· 综述 ·

Caco-2 细胞模型在中药口服吸收及机制研究中的应用

卢智玲, 冯 怡, 徐德生*, 林 晓, 杨 扬

(上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 吸收过程是决定口服药物生物利用度的重要因素。Caco-2 细胞模型是目前国内外广泛应用的体外吸收模型, 已迅速发展为研究药物吸收的必备手段, 并已获美国 FDA 批准用作药物筛选模型。值得关注的是, 用 Caco-2 细胞模型来研究中药复杂成分的吸收有助于对中药有效成分的了解。以国内、外近期文献为依据, 对 Caco-2 细胞模型在中药口服吸收及机制研究方面的应用及其可能的广阔前景加以综述。

关键词: Caco-2 细胞模型; 口服吸收; 中药

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)04-0616-04

Application of Caco-2 cell model in peroral absorption of Chinese materia medica and its mechanism

LU Zhi-ling, FENG Yi, XU De-sheng, LIN Xiao, YANG Yang

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Key words: Caco-2 cell model; peroral absorption; Chinese materia medica

口服给药是最方便、最常用的临床给药途径, 口服药物制剂欲发挥治疗作用, 吸收是关键。目前用于药物吸收的实验方法包括体内和体外两部分。尽管体内实验能更好地反映给药后药物的吸收过程, 但很难从细胞或分子水平研究药物的吸收机制, 而且由于动物有个体差异, 建立生物样本中药物的分析方法难度大。另外, 整体动物吸收代谢的耗药量大, 周期较长, 不适合药物开发早期的快速筛选过程。而体外实验能提供较为直观的药物吸收过程的证据, 因此被广泛采用。目前, 体外实验的方法主要有: 在体肠灌注法、肠灌法、分离肠黏膜法、翻转肠法等^[1]。然而, 这些方法存在着动物组织与人组织的种属差异及复杂的手术操作等问题。从 20 世纪 80 年代起, 国外开始应用一种人结肠癌细胞 (the human colon carcinoma cell line, 简称 Caco-2 细胞) 体外培养模型进行药物的吸收研究。Caco-2 细胞模型具有以下优点: ①研究药物从小肠吸收以往主要考虑的是从肠腔一侧 (AP 侧, apical side) 摄入。实际上, 药物从肠道到达循环系统, 包括 AP 侧摄入和从肠壁一侧 (BL 侧, basolateral side) 外排两个过程。用 Caco-2 细胞模型可以分别研究药物从 AP 侧的摄入, 在细胞中的滞留代谢及 BL 侧的外排等过程, 因此对阐明药物在小肠中的吸收机制是十分有用的, 动物实验则无法做到这些。②条件容易控制, 数据重复性好。③与动物实验相比, 更省时和经济。因此其迅速发展为研究药物吸收的必备手段, 作为药物摄取、外排和跨细胞转运等吸收机制研究的有

效工具被广泛应用。美国 FDA 已批准用 Caco-2 细胞系体外模型用作药物筛选模型。值得关注的是, 用 Caco-2 细胞来研究中药复杂成分的吸收有助于对中药有效成分的了解。Caco-2 细胞模型在中药吸收方面的研究热点目前主要集中在对黄酮类化合物及生物碱吸收机制的研究, 对强心甘、香豆素、皂苷及蒽类化合物的研究也有报道^[2]。研究报道较多的有小檗碱^[3]、喜树碱^[4]、9-硝基喜树碱^[5]、紫杉醇^[6]、金雀异黄酮^[7]、槲皮素 4'-葡萄糖苷^[8]、人参皂苷 Rg₃^[9]、阿魏酸^[10]、儿茶酚^[11]等。同时, Caco-2 细胞模型对吸收过程中药物相互作用的预测完全可能用于中药复方的配伍研究, 从而揭示中药复方的配伍机制。本文通过查阅大量国内外文献, 并结合自身研究领域, 拟对 Caco-2 细胞模型作一介绍, 并就 Caco-2 细胞模型在中药口服吸收及机制研究方面的应用及其可能前景作一综述。

1 Caco-2 细胞模型与药物体内吸收的相关性

Caco-2 细胞来源于人体结肠癌细胞, 其结构和生理、生化作用类似人体小肠上皮细胞: 具有微绒毛结构, 各种体内的代谢酶、糖类、氨基酸、P450 同工酶及各种主动转运的载体, 因此, 药物在 Caco-2 细胞的渗透性与药物在人体小肠黏膜上层细胞吸收具有很好的相关性。Borchardt 等^[12]最早提出 Caco-2 细胞模型可用于研究药物分子经小肠上皮吸收的过程。Rubas 等^[13]比较了一系列具有低渗透率的药物在 Caco-2 细胞模型和人体小肠的吸收, 结果表明细胞培养模型能很好地

收稿日期: 2005-08-31

作者简介: 卢智玲 (1977-), 女, 江西抚州人, 在读博士生, 研究方向为中药新制剂。

Tel: (021) 50808649 E-mail: luzhiling0212@sina.com

* 通讯作者 徐德生 Tel: (021) 51322493

模拟肠道组织($r=0.998$)。Artursson 等^[14]用 Caco-2 细胞模型研究了 20 种药物的吸收,发现这些药物的表现渗透系数(P_{app})与人体口服吸收分数具有良好的相关性。吸收良好的药物的 $P_{app}>1\times 10^{-6}$ cm/s;吸收为 1%~100% 的药物 P_{app} 为 $1\times 10^{-7}\sim 1\times 10^{-6}$ cm/s;而吸收差的药物(即吸收<1%)的 $P_{app}\leq 1\times 10^{-7}$ cm/s。Yee^[15]报道了 35 种结构、理化性质相差很大的化合物,其体内吸收与 P_{app} 之间的线性关系:吸收百分率 $=1.95\times \ln(P_{app})+24.4$, $r=0.95$, $N=35$ 。

由于 Caco-2 细胞单分子层相对于小肠皱状上皮,其解剖结构的表面积相差很大,而从实验结果可以推测,对于快速吸收转运的药物,小肠微绒毛只是部分参与了体内吸收,这样 Caco-2 细胞单分子层与小肠的吸收表面积差别不是很大,所以它是很好的预测通过被动吸收途径吸收药物的体外模型。Lennernas 等^[16]评价了 3 种不同类别的药物在 Caco-2 细胞模型渗透性与人体空肠模型吸收之间的相关性,结果发现对于被动转运快速吸收的药物在两种模型中渗透率相差仅 2~4 倍;对于缓慢吸收或吸收较差的药物,在细胞模型上测得渗透速率要比人类空肠吸收速率慢 27~79 倍,这可能是与吸收表面积相差较大及细胞间水性转运孔道的紧密性有关,因此对于吸收较差的药物采用 Caco-2 细胞模型预测要限制在一个很窄的浓度范围内。有研究^[17]表明左旋多巴(L-dopa)、中性氨基酸等是经载体介导转运吸收的,其在 Caco-2 细胞模型中的吸收约为体内吸收的 1%。而其他非载体转运的小分子有机物在 Caco-2 细胞模型以及小肠吸收模型中很好的相关性。所以,对于载体介导的药物转运而言,只有当 Caco-2 细胞上的相关载体充分表达后,药物在 Caco-2 细胞模型中转运才能与体内转运状况相关,而且相关强度会因化合物不同而异。这也表明 Caco-2 细胞模型是被转运途径较好的体外模型,对其他转运途径只可作为参考模型。

2 Caco-2 细胞模型在药物吸收及机制研究中的应用

2.1 用于筛选吸收促进剂:许多水溶性大分子药物,如蛋白质和肽类,由于其亲水性及大分子结构,不能穿过肠黏膜,吸收效果不佳。提高大分子药物肠吸收的有效方式之一就是与吸收促进剂同时给药。目前,报道较多的吸收促进剂主要有癸酸钠、胆酸盐、一氧化氮供体等。而以 Caco-2 细胞为模型,有可能从天然药物中筛选到理想的吸收促进剂。Sim 等^[18]用该模型研究了硫酸软骨素的吸收促进剂,从韩国传统民间药辽东木 *Aralia elata* (Miq.) Seem. 根皮中分离的皂苷(SR-BAE)在 0.04% 和 0.08% 质量浓度下,呈剂量依赖方式降低跨膜电阻值(TEER),增加相对分子质量分别为 500、4 500、18 000 的硫酸软骨素的细胞旁路转运,并经 MTT 试验及台盼蓝不相容试验证明 0.04% 和 0.08% 的 SRBAE 的细胞毒性可以忽略不计。

2.2 研究处方剂型因素对吸收的影响:9-硝基喜树碱(9-NC)是一种新型的喜树碱水不溶性衍生物,动物实验显示对多种癌细胞具有强抑制活性。但由于 9-NC 的水难溶性,并且在体内生理环境下迅速水解为无药理活性的羧酸盐形式,其口服绝对生物利用度仅为 14%。沙先谊^[5]利用 Caco-2 细

胞模型,研究 9-NC 的小肠吸收机制,阐明影响药物口服吸收的因素,从而为制备 9-NC 的新型口服制剂 9-NC 自微乳给药系统提供合理依据,并考察影响制剂中药物 Caco-2 细胞摄取和转运的因素。结果表明,与同浓度的 9-NC 溶液相比,3 种 9-NC 自微乳化制剂在考察的稀释倍数内,均能显著增加 9-NC 的细胞摄取和转运。

2.3 评价前体药物的口服吸收:很多药物自身的口服生物利用度不高,但与某些化学基团结合成前体药后可显著改善其生物利用度。用常规体外模型去评价前体药的相对有效性是困难的,并且耗资巨大。Caco-2 细胞模型可成功地用于评价各种基团增加药物经小肠上皮转运的相对能力。Rouquayrol 等^[19]对 HIV 蛋白酶抑制剂—沙奎那维(saquinavir)、佳息患(indinavir)、及奈非那韦(nelfinavir)的多种前体药进行了研究,旨在提高这几类药的口服生物利用度。利用 Caco-2 细胞模型对其与氨基酸、D-葡萄糖及 PEG 结合的前体药进行筛选,结果筛选到经 L-valyl、L-leucyl 及 L-phenylalanyl-酯化的前体药,显著提高了这几类药的跨膜通过率及口服生物利用度。同样,中药有些成分,因其亲水性很强,往往吸收不佳,若能制备亲脂性适当增强的前体药,并以 Caco-2 细胞模型进行评价,则有可能使其口服吸收大大提高。

2.4 确定药物在肠腔吸收的最适 pH 值:肠腔 pH 影响药物吸收,采用 Caco-2 细胞模型,用不同 pH 的转运介质进行药物转运的研究,比较不同 pH 值下药物渗透系数的大小,可确定药物吸收的最佳 pH 值及有效吸收部位。同时测定不同 pH 值下药物溶解度,可以阐明溶解度与吸收的关系。Yamashita 等^[20]利用 Caco-2 细胞模型研究了多种药物在不同 pH 值下的表现渗透系数之后,把这些药物分为 3 种类型:①吸收不受 pH 值影响型;②在相同 pH 值条件下,通透率较高型;③随着 pH 值的梯度下降,通透率增高型。根据这些数据,可得到不同药物的最佳吸收 pH 值,对不同药物制剂的设计具有参考价值。Konishi 等^[16]研究了阿魏酸(ferulic acid)的跨上皮转运,采用的方法是直接测定它在 Caco-2 单细胞层上的转运速率,并指出这种转运是依赖于 pH 的。

2.5 用于吸收过程药物相互作用的预测:通常,发生在小肠上皮的生化过程,即代谢、受体介导的转运、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)对药物分子的泵出是一个饱和过程^[21],此过程可显著地影响药物的生物利用度。当联合用药时,增加了药物竞争酶、载体或 P-gp 泵的可能性,导致较单独给药,在动力学基础上预期的生物利用度偏高或偏低。这种与药物吸收有关的相互作用可以在 Caco-2 细胞模型中进行研究和评估。此外,与药物吸收有关的相互作用还可来源于代谢酶、载体、P-gp 泵被特定药物重复给药引起的诱导^[22]。以 Caco-2 细胞模型为工具,从肠吸收角度,在中医药配伍理论指导下有针对性地研究一些中药复方制剂中有效成分的吸收,并逐渐过渡到研究它们的相互作用,有助于对中药复方配伍规律科学性的理解,从而完成从基本单元回推到复杂体系的研究过程,有可能推进中药复方配伍传统理论与中药复方现代科学基础的有机结合。

2.6 用于阐明药物的吸收机制:通常,药物跨过肠上皮细胞有 4 种主要途径:跨细胞转移、胞旁转运、载体介导转运、胞饮。Caco-2 细胞模型在药物吸收机制研究中的应用包括:研究口服药物从 AP 到 BL 方向或从 BL 到 AP 方向的转运过程,明确药物吸收是被动扩散还是主动转运,为给药方案设计提供依据;对于主动转运药物,明确从 AP 到 BL 是限速过程还是从 BL 到 AP 是限速过程,了解药物是否会在细胞内蓄积;探讨配伍用药物的相互作用及对吸收环境(如 pH 和竞争转运载体及饱和和机制等)的影响,改变了吸收环境对主药吸收的影响等。

2.6.1 Caco-2 细胞模型用于被动转运的研究:90% 以上的药物主要通过被动扩散进入体内,这些药物的脂溶性好,油水分布系数大,易分布于上皮细胞脂质膜^[23]。吸收缓慢且较差的药物,如亲水性药物以及多肽等,主要经胞旁转运。而细胞旁间隙仅占肠管表面积的 0.1%~0.01%,而且紧密连接是药物胞旁转运的限速因素,因此,胞旁转运对药物吸收的贡献是有限的。

绿原酸^[24]跨 Caco-2 细胞的转运过程是非饱和的,将绿原酸加于 AP 面给药,则几乎所有的绿原酸都保留在 AP 面,而且跨细胞转运量与胞旁转运呈反比。以上结果表明,绿原酸主要由胞旁扩散的方式转运。

2.6.2 Caco-2 细胞模型用于载体介导主动转运的研究:除了被动转运,载体介导的主动转运在药物的吸收过程中也起重要作用。Caco-2 细胞有 3 种主动转运载体^[6,25]:二肽载体、P-糖蛋白、寡肽载体。这些载体主要转运营养物质(氨基酸、葡萄糖、胆酸等)及与营养物质结构类似的化合物。因此,Caco-2 细胞模型也可用于载体介导主动转运药物吸收机制的研究。 β -内酰胺类抗生素主要经二肽载体转运^[25],该类药物的口服生物利用度主要由转运载体对结构相似的内源性分子的转运活性决定。有报道,一种大豆来源的异黄酮——金雀异黄酮具抗癌活性,但其肠吸收的具体机制还不清楚。Oitate 等^[7]利用 Caco-2 细胞模型研究了金雀异黄酮的吸收机制,发现该化合物 AP-BL 方向转运的 P_{app} 值显著高于 BL-AP 方向的 P_{app} 值($P < 0.05$),且金雀异黄酮的跨细胞转运呈饱和过程和温度依赖性,并可被其他黄酮类化合物,如芦丁、槲皮素、儿茶素及表儿茶素抑制,这些结果提示金雀异黄酮的跨膜转运是由位于细胞膜顶侧的载体介导的主动转运。Gupta 等^[4]研究发现,喜树碱(CPT)在 Caco-2 细胞中的转运是呈浓度依赖性并可饱和的过程,同时也对温度呈依赖性。以上说明,喜树碱是由载体介导的主动转运。

很明显,对药物转运机制这些细节的研究,有助于在药物研发的早期阶段筛选有发展前途的候选药。同时,对吸收差的药物进行结构修饰,使之通过载体主动转运,达到优化化合物分子转运特性的目的。

2.6.3 Caco-2 细胞模型用于药物外排机制的研究:P-糖蛋白(P-gp)和多药耐药蛋白(multi-drug resistance protein, MRP)是 Caco-2 细胞中 2 种主要的转运蛋白。两者均为能量(ATP)依赖性膜蛋白,发挥外排泵作用,可将胞内化合物逆浓

度梯度运至胞外,这与体内小肠上皮的外排系统一致。这些外排系统主要引起的药物多药耐药性,是造成低生物利用度的原因之一。紫杉醇和小檗碱是两种被广泛使用的生物碱类药物,具有多种药理活性,但它们的口服生物利用度都相对较低,尤其是紫杉醇。有人应用 Caco-2 细胞模型对这两种药物的研究显示,紫杉醇^[8]的跨膜转运可被一种新型 P-gp 抑制剂 KP30031(维拉帕米的类似物)增强,在加入 KP30031 共同给药后,其生物利用度增加了 7.5 倍。小檗碱^[3]BL-AP 方向的 P_{app} 值是 AP-BL 方向 30 倍,且这一双向转运的差异在加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后消失。研究结果表明,紫杉醇和小檗碱低生物利用度的主要原因是 P-gp 的外排作用。同样,槲皮素 4'-葡萄糖苷^[6]在 Caco-2 细胞模型中的外排呈饱和过程,这一外排过程不能被 P-gp 抑制剂维拉帕米所抑制,但却能被 MRP 抑制剂 MK-571 竞争性抑制,这一结果说明槲皮素 4'-葡萄糖苷在 Caco-2 细胞模型中的外排是由 MRP 介导的,同时服用 MRP 抑制剂对提高该化合物的口服吸收程度可能有帮助。Zhang^[11]等用 Caco-2 细胞模型研究儿茶素分别在加与不加 MRP 抑制剂 MK-571 情况下 AP-BL 与 BL-AP 方向的转运,结果也证明存在由 MRP 介导的显著外排。

3 结语

Caco-2 细胞模型在阐明药物吸收机制,预测体内吸收、代谢和药物相互作用,设计有更好吸收和更高生物利用度的口服药物或制剂并评价它们的安全性等方面是很有力的工具。在中医药理论和方法学基础上,从中药方剂中抽取一些基本单元,即已经肯定药效作用的中药成分或部位进行肠吸收的过程、性质和机制的研究,包括提取工艺、处方及制剂技术、剂型等因素对这些成分的作用和影响,从肠吸收的角度阐明中药配伍的科学内涵和合理性,有预见性地针对吸收性质不良的中药成分或其制剂提出新的口服剂型方案,将对中药口服剂型的现代化发展和走向世界起到重要作用。由于大部分中药的具体吸收成分和机制还未明确,因此,Caco-2 细胞模型在中药口服吸收研究方向具有极为广泛的应用前景。

References:

- [1] Stenberg P, Bergstrom C A, Luthman K, et al. Theoretical predictions of drug absorption in drug discovery and development [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2002, 41(11): 877-899.
- [2] Takara K, Tsujimoto M, Ohnishi N, et al. Effects of continuous exposure to digoxin on MDR1 function and expression in Caco-2 cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(5): 675-681.
- [3] Maeng H J, Yoo H J, Kim I W, et al. P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(12): 2614-2621.
- [4] Gupta E, Vyas V, Ahmed F, et al. Pharmacokinetics of orally administered camptothecins [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 922: 195-204.
- [5] Sha X Y. Studies on the intestinal absorptive mechanism and self-microemulsifying drug delivery system of 9-nitrocamptothecin [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Fudan University* (复旦大学博士学位论文) [D]. Shanghai: Fudan University, 2005.
- [6] Woo J S, Lee C H, Shin C K, et al. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by coadministration of the P-glycoprotein inhibitor KP30031 [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(1): 24-30.
- [7] Oitate M, Nakaki R, Koyabu N, et al. Transcellular transport of genistein, a soybean-derived isoflavone, across human colon carcinoma cell line (Caco-2) [J]. *Biopharm*

- Drug Dispos*, 2001, 22(1): 23-29.
- [8] Walgren R A, Karnaky K J, Lindenmayer G E, et al. Efflux of dietary flavonoid quercetin 4'- β -glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein 2 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294(3): 830-836.
- [9] Xie H T, Wang G J, Zhao X C, et al. Study on uptake and metabolism of ginsenoside Rg3 [J]. *Chin J Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2004, 9(3): 257-260.
- [10] Konishi Y, Shimizu M. Trans epithelial transport of ferulic acid by monocarboxylic acid transporter in Caco-2 cell monolayers [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003, 67(4): 856-862.
- [11] Zhang L, Zheng Y, Chow M S, et al. Investigation of intestinal absorption and disposition of green tea catechins by Caco 2 monolayer model [J]. *Int J Pharm*, 2004, 287(1-2): 1-12.
- [12] Hidalgo I J, Raub T J, Borchardt R T. Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability [J]. *Gastroenterology*, 1989, 96(3): 736.
- [13] Rubas W, Mlomwell M E, Shahrokh Z, et al. Flux measurements across Caco-2 monolayers may predict transport in human large intestinal tissue [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85: 165.
- [14] Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 175(3): 880-885.
- [15] Yee S. *In vitro* permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict *in vivo* (small intestinal) absorption in man-lact or myth [J]. *Pharm Res*, 1997, 14(6): 763.
- [16] Lennernas H, Palm K, Fagerholm U, et al. Comparison between active and passive drug transport in human intestinal epithelial (Caco-2) cells *in vitro* and human jejunum *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 1996, 127(1): 103-107.
- [17] Lennernas H, Nilsson D. The effect of L-leucine on the absorption of levodopa studied by regional jejunal perfusion in man [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 35: 243-250.
- [18] Sim J S, Zhao H L, Li D W, et al. Effects of saponins from the root bark of *Aralia elata* on the transport of chondroitin sulfate in Caco-2 cell monolayers and rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(6): 1043-1048.
- [19] Rouquayrol M, Gaucher B, Roche D, et al. Trans epithelial transport of prodrugs of the HIV protease inhibitors saquinavir, indinavir, and nelfinavir across Caco-2 cell monolayers [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(11): 1704-1712.
- [20] Yamashita S, Furubayashi T, Kataoka M, et al. Optimized conditions for prediction of intestinal drug permeability using Caco-2 cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 10(3): 195-204.
- [21] Jezyk N, Li C, Stewart B H, et al. Transport of pregabalin in rat intestine and Caco 2 monolayers [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(4): 519.
- [22] Gan L S L, Thakker D R. Applications of the Caco-2 model in the design and development of orally active drugs: elucidation of biochemical and physical barriers posed by the intestinal epithelium [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 23(1-3): 77-98.
- [23] Artursson P, Palm K, Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46: 27-43.
- [24] Konishi Y, Kobayashi S. Trans epithelial transport of chlorogenic acid, caffeic acid, and their colonic metabolites in intestinal Caco-2 cell monolayers [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(9): 2518-2526.
- [25] Menon R M, Barr W H. Transporters involved in apical and basolateral uptake of cefibuten into Caco 2 cells [J]. *Bio pharm Drug Dispos*, 2002, 23(8): 317-326.

槲寄生毒素研究进展

刘石磊, 杜秀宝, 范崇旭

(防化研究院第四研究所, 北京 102205)

摘要: 槲寄生毒素是药用植物槲寄生中非常重要的抗肿瘤成分之一, 是一类相对分子质量在 5 000 左右的含有 46 个氨基酸残基的碱性毒性多肽, 富含半胱氨酸。这类多肽对多种肿瘤细胞系具有细胞毒活性, 并具有免疫调节功效, 还有显著的降压、抗心律失常等作用。着重对槲寄生毒素的结构、功能、构效关系等方面的研究结果与进展进行综述。

关键词: 槲寄生; 槲寄生毒素; 多肽

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)04-0619-04

Advances in research of viscotoxins in *Viscum colortum*

LIU Shi-lei, DU Xiu-bao, FAN Chong-xu

(Research Institute of Chemical Defense of PLA, Beijing 102205, China)

Key words: *Viscum colortum* (Kom.) Nakai; viscotoxin; polypeptides

药用植物槲寄生 *Viscum colortum* (Komar) Nakai 是桑寄生科槲寄生属 (*Viscum* L.) 半寄生性常绿灌木或小灌木, 寄生于桑科、茶科、山毛茛科、芸香科、蔷薇科和豆科等植物上,

在世界范围分布有 100 余种。中国植物志记载槲寄生 2 组 12 种, 2005 年版《中国药典》收载槲寄生 *V. coloratum* 一种。我国使用槲寄生有记载的历史始于秦汉时期, 古代称桑上寄生,

收稿日期: 2005-10-28

作者简介: 刘石磊 (1972) 女, 北京人, 天然产物化学专业博士研究生, 主要进行药用植物槲寄生中多肽的提取纯化、结构鉴定与活性研究工作。 Tel: (010)66758256 E-mail: liushilei402@263.net