日期: 2002-12-05

基金项目: “十五”国家攻关项目 (2001BA701A10)

作者简介: 葛 锋 (1979-), 男, 云南昆明人, 中国科学院过程工程所在读研究生, 主要从事植物细胞工程 Tel: 010-82627059

* 通讯作者

Advances in studies on medicinal *Radix Arnebiae Seu Lithospermi*

GE Feng, WANG Xiao-dong, WANG Yu-chun

(State Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Process Engineering, CAS, Beijing 100080, China)

Key words *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston.; *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc.; *Onosma paniculatum* Bur. et Franch.; shikonin; plant cell engineering

紫草是传统中药材,其根药用,含多种萘醌类化合物——紫草素及其衍生物,具有显著的抗生育、抗炎、抗肿瘤、杀菌抗病毒、保肝和免疫调节等作用。其色素也是名贵的染料,可添加到化妆品中使用。由于自然资源迅速减少,人工种植难度大,紫草在市场上供不应求,为了解决紫草市场的供需矛盾,保护自然资源和环境,国内外科学家做了大量研究工作,现分述如下。

1 国内紫草的资源概况

紫草最早见于《神农本草经》,《本草纲目》引陶弘景曰“今出襄阳”,可见中国古代一直以硬紫草 *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc.为药用。1990年以后的《中华人民共和国药典》中收录了紫草科(Boraginaceae)3种植物,即软紫草属(*Arnebia* Forsk.)的新疆紫草(软紫草, *A. euchroma* (Royle) Johnston)、蒙紫草(黄花软紫草, *A. guttata* Bge.),紫草属(*Lithospermum* L.)的硬紫草(紫草、辽宁紫草)。除了这3种植物,滇紫草 *Onosma paniculatum* Bur. et Franch.在云南也常作紫草入药。这几种紫草的品质非常不同,所含紫草素及其衍生物的总量分别为(薄层色谱扫描):新疆紫草 2.01%,硬紫草 0.38%,滇紫草 0.105%与蒙紫草 0.215%,显然以新疆紫草品质最佳,所以目前新疆紫草已成为主要的商品紫草。

硬紫草在我国分布较广,并已在辽宁进行人工种植;蒙紫草分布于我国西北至华北地区的戈壁石质山坡;滇紫草主要分布在云南、贵州、四川、西藏等地;新疆紫草产于新疆天山海拔 2 100~3 300 m的山地向阳坡,野生资源破坏严重,人工种植尚未成功。

2 有效成分

紫草的有效成分主要为两大类:一类是脂溶性很强的萘醌类色素,包括紫草素(shikonin),乙酰紫草素(acetylshikonin), β,β -二甲基丙烯酰紫草素(isobutylshikonin), β -羟基异戊酰紫草素(β -hydroxyisovalerylshikonin),异戊酰紫草素(isovalerylshikonin),去氧紫草素(deoxyshikonin)等;另一类是水溶性成分,主要是多糖,含量在 2%左右。

近几年科学家们通过对硬紫草的发根培养和细胞悬浮培养,发现了一些新的有用物质。Fukui等在硬紫草的发根中发现了一种新的褐色苯醌色素,取代了红色的萘醌色素成为发根主要的次级代谢物^[1],接着又在发根中发现了一种独特的无色苯醌色素,对其碳骨架的分析表明有别于以往发现的所有紫草素衍生物,这种物质能够抑制孢子的萌发,具有很强的抗真菌作用^[2]。Yamamoto等在硬紫草细胞悬浮培养物中发现了一种咖啡酸类酯的衍生物,同时在发根中也发现了与之类似的两种物质^[3]。

3 有效成分的测定

紫草中有效成分的测定有两大类的途径:体外测定和体内测定。目前体外测定方法已经比较成熟,而体内测定仍然缺乏有效可靠的实验手段。

体外测定法主要有5种:重量法、分光光度法、柱色谱法、薄层扫描法、HPLC法。薄层扫描法是目前使用最多的方法,测量方便、准确。

大量的制备提取可以使用二氧化碳超临界法^[4]、超声波提取法^[5]等。

4 紫草素的生物合成途径

早在1979年,通过加入一系列前体物质的方法,研究了硬紫草紫草素的生物合成途径,如图1所示。认为紫草素的初始前体物质是莽草酸(I)和甲瓦龙酸,之后经由对羟基苯甲酸(IV)、香叶基对羟基苯甲酸(VI)、香叶基羟醌(VII)、去氧紫草素(VIII)等中间物质,最终合成紫草素(IX),研究表明紫草素的生物合成是一个多酶催化过程。1986年,Yazaki等^[6]从低产或不产紫草素的细胞中分离得到了对羟基苯甲酸葡萄糖苷(V)。1987年,Heide^[7]发现香叶基对羟基苯甲酸转移酶是紫草素合成途径中的一个关键酶,检测到其功能是将香叶基整合到对羟基苯甲酸上。1989年,Heide^[8]分离得到苯丙氨酸解氨酶,对羟基苯甲酸葡萄糖苷转氨酶和对羟基苯甲酸葡萄糖苷酶。紫草素的生物合成途径得到了进一步的阐明。后来,Okamoto等^[9]发现 C^{14} 标记的去氧紫草素能够合成紫草素衍生物,而 C^{14} 标记的紫草素则几乎不能合成紫草素衍生物(X)。过去的几年中,Heide等^[10,11]发现苯丙氨酸氨化酶可以完全抑制乙酰紫草素的合成,并且详细研究了紫草素生物合成的类异戊二烯途径,找到类异戊二烯途径的关键酶3-羟基-3-甲基戊酸辅酶A还原酶。目前紫草素生物合成的工作主要集中在相关酶的基因工程研究,例如:Matsuno等^[12]研究了香叶基羟醌羟化酶的cDNA,在酵母细胞中进行表达,其产物能够催化氨基苯乙酸酯的生物合成。

5 药理研究

5.1 抗炎作用:药理实验证明紫草的醇提取物和乙酰紫草素对大鼠甲醛性足趾肿、棉球肉芽肿有抑制作用;紫草素对大鼠甲醛性足趾肿有抑制作用,并推测萘醌类化合物对5-脂氧酶活性的抑制作用是由其还原性决定的。Chen等^[13]从细胞生物学原理出发,较详细地解释了紫草素是一个选择性很强的抗炎药物,在治疗自身免疫性疾病方面很有潜力,例如风湿性关节炎和多硬化症等。

5.2 抗生育作用^[14]:美国的印第安人很早就口服紫草提取物,作为避孕药使用。Cranston在20世纪中期的研究表明,紫草素能够作用于脑垂体,抑制LH和FSH的合成。Findley

等用了牛子宫做受体实验,发现紫草粗提物能和甾体激素竞争受体而影响其结合,但没有甾体激素样的生物活性。刘建

华等发现药物流产时紫草和米非司酮共同使用,效果更好,并从临床上证明了紫草能够显著降低 LH 和 FSH 水平。

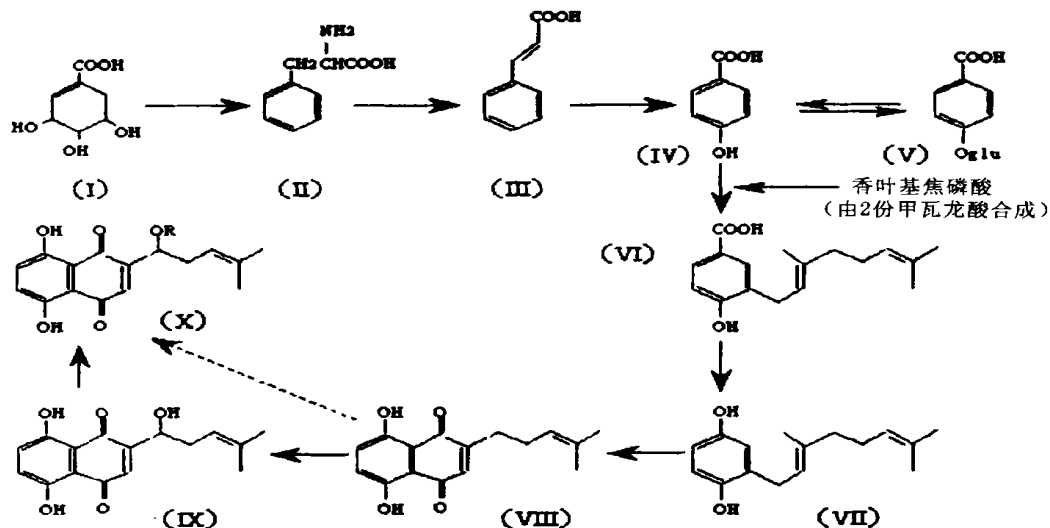


图 1 紫草素及其衍生物的生物合成途径 [6-9]

Fig. 1 Biosynthesis pathway of shikonin and its derivatives

5.3 抗肿瘤作用:紫草素的结构与柔红霉素和阿霉素比较类似,实验证明紫草素及其衍生物具有较强的抗肿瘤活性。

Sanka wa 等用紫草素 (提自新疆紫草) 的结晶做小鼠实验, 当每天剂量为 $5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 时, 可完全抑制腹水性肉瘤 S_{80} 细胞的生长; 10 mg/kg 时, 可延长带瘤小鼠生命 92.5% 。

Hoon 等^[15]从紫草根中获得一种紫草素衍生物 2-hyime-DMN Q-S33,能有效抑制因辐射导致的纤维肉瘤的增殖,注射了这种药物的小鼠比对照组生命延长了 239%。蒋英丽^[16]对紫草素(提自新疆紫草)诱导人大肠癌细胞的凋亡做了详细研究,用药后,癌细胞的细胞核 DNA 呈梯状降解,流式细胞仪检测可见明显的亚二倍体峰,并且凋亡细胞的比例与药物浓度和作用时间有一定的相关性,估计其通过抑制 DNA 拓扑异构酶 I 来介导细胞凋亡。

紫草的药理作用除了上面所述外,还有抗免疫缺陷、抗凝血、保肝护肝、抗前列腺素生物合成、抗真菌以及清除活性氧作用等 [17, 18]

6 紫草植物细胞工程研究

如前所述,紫草中含有多种有较高药用价值的萘醌色素,大量的采挖野生紫草,已经严重威胁到产地的生态环境。为了满足需求的增加,研究人员早已意识到运用植物细胞工程技术解决紫草资源短缺的潜力。

6.1 紫草愈伤组织的诱导: 早在 1974 年,就成功地从硬紫草诱导出愈伤组织。这项工作揭开了利用植物细胞工程生产紫草素的帷幕; 1977 年, Tabata 等^[19]又初次研究了影响愈伤组织生长及紫草素衍生物合成的因子。我国药用紫草的研究工作从 20 世纪 80 年代中期才开始,樊红霞、朱汝幸分别诱导获得了滇紫草的愈伤组织,并发现其紫草素含量比其根部高。李国凤等诱导得到了有效成分含量最高的新疆紫草愈伤组织。

6.2 影响新疆紫草细胞生长及紫草素合成的理化因子

6.2.1 物理因子: 方德秋等研究表明新疆紫草悬浮培养时, pH值 5.6, 细胞增重最大, 且培养体系具有自我调节功能, 保持在 5.8±0.4 范围内, 而紫草色素的生产受 pH 值影响较小, 能自我调节在 5.4±0.1; 固体培养时, 没有自我调节功能, pH 值不应小于 5.8

6. 2. 2 化学因子: 采用两步培养法, 改良 LS培养基用于细胞生长, M9培养基用于产生色素。(1)激素: 2, 4-D抑制细胞生长, 对 IAA 和 KT 的作用尚有争论。方德秋等认为 KT 0.5 mg/L+ IAA 1.0 mg/L 有利于细胞的生长; KT 0.5 mg/L+ IAA 0.75~1.0 mg/L 有利于色素的生成。叶和春等则认为 KT 0.5 mg/L+ IAA 0.2 mg/L 对生长有利, 而 IAA 和 KT 对色素的形成没有任何促进作用, 反而浓度越高越不利。(2)碳源: 蔗糖浓度为 5% 时愈伤组织产量和紫草素含量最高。(3)氮源: 蛋白胨、水解乳蛋白、玉米粉对愈伤组织生长影响不显著; 酵母提取液抑制生长; 马铃薯提取液促进细胞生长。(4)其他: 刘长军等研究了多种真菌诱导子对生长和紫草素合成促进作用的影响, 其中黑曲霉诱导子作用效果最好。傅旭庆发现米根霉诱导子能够显著提高紫草素含量, 并可加快胞内色素分泌到培养液中的速率和数量, 同时加入正十六烷对米根霉的诱导有协同作用。

6.3 紫草细胞的悬浮培养和固定化培养

6.3.1 悬浮培养: Fujita等最早提出用两步法进行紫草细胞的悬浮培养。宁文等较详细地研究了运用二阶段培养法进行硬紫草细胞悬浮培养过程中多种相关的物理和化学参数的变化。实验结果表明细胞生长曲线呈扁平的S形,细胞停止生长后,紫草宁及其衍生物大量形成,二者的动态变化呈负相关。另有研究报道新疆紫草细胞悬浮培养特性,为用反应器进行大规模培养提供了实验依据。

6.3.2 产物的同步提取: Tsukada发现,在培养过程中,细胞会将紫草素从胞内分泌到胞外,附着在细胞壁表面,影响了细胞对氧气和营养物质的吸收,抑制细胞生长和紫草素的合成。因此使用某些有机溶剂在培养过程中同步萃取紫草素,既简化了次生代谢物的分离提纯工作,又降低了产物的反馈抑制。薛莲等报道维生素 C L-苯丙氨酸和正十六烷对紫草素产率均有提高,其中正十六烷效率最好,提高了 5.8 倍;袁丽红等^[20]的研究表明加入 0.2% 的 Tween20,硬紫草细胞合成色素总产量达每克干细胞含 181.5 mg,比对照提高了 4.2 倍。另外在培养过程中加入大孔吸附树脂吸附紫草色素,可使色素的产量提高 6 倍。

6.3.3 紫草细胞的反应器大规模培养:大规模细胞培养是药用紫草研究走向工业化生产的前奏。1984 年日本京都大学药理学系和三井石油公司合作,采用两步培养法从硬紫草细胞中生产紫草素,在 750 L 的反应器中,每升细胞可得紫草素 2 g。董教望等在 10 L 的搅拌式反应器中培养新疆紫草,总色素含量达到干重的 14.26%,紫草素衍生物的产率为 1.93 g/L。陈士云等用 5 L 外循环气升式反应器培养新疆紫草细胞,在 25 d 的培养周期中,细胞干重增加了 7.3 倍。中国科学院化冶所研制成功了“气升内循环半错流式”新型植物细胞生物反应器,并实现了新疆紫草细胞 100 L 规模的反应器培养。另外,张华用 10 L 的搅拌式反应器研究了滇紫草细胞的生物反应器培养,色素含量仅为 7.44%,远远低于新疆紫草。说明新疆紫草具有更好的工业应用前景。

6.3.4 固定化培养技术:固定化培养运用于植物细胞已有十几年的历史,由于固定化技术可以反复利用细胞,增加细胞密度,大幅度提高有效成分的产量。目前,固定化培养已成为利用植物细胞培养生产次生物质研究的一个重要方向。吕华等把硬紫草细胞包埋在海藻酸钙中固定化培养,30 d 后,色素外泌达 70%,而悬浮细胞仅有 30%。如同时使用正十六烷进行萃取,色素外泌可达 95%。研究表明固定化培养过程中,以 45 d 更换一次培养基,则 180 d 后,细胞仍有产生色素的能力。

6.3.5 紫草的种苗快繁:一般情况下,运用植物细胞工程进行药用植物的研究主要有两条途径:(1)反应器进行植物细胞大规模培养,通过理化因子的调控,提高有效次生代谢物的含量,并使用适当的分离手段,直接得到药用物质;(2)进行植物种苗快繁研究。使用生物工程的手段,直接生产无菌苗,然后在道地产区进行种植,该法成本小,见效快,是中药现代化最直接的体现。以上所述两种途径常常是同时进行,相辅相成的。

7 结论与展望

科学家们通过努力,已基本清楚紫草素及其衍生物的代谢途径。并且较为详细地研究了硬紫草、滇紫草和新疆紫草的悬浮培养。今后的研究可从以下几方面入手:(1)选用药效最佳的新疆紫草,运用基因工程手段,改造紫草细胞,筛选优良的细胞系。(2)固定化培养、同步萃取培养等方面的理论研究,并应用于大规模培养。(3)进一步研究紫草色素的代谢途

径,继续深入研究理化因子对细胞和色素产量的影响。(4)继续研究紫草素及其衍生物的药理作用,尤其是动物和人体内的药物代谢动力学研究。(5)两条腿走路的方法。一方面加强研究通过植物细胞大规模培养获得有用次生代谢物;另一方面,可在紫草种苗快繁上有所突破,利用生物反应器大量生产体胚,实现大规模人工种苗繁育,并进行规模化种植,解决目前紫草资源严重短缺的问题。

References

- [1] Fukui H, Hasan A FM F, Ueoka T, *et al.* Formation secretion of a new brown benzoquinone by hairy root cultures of *Lithospermum erythrorhizon* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47 (6): 1037-1039.
- [2] Fukui H, Hasan A FM F, Kyo M. Formation and secretion of a unique quinone by hairy root cultures of *Lithospermum erythrorhizon* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(4): 511-515.
- [3] Yamamoto H, Inoue K, Yazaki K. Caffeic acid oligomers in *Lithospermum erythrorhizon* cell suspension cultures [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(6): 651-657.
- [4] Ma L P, Wang C S, Li C B, *et al.* Study on the supercritical CO₂ extraction of alkannin from *Alkanna tinctoria* [J]. *Specia Petrochem* (精细石油化工), 2000, 14(2): 40-43.
- [5] Yamamoto H, Yazaki K, Inoue K. Simultaneous analysis of shikimate-derived secondary metabolites in *Lithospermum erythrorhizon* cell suspension cultures by high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 2000, 78(1): 3-15.
- [6] Yazaki K, Fukui H, Tabata M. Accumulation of *p*-O-β-D-glucosylbenzoic acid and its relation to shikonin biosynthesis in *Lithospermum* cell cultures [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25 (7): 1629-1623.
- [7] Heide L, Tabata M. Enzyme activities in cell-free extracts of shikonin-production *Lithospermum erythrorhizon* cell suspension cultures [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(6): 1645-1650.
- [8] Heide L, Nishioka N, Tabata M, *et al.* Enzymatic regulation of shikonin biosynthesis in *Lithospermum erythrorhizon* cell cultures [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(7): 1873-1877.
- [9] Okamoto T, Yazaki K, Tabata M. Biosynthesis of shikonin derivatives from L-phenylalanine via deoxyshikonin in *Lithospermum* cell cultures and cell-free extracts [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(1): 83-88.
- [10] Markus L B, Severin K, Heide L, *et al.* Regulatory role of microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase for shikonin biosynthesis in *Lithospermum erythrorhizon* cell suspension cultures [J]. *Planta Med*, 1998, 204(2): 234-241.
- [11] Hrobumi Y, Kenichiro I, Heide L, *et al.* Geranylhydroquinone 3-hydroxylase, a cytochrome P-450 monooxygenase from *Lithospermum erythrorhizon* cell suspension cultures [J]. *Planta Med*, 2000, 210(2): 312-317.
- [12] Matsuno M, Nagatsu A, Ogiwara Y, *et al.* CYP98A6 from *Lithospermum erythrorhizon* encodes 4-coumaroyl-4-hydroxyphenyllactic acid 3-hydroxylase involved in rosmarinic acid biosynthesis [J]. *FEBS Lett*, 2002, 514(2-3): 219-224.
- [13] Chen X, Oppenheim J, Zack Howard O M. Shikonin a component of anti-inflammatory Chinese herbal medicine, selectively blocks chemokine binding to CC chemokine receptor-1 [J]. *Int J Immunopharmacol*, 2001, 1: 229-236.
- [14] Liu J H, Sun Y, Luo D Y, *et al.* The influence of *Lithospermum ruderalis* on medical abortion with Mifepristone and Misoprostol [J]. *J Reprod Med* (生殖医学杂志), 2000, 9 (3): 155-158.

[15] Kim S H, Kang J C, Yoon T J, *et al.* Antitumor activities of a newly synthesized shikonin derivative, 2-hyim-DMNQ-S-33 [J]. *Cancer Lett*, 2001, 172(2): 171-175.

[16] Jiang Y L, Song J D. Apoptotic induction of Xinjiang shikonin on human colorectal cancer CCL229 cell [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2001, 20(12): 1355-1358.

[17] Fukui H, Hasan A F M F, Kyo M. Formation and secretion of a unique quinone by hairy root cultures of *Lithospermum erythrorhizon* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(4): 511-515.

[18] Gao D, Kakuma M, Oka S, *et al.* Reaction of β -alkannin (shikonin) with reactive oxygen species detection of β -alkannin free radicals [J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(11): 2561-1569.

[19] Mizukami H, Konoshima M, Tabata M. Effects of nutritional factors on shikonin derivative formation in *Lithospermum erythrorhizon* callus cultures [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16 1183-1186.

[20] Yan L H, Ouyang P K, Qian S H. Improvement of shikonin production in immobilized *Lithospermum erythrorhizon* cell cultures by using product releasing promoters [J]. *J Nanjing Univ Chem Technol* (南京化工大学学报), 1999, 21(3): 44-47.

中医药与细胞因子研究进展

吴正正¹,黄秀榕¹,祁明信²

(1. 福建中医学院 病理生理研究中心,福建 福州 350003; 2. 福建省第二人民医院 眼科,福建 福州 350003)

摘 要: 近年来,有些学者探讨了中医“证”与细胞因子的关系,并指出二者关系密切。同时大量临床观察和动物实验表明,中药能够广泛调节细胞因子的生成和活性。利用现代科学技术从细胞、分子水平来研究中医中药,对进一步阐明中医基础理论、中药新药的研制开发、提高临床疾病防治水平具有重要意义。现对有关中医中药与细胞因子方面的研究进展进行综述,为深入研究作进一步探讨。

关键词: 中医;中药;细胞因子

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253- 2670(2003)09-附 10- 03

Study on relationship between traditional Chinese medicine and cytokines

WU Zheng-zheng¹, HUANG Xiu-rong¹, QI Ming-xin²

(1. Pathophysiologic Research Center, Fujian College of TCM, Fuzhou 350003, China; 2. Ophthalmic Department, Second People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350003, China)

Key words traditional Chinese medicine; Chinese materia medica; cytokines

细胞因子 (cytokine, CK)是指由免疫细胞 (如单核/巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞等)和某些非免疫细胞 (如血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等)经刺激而合成、分泌的一类生物活性物质,多属小分子多肽或糖蛋白,主要介导和调节免疫应答及炎症反应,刺激造血功能,并参与组织修复等^[1]。细胞因子的研究始于 20 世纪 50 年代对干扰素 (interferon, IFN)和 20 世纪 60 年代对集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF)的研究。细胞因子具有极其重要的生物学意义,且与临床关系密切。细胞因子同样是中医中药研究的重要课题,对于阐明中医基础理论、辨证论治及中药作用机制具有重要意义。本文拟对中医中药与细胞因子研究进展作一综述。

1 细胞因子概况

1.1 细胞因子的分类及其特点:

细胞因子的分类方法很多,若根据细胞因子的主要生物学活性以及细胞因子的命名原则,可将细胞因子分为干扰素家族、肿瘤坏死因子家族、白细

胞素家族、趋化因子家族、集落刺激因子家族及多肽生长因子家族等。

细胞因子各有其独特的理化特性和生物学功能,但各种细胞因子均有下列相似的特点: (1)为低相对分子质量的多肽或糖蛋白; (2)多数细胞因子以旁分泌或自分泌的形式在局部发挥作用; (3)细胞因子需与靶细胞上高亲和力受体特异结合后才发挥生物学效应,生物学效应极强; (4)细胞因子具有多样性的生物学作用,包括介导免疫应答和炎症反应、促进靶细胞增殖、分化、刺激造血,促进组织修复等; (5)细胞因子生物学效应复杂,具有多效性 (一种细胞因子可以对不同细胞发挥不同作用)、重叠性 (两种以上细胞因子具有同样或类似的生物学作用)、时相性、双向性; (6)细胞因子的产生、生物学作用及受体表达均具有网络特点。各细胞因子之间具有协同性和拮抗性,相互调节,从而达成细胞因子的动态平衡^[1]。

1.2 细胞因子与疾病:

细胞因子与许多疾病关系密切,一方

收稿日期: 2002-11-15
作者简介: 吴正正 (1977-),女,河南省安阳市人,现为福建中医学院 2001 级硕士研究生,中西医结合基础专业,研究方向为白内障的基础与临床研究。 Tel (0591) 3570171 E-mail wuzheng202@sohu.com