

- [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(29): 5131-5134.
- [6] Ono M, Yamamoto M, Yanaka T, *et al.* Ten new labdane-type diterpenes from the fruit of *Vitex rotundifolia* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(1): 82-86.
- [7] Masateru O, Yasuyuki I, Toshihiro N. Four new halimane-type diterpenes, vitetrifolins D—G, from the fruit of *Vitex trifolia* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(9): 1220-1222.
- [8] Leitao S G, Fonseca E N, Dos S T C. Essential oils from two Brazilian *Vitex* species [J]. *Acta Hort*, 1999, 500: 89-92.
- [9] Dos Santos T C, Monache F D, Leitao S G. Ecdysteroids from two Brazilian *Vitex* species [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(3): 215-220.
- [10] Suksamran A, Saowanee K, Boon-ek Y. Ecdysteroids of *Vitex scabra* stem bark [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(11): 1690-1692.
- [11] Suksamran A, Kumpun S, Kirtitara K, *et al.* Iridoids with anti-inflammatory activity from *V. peduncularis* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(1): 72-73.
- [12] Dos Santos T C, Schripsema J, Monache Franco D, *et al.* Iridoids from *Vitex cymosa* [J]. *J Braz Chem Soc*, 2001, 12(6): 763-766.
- [13] Kuruuzum-Uz A, Stroch K, Omur D L, *et al.* Glucosides from *Vitex agnus-castus* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 63(8): 959-964.
- [14] Krishna V, Sharma S, Pareek R B, *et al.* Terpenoid constituents from some indigenous plants [J]. *J Indian Chem Soc*, 2002, 79(6): 550-552.
- [15] Chandramu C, Manohar R D, Krupadanam D G L, *et al.* Isolation, characterization and biological activity of betulinic acid and ursolic acid from *Vitex negundo* L. [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(2): 129-134.
- [16] Kazuyoshi K, Aki Y, Yoshihisa T. Arylnaphthalene norlignans from *Vitex rotundifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52(8): 1657-1659.
- [17] Atmaca M, Selahattin K, Ertan T. Fluxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder [J]. *Human Psychopharmacol*, 2003, 18(3): 191-195.
- [18] Ikawati Z, Wahyuono S, Maeyama K. Screening if several indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2001, 75: 249-256.
- [19] Diaz F, Chavez D, Lee D, *et al.* Cytotoxic flavone analogues of vitexicarpin, a constituent of the leaves of *Vitex negundo* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(6): 865-867.
- [20] Ko W G, Kang T H, Lee S J, *et al.* Effects of luteolin on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human myeloid leukaemia cells [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(3): 295-298.
- [21] Alam G, Wahyuono S, Ganjar I G, *et al.* Tracheospasmodic activity of viteosin-A and vitexicarpin isolated from *Vitex trifolia* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(11): 1047-1049.
- [22] Wahyuono S, Alam G, Ganjar I G, *et al.* Antiasthmatic indonesian medicinal plants; their tracheospasmodic activity against histamine induced contractions [C]. Netherlands; Elsevier Science B. V. 2001.
- [23] Kaushik R D, Kumar A, Arora C. Fractionation, characterization and evaluation of biocidal potential of active principles of leaves of *Vitex negundo* Linn [J]. *Asian J Chem*, 2003, 15(3 & 4): 1659-1664.
- [24] Kazuyoshi K, Aki Y, Kimiko T, *et al.* Phenyl-naphthalene compounds from the subterranean part of *Vitex rotundifolia* and their antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(5): 588-591.
- [25] Fumiuyuki K, Kenji M, Yoshiaki I, *et al.* Screening of natural medicines used in Vietnam for trypanocidal activity against epimastigotes of *Trypanosoma cruzi* [J]. *Nat Med*, 2002, 56(2): 64-68.
- [26] Shin K H, Kang S S, Kim H J, *et al.* Studies on the inhibitory effects of medicinal plant constituents on cataract formation. Part 2 Isolation of an aldose reductase inhibitor from the fruits of *Vitex rotundifolia* [J]. *Phytomedicine*, 1994, 1(2): 145-147.

非酶糖基化终末产物所致疾病的中药干预

韩莹, 史道华*

(南京军区福州总医院 药理科, 福建 福州 350025)

摘要: 非酶糖基化终末产物(AGEs)是蛋白质、脂质和核酸等大分子的游离氨基与还原性单糖的醛基反应所生成的稳定的共价化合物, 在体内的积累是导致糖尿病等多种疾病及其并发症的关键因素。AGEs 可直接间接地对机体产生致病作用。目前 AGEs 抑制剂特别是某些中药在治疗 AGEs 引起的疾病方面研究进展迅速, 主要通过降低体内 AGEs 水平、减少 AGEs 交联、抗氧化、阻断与相关受体的结合等途径来干预 AGEs 的合成、代谢和受体后效应。简述 AGEs 的致病机制, 并探讨中药对 AGEs 所致疾病的干预及其可能机制。

关键词: 非酶糖基化终末产物; 糖尿病并发症; 中药

中图分类号: R258.72; R282.7

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)06-0938-04

Diseases induced by advanced glycation end products and their treatments with Chinese materia medica

HAN Ying, SHI Dao-hua

(Department of Pharmacology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China)

Key words: advanced glycation end products (AGEs); diabetic complications; Chinese materia medica

非酶糖基化终末产物(advanced glycation end products,

AGEs)是指蛋白质、脂质和核酸等大分子在没有酶催化的条

收稿日期: 2004-09-29

作者简介: 韩莹(1982—), 女, 江西省瑞昌市人, 福建中医学院在读硕士研究生, 主要从事中药心血管药理方面的研究。

* 通讯作者 史道华 Tel: (0591)83739964 E-mail: shidh@yeah.net

件下,自发地与葡萄糖或其他还原性单糖反应所生成的稳定的共价化合物。该反应被称为非酶糖基化反应(nonenzymatic glycosation, NEG),蛋白质、核酸等游离氨基攻击糖的醛基形成 schiff 碱,经重排、脱水、缩合产生 AGEs。AGEs 的形成影响物质的结构和代谢,还可与受体结合,导致血管病变和糖尿病并发症^[1]。目前研究显示,除了氨基胍(AG)、噻唑类衍生物等药物能抑制 AGEs 的形成外,某些中药也能有效地减少 AGEs 的形成或拮抗其生物学效应。

1 AGEs 的致病机制

1.1 产生交联:AGEs 的形成过程较为缓慢,半衰期长的蛋白质受其影响明显^[2]。主要靶点是结缔组织基质和基底膜的组成成分如胶原、髓磷脂、补体 C₃、微管蛋白、纤溶酶原激活因子、纤维蛋白原等^[2]。AGEs 之间通过蛋白质的赖氨酸残基共价结合形成交联。基质及基底膜的成分发生 NEG 后,蛋白质弹性降低,硬度增加,从而影响血管壁和心肌的顺应性。AGEs 能降低金属蛋白酶(MMPs)的蛋白水解能力,因此交联后的大分子相对稳定,不易被降解,造成基质增加、基底膜增厚,导致血管闭塞和局部缺血等病变^[3]。NEG 还可促使白蛋白的结构由 α -螺旋变成 β -片层,进而引起组织淀粉样变^[4]。经 AGEs 修饰的低密度脂蛋白(LDL)被受体识别的能力及降解速度均受到影响,造成 LDL 清除减少,血脂升高。同时发生 NEG 的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)易被吞噬细胞吞噬,促进动脉粥样硬化的发生。此外,NEG 还可修饰核酸,导致突变。

1.2 与受体结合:AGEs 结合蛋白包括 AGEs 受体(RAGE)、乳铁蛋白样多肽(LF-L)、Galectin-3/P60/P90 和巨噬细胞清道夫受体,其中 RAGE 起主要作用。单核巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞表面分布有 AGEs 结合蛋白。AGEs 与细胞表面受体结合,增加血中单核细胞的趋化性,促使其通过完整的内皮层,这可能是诱发动脉粥样硬化的又一机制。同时 AGEs 促使单核巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1)及各类生长因子,激活丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)、蛋白激酶 C(PKC)、核因子 κ B(NF- κ B)通路,促进内皮细胞和平滑肌细胞增殖^[5]。AGEs 还可增加血管细胞黏附分子(VCAM-1)的表达,促使巨噬细胞黏附于血管壁,释放炎症介质,造成血管损伤。糖基化的基质与系膜表面的受体结合,可增加 Smad 蛋白的表达,并通过 RAGE-ERK1/2-MAPK 通路,介导早期肾小管上皮肌成纤维细胞转分化作用,促进纤维连接蛋白、IV 型胶原等的分泌与合成,导致系膜增生,肾小球肥大,诱发糖尿病肾病^[6,7]。此外,AGEs 与 RAGE 结合还可促进人黑色素瘤的生长及迁移^[8]。

1.3 改变体内氧化体系:AGEs 降低超氧化物歧化酶(SOD)活性,而且 NEG 过程中产生大量的自由基,两者共同导致了氧化应激的增加。氧化应激可促进 LDL-C 的氧化修饰,加速动脉粥样硬化。NEG 还可减少细胞中高铁细胞色素 C 的水平,这可能与 AGEs 促进过氧化氢的生成有关^[9]。另外,AGEs 抑制内皮细胞 NO 合酶(NOS)的作用,灭活已产生的 NO 并提高血管收缩因子如内皮素 1(ET-1)的表达,影

响血管张力,损伤内皮。AGEs 激活的活性氧体系(ROS),可抑制蛋白质的重新合成,增加转化生长因子 β (TGF- β) mRNA 的表达^[10]。而 ROS 又能提高 NADPH 活化酶的活性,引起内皮细胞和吞噬细胞表面 RAGE 表达的增加,从而加剧 AGEs 受体后效应^[11]。

2 AGEs 抑制剂的作用及其机制

AGEs 在糖尿病并发症发生、发展过程中起重要作用。目前干预 AGEs 的药物主要通过以下途径影响 AGEs 的合成、代谢和受体后效应。

2.1 降低体内 AGEs 水平:人体内 AGEs 主要源于自身的合成,少量从食物中摄取。因此,抑制新的 AGEs 形成和提高 AGEs 的清除率从而减少内源性 AGEs 是降低体内 AGEs 水平的有效途径。作用主要机制有:①抑制早期糖基化产物(amadori 产物)的产生;②与 amadori 产物反应阻止其进一步重排形成终末产物。另外,一些药物还能抑制酮胺转化为 AGEs,减少糖尿病大鼠肾小球组织中 AGEs 的生成^[12]。

2.2 减少 AGEs 交联:葡萄糖参与形成的 AGEs 交联结构中,大多包含 α -二酮基团。基于这种理论设计出的“交联破坏物”(AGE-crosslink breaker)能特异性攻击 2 个羰基间的碳碳单键,从而打破大分子交联,消除沉积于组织上的 AGEs。

2.3 阻断与 AGEs 受体结合:实验证明,重组可溶性 RAGE(sRAGE)可抑制 AGEs 与细胞表面 RAGE 的结合。单克隆抗体则可中和 AGEs,能有效阻断 AGEs 与受体的结合。

2.4 抗氧化:抗氧化性物质不但能清除 NEG 产生的自由基,减少脂质过氧化,还能阻止酮胺氧化变成二羰基产物,从而减少 AGEs 形成。

3 中药对 AGEs 的干预

3.1 黄酮类

3.1.1 葛根素:葛根素具有抗氧化、扩张冠状动脉和脑血管、调节脂质代谢、抗血小板聚集等作用。研究表明,葛根素对 NEG 有明显的抑制作用。用葛根素与牛血清白蛋白共孵后形成的 AGEs 对周细胞的损伤较轻,而且在细胞培养中加入葛根素,能对周细胞起保护作用^[13]。葛根素抑制蛋白质发生 NEG 的机制可能是其选择性阻断 AGEs 前体物质的生成,或阻断葡萄糖衍生物进一步与蛋白质交联。有研究指出,人体内持久的高血糖状态可导致许多功能蛋白和核酸蛋白发生 NEG。葛根素能明显降低糖尿病小鼠的血糖,同时对醛糖还原酶也有抑制作用,推测改善体内高血糖状态可能是葛根素抑制 AGEs 作用的一个途径^[14]。

3.1.2 槲皮素:槲皮素在体内具有抑制动脉胶原 AGEs 生成及减少胶原含量的作用,与 AG 的效应相似。但槲皮素并不影响血糖,说明其降低主动脉胶原 AGEs 的作用并不依赖于葡萄糖,很可能是通过抑制非葡萄糖(如果糖)介导的 NEG,或是抑制 amadori 产物形成后的某个环节。PKC 活性增加,可提高纤维生长因子的表达,进而引起 AGEs 积累增多。King 等^[15]研究发现槲皮素可抑制 PKC 和酪氨酸激酶(TPK)的活性,抑制 TGF- β 的升高,减少 AGEs 的生成。

3.1.3 大豆异黄酮:大豆异黄酮是大豆的次级代谢产物,主

要由9种异黄酮糖苷和3种相应的配糖体组成。大豆异黄酮对高血糖模型小鼠具有降低血糖的作用,且呈剂量依赖性,而对正常小鼠无影响^[16]。朱翠凤等^[17]采用大豆异黄酮与维生素C、维生素E结合治疗Ⅱ型糖尿病,结果发现可降低总胆固醇、LDL、载脂蛋白B的含量,升高HDL和载脂蛋白A的含量,且较单纯应用维生素C和维生素E效果明显。同时发现大豆苷元和染料木素还可调节去势大鼠的胆固醇代谢,且染料木素在体外有防止LDL氧化的作用,由此推测大豆异黄酮可能是通过对血糖、血脂及氧化系统的调节,抑制AGEs的生成^[18,19]。

3.1.4 其他黄酮类物质:体外实验证实水飞蓟素具有抑制蛋白质NEG和氧化的作用。水飞蓟素对主动脉组织AGEs和脂质过氧化物加合物荧光产物均有明显抑制作用,但对早期糖基化产物果糖胺的生成无影响,说明水飞蓟素可能作用于NEG的后期。另外,柚皮素、甘草素也被证实具有较好的抑制AGEs生成的作用。银杏黄酮具有较强的抑制蛋白质NEG的作用,除广泛应用于心血管疾病治疗外,在防治糖尿病及血管并发症方面亦有良好的前景^[20]。有学者认为抑制氧化反应即可抑制NEG,因而推测黄酮类化合物能够抑制NEG是由于其具有抗氧化和清除自由基的作用,此机制有待进一步证实。

3.2 生物碱类

3.2.1 川芎嗪:为四甲基吡嗪,在体外不但可阻碍炎性介质诱发的PKC活化,即对PKC通路有一定阻断作用,还可降低 $[Ca^{2+}]_i$ 和自由基的数量,间接抑制NEG^[21,22]。另外,川芎嗪还具有调节血脂及载脂蛋白、增强NOS活性和增加NO水平的作用,从而缓解AGEs对组织造成的损伤^[23]。

3.2.2 山莨菪碱:能有效地拮抗早期糖基化白蛋白产物培养下周细胞增生并抑制DNA的合成,但对AGEs培养下周细胞的上述改变无明显保护作用,提示山莨菪碱可能作用于NEG的初级阶段,阻止AGEs生成,可能还对AGEs受体表达有一定影响^[24]。

3.3 其他:大黄醇提取物中含有大量的蒽醌类物质大黄素。大黄醇提取物可降低链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠血糖、果糖胺和糖化珠蛋白水平,且能明显减少大鼠肾皮质5-羟甲基糠醛(5-HMF)释放量,降低肾小球系膜区硝基四氮唑蓝(NBT)染色强度,表明大黄对糖尿病肾脏组织AGEs的形成有抑制作用^[25]。此外,丹皮酚、阿魏酸经体外实验证实都有抑制NEG的作用^[26]。

4 结语

体内的AGEs通过适当的细胞因子介导可促使其沉积处的衰老组织清除和新组织重建。然而在糖尿病患者体内,由于AGEs的过度沉积,打破了AGEs沉积与清除间的平衡,进而产生一系列病理变化。目前作用于AGEs的药物主要为AG,而AG可降低胰岛的血供,高浓度时抑制β细胞分泌胰岛素,从而限制其临床应用。近年来研究表明,从中药提取的多种有效成分尤其是黄酮类物质,明显抑制AGEs的形成及受体后作用。黄酮类物质是否还作用于AGEs与受体的

相互识别、结合过程,少有文献报道。中药治疗AGEs所致疾病的具体作用部位和机制还有待进一步研究。

References:

- [1] Yan S F, Ramasamy R, Naka Y, et al. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond [J]. *Circ Res*, 2003, 93(12): 1159-1169.
- [2] Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, et al. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin [J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39(2): 249-254.
- [3] Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis [J]. *Curr Diab Rep*, 2004, 4(1): 31-36.
- [4] Obrenovich M E, Monnier V M. Glycation stimulates amyloid formation [J]. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2004(2): pe3.
- [5] Mamputu J C, Renier G. Signalling pathways involved in retinal endothelial cell proliferation induced by advanced glycation end products: inhibitory effect of Gliclazide [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2004, 6(2): 95-103.
- [6] Li J H, Huang X R, Zhu H J, et al. Advanced glycation end products activate Smad signaling via TGF-beta-dependent and independent mechanisms: implications for diabetic renal and vascular disease [J]. *FASEB J*, 2004, 18(1): 176-178.
- [7] Li J H, Wang W, Huang X R, et al. Advanced glycation end products induce tubular epithelial-myofibroblast transition through the RAGE-ERK1/2 MAP kinase signaling pathway [J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(4): 1389-1397.
- [8] Abe R, Shimizu T, Sugawara H, et al. Regulation of human melanoma growth and metastasis by AGE-AGE receptor interactions [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(2): 461-467.
- [9] Cussimano B L, Booth A A, Todd P, et al. Unusual susceptibility of heme proteins to damage by glucose during non-enzymatic glycation [J]. *Biophys Chem*, 2003, 105(2-3): 743-755.
- [10] Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T, et al. Advanced glycation end products inhibit de novo protein synthesis and induce TGF-beta overexpression in proximal tubular cells [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(2): 464-473.
- [11] Wautier M P, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(5): E685-E694.
- [12] Voziyan P A, Khalifah R G, Thibaut C, et al. Modification of proteins *in vitro* by physiological levels of glucose: pyridoxamine inhibits conversion of Amadori intermediate to advanced glycation end-products through binding of redox metal ions [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(47): 46616-46624.
- [13] Wang J, Chen M, Li X D, et al. Protection of preconditioning on hypoxia and reoxygenation injury in cultured neonatal rat cardiomyocytes by ligustrazine [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2000, 16(6): 9-10.
- [14] Duan Y J, Wang Z Y, Wang X Y, et al. Inhibitory effects of *Radix Puerariae* on the glycation [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2000, 17(1): 61-62.
- [15] King G L, Ishii H, Koya D. Diabetic vascular dysfunctions: a model of excessive activation of protein kinase C [J]. *Kidney Int Suppl*, 1997, 60: S77-S85.
- [16] Huang J, Luo Q, Li X L, et al. Hyperglycemia lowering effect of soybean isoflavone (SI) on alloxan-induced diabetes mice [J]. *Food Sci* (食品科学), 2004, 25(1): 166-170.
- [17] Zhu C F, Zhang F, Xu X Y, et al. Effect of isoflavone complex antioxidant on the blood lipid metabolism in patients with type 2 diabetes [J]. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2004, 8(9): 1674-1676.
- [18] Li P H, Wang J F, Niu J Z, et al. Effects of genistein and daidzein on cholesterol metabolism in ovariectomized rats [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2004, 20(3): 276-279.
- [19] Ge X Z, Wang X G, Song C M, et al. Inhibitory effects of genistein on the low density lipoprotein oxidation *in vitro* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2003, 15(5): 448-451.

- [20] Liu N F, Meng D. Comparison of inhibitory effects on nonenzymatic glycosylation of *in vitro* by *Ginkgo biloba* extract and other four drugs [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2002, 21(12): 705-708.
- [21] Liu X S, Xu Y J, Zhang Z X, *et al.* Effect of ligustrazine on protein kinase C signaling pathway in human peripheral blood lymphocytes [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2003, 19(4): 507-510.
- [22] Xu M B, Huang Y P, Sheng S S, *et al.* The effect of administered ligustrazine for the intracellular free calcium ($[Ca^{2+}]$) concentration in pancreatic acinar cell [J]. *Chin J Tradit West Med* (中华中西医杂志), 2003, 4(5): 655-657.
- [23] Huang Y, Chen S Q, Zhang G, *et al.* Effect of tetromethylpragane and aminoguanidine on renal nitric oxide of diabetic rats [J]. *Chin J Integrated Tradit West Nephrol* (中国中西医结合肾病杂志), 2003, 4(5): 265-267.
- [24] Xi X H, Jiang D Y, Tang L S, *et al.* The protection of silymarin and anisodamine on growth and DNA changes of bovine retinal capillary pericytes cultured in glycosylation products [J]. *J Tradit Chin Ophthal* (中国中医眼科杂志), 2000, 10(4): 187-190.
- [25] Pu Y L, Liang X C. Effect of traditional Chinese medicine on diabetic nephropathy [J]. *J Chin Practical Med* (中华实用医学), 2003, 5(13): 41-43.
- [26] Zhao T F, Deng H C, Zhao J P, *et al.* Effect of sodium ferulate on nonenzymatic glycation of aortic collagen in diabetic rats [J]. *Chin J Endocrinol Metab* (中华内分泌代谢杂志), 2003, 19(2): 139-140.

天然产物的生物转化研究进展

冯冰, 马百平*

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

摘要:以植物细胞培养、微生物和游离酶为生物催化剂的生物转化技术, 广泛用于天然产物的合成和对先导化合物的结构改造, 其反应包括水解、羟化、糖基化、酯化等多种类型, 在生物转化体系的筛选、转化条件的优化、转化率的提高及酶的分离纯化方面取得了一些进展。这对于增加天然产物结构多样性、寻找药物先导化合物、促进珍稀物种资源可持续利用、提高生产效率、降低成本等多个环节均有广泛的应用价值。

关键词:天然产物; 生物转化; 微生物; 游离酶; 细胞培养

中图分类号:R282.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2005)06-0941-05

Advances in studies on biotransformation of natural products

FENG Bing, MA Bai-ping

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Key words: natural products; biotransformation; microorganism; free enzyme; cell culture

生物转化(biotransformation)是利用植物离体细胞或器官、动物细胞、微生物及其细胞器, 以及游离酶对外源性化合物(exogenous substrate)进行结构修饰的生化反应。近年来, 随着基因工程、细胞工程、酶工程技术的不断发展和完善, 使该项技术广泛用于天然化合物的结构修饰和合成、有机化合物的不对称合成、药物前体化合物的转化、光学活性化合物的拆分和药物代谢研究等诸多领域。

酶及酶体系能将许多天然化合物转化为具有较高生物活性的物质。近年来开展的采用植物细胞、微生物和游离酶对天然化合物如人参皂苷、三七皂苷、大豆皂苷、甘草皂苷、甾体化合物等进行结构修饰的研究已取得可喜的进展。

1. 水解作用

研究显示, 糖链的结构对皂苷生物活性起着非常重要的作用。如含有从黄山药中提取的8种甾体皂苷的中药制剂——地奥心血康胶囊对冠心病、心绞痛、心肌缺血等症有显著疗效, 其中皂苷结构上的差异只是糖链的不同; 它们的苷元与薯蓣皂苷

元类似, 而薯蓣皂苷元却不具有上述疗效, 反而有明显的细胞毒性作用。甾体皂苷是植物中一类重要的生物活性物质, 具有多种生理活性。目前对其生物活性的研究已从溶血、抗生育等方面转向更有应用前景的抗癌、抗真菌、治疗心血管疾病、调节免疫以及治疗糖尿病等方面。由于甾体皂苷结构的复杂性, 合成难度较大。通过生物转化的方法得到高活性、低毒性的甾体皂苷已成为该领域的发展趋势。

人参皂苷是人参中的主要活性成分。近年来, 人参皂苷以其独特的生理和药理活性, 特别是在抗癌、抗氧化及抗衰老方面的疗效使其成为最有开发潜力的化合物之一。由于含有不同糖链的人参皂苷生物活性和毒性不同, 因此, 希望通过酶的水解作用来对其进行结构改造, 以获得高活性的人参皂苷。金东史等^[1]利用人参皂苷- β -葡萄糖苷酶将人参中含量较高的皂苷——Rb、Rc 和 Rd 等原人参二醇类皂苷转化, 得到具有高抗癌活性的人参皂苷 Rh₂; 董阿玲等报道了利用49种微生物菌株对人参皂苷 Rg₁ 进行生物转化研究, 发现

收稿日期: 2004-09-20

* 通讯作者 马百平(1966—), 男, 山东德州市人, 博士学位, 现于军事医学科学院放射医学研究所从事中药有效成分研究及新药研究开发。 Tel: (010)66930265 E-mail: ma_bp@sohu.com