

成途径的二氢松柏醇成为主要的木质素单体, 占有所有木质素单体总数的 30% (而正常个体中二氢松柏醇在木质素单体中的比例仅为 3%)。这说明松柏醛到松柏醇的转化被抑制, 正常木质素单体的合成被阻断。但遗憾的是, 文献中没有关于该突变体的阿魏酸量的信息。如果在以提高当归中阿魏酸的量为主要目的的研究中通过物理或化学手段诱变筛选到类似的突变体, 将对研究工作起到事半功倍的效果。

4 结语

作为一种指示性化合物, 阿魏酸的量是当归品质高低的一个重要指标。目前对阿魏酸的研究主要集中在药理活性^[8,21]、在植物生理代谢中的作用及对细胞壁结构的影响^[13]等几个方面。对于阿魏酸在植物体内的合成及合成的调节过程关注不是太多, 以上与阿魏酸合成相关的各种酶的信息几乎均来自对木质素的研究成果。然而, 对于以阿魏酸为有效成分之一的当归等中药材, 提高阿魏酸的量则有助于提高中药材的整体药用价值。这是单纯的人为添加阿魏酸所不能比拟的。利用传统的育种方法提高当归品质有一定的局限性, 而随着现代分子生物学技术的发展, 通过寻找关键基因突变体或利用反义核酸抑制技术^[22]提高阿魏酸的量已经成为可能。阿魏酸在植物体内生物合成代谢途径的揭示为应用上述分子生物学技术提供了必要的理论基础。利用基因改造技术提高药用植物有效成分产量的思路正成为药用植物品种改良, 实现中药产业可持续性发展的一条有效途径^[22]。

参考文献:

- [1] 张岳玲, 韦长梅, 王锦堂. 阿魏酸的合成及其分子改造研究进展 [J]. 淮阴师范学院学报: 自然科学版, 2003, 2: 50-53.
- [2] Lu G H, Chan K, Leung K, et al. Assay of free ferulic acid and total ferulic acid for quality assessment of *Angelica sinensis* [J]. *Chromatogr A*, 2005, 1068: 209-219.
- [3] Ruan H L, Zhou X F, Zhang Y H, et al. Ferulic acid esters from *Euphorbia hylonoma* [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78: 72-73.
- [4] Srinivasan M, Sudheer A R, Pillai K R, et al. Influence of ferulic acid on radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes [J]. *Toxicology*, 2006, 228: 249-258.
- [5] Ferguson L R, Lim I F, Pearson A E, et al. Bacterial antimutagenesis by hydroxycinnamic acids from plant cell walls [J]. *Mutat Res*, 2003, 542: 49-58.
- [6] Murakami A, Nakamura Y, Koshimizu K, et al. FA15, a hydrophobic derivative of ferulic acid, suppresses inflammatory responses and skin tumor promotion; comparison with ferulic acid [J]. *Cancer Lett*, 2002, 180: 121-129.
- [7] Ono K, Hirohata M, Yamada M. Ferulic acid destabilizes preformed b-amyloid fibrils in vitro. [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336: 444-449.
- [8] 胡益勇, 徐晓玉. 阿魏酸的化学和药理研究进展 [J]. 中成药, 2006, 28(2): 253-255.
- [9] 林迎辉, 陈文为. 阿魏酸钠的药理作用及分子改造前景 [J]. 药学报, 1994, 29(9): 717-720.
- [10] Wu D F, Yu H, Luo S D. Inhibitory effects of sodium ferulate on proliferation of rabbit aortic smooth muscle cells induced by oxidized LDL [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2001, 10: 208-211.
- [11] Yogeeta S K, Raghavendran H R B, Gnanaprasagam A, et al. Ferulic acid with ascorbic acid synergistically attenuates the mitochondrial dysfunction during β -adrenergic catecholamine induced cardiotoxicity in rats [J]. *Chemico-Biol Int*, 2006, 163: 160-169.
- [12] Yogeeta S K, Gnanaprasagam A, Senthikumar S, et al. Synergistic salubrious effect of ferulic acid and ascorbic acid on membrane-bound phosphatases and lysosomal hydrolases during experimental myocardial infarction in rats [J]. *Life Sci*, 2006, 80: 258-263.
- [13] 耿 飒, 徐存控, 李玉昌. 木质素的生物合成及其调控研究进展 [J]. 西北植物学报, 2003, 23(1): 171-181.
- [14] Barrière Y, Ralph J, Méchin V, et al. Genetic and molecular basis of grass cell wall biosynthesis and degradability. I. Lessons from brown-midrib mutants [J]. *Comptes Rendus Biol*, 2004, 327: 847-860.
- [15] Marita J M, Ralph J, Hatfield R D, et al. Structural and compositional modifications in lignin of transgenic alfalfa down-regulated in caffeoyl 3-O-methyltransferase and caffeoyl coenzyme A 3-O-methyltransferase [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62: 53-65.
- [16] 蔺占兵, 马庆虎, 徐 洋. 木质素的生物合成及其分子调控 [J]. 自然科学进展, 2003, 13(5): 455-461.
- [17] 陈永忠, 谭晓风, Clapham David. 木质素生物合成及其基因调控研究综述 [J]. 江西农业大学学报, 2003, 25(4): 613-617.
- [18] 李 伟, 熊 谨, 陈晓阳. 木质素代谢的生理意义及其遗传控制研究进展 [J]. 西北植物学报, 2003, 23(4): 675-681.
- [19] Wei J H, Song Y R. Recent advances in study of lignin biosynthesis and manipulation [J]. *Acta Botanica Sin*, 2001, 43(8): 771-779.
- [20] Ralph J, Mackay J J, Hatfield R D, et al. Abnormal lignin in loblolly pine mutant. [J]. *Science*, 1997, 277(11): 235-239.
- [21] 黄华永, 张鲁勉, 郑锦鸿. 5-溴阿魏酸的合成及其清除自由基研究 [J]. 汕头大学医学院学报, 2005, 18: 129-131.
- [22] 江 湖, 苏 虎. 基因调控技术提高药用植物细胞有效成分产量的研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(11): 附 7-附 8.

天然线性二苯基庚烷类化合物的研究进展

罗京超, 冯毅凡*, 吉 星

(广东药学院 中心实验室, 广东 广州 510006)

摘要:天然线性二苯基庚烷类化合物广泛存在于姜科植物中, 在其他科属也有发现, 此类化合物结构典型, 生理药理活性多样且显著, 在抗炎、镇痛、抗血栓、治疗神经损伤、抗肝毒性、化学预防肿瘤等方面有良好的应用前景, 近年来成为人们关注的热点。对近几年来已发现的天然线性二苯基庚烷类化合物在植物中的分布及其结构特征、药理活性研究进展作一简要的综述。

收稿日期: 2008-06-16

基金项目: 广东省教育产学研结合项目(2006D90504006)

作者简介: 罗京超(1983), 男, 河南禹州人, 在读硕士, 研究方向: 中药新药研发及质量控制。

Tel: 13265040612 E-mail: breeze20032931@126.com

* 通讯作者 冯毅凡 Tel: (020)39352523 E-mail: yifeng@139.com

关键词: 线性二苯基庚烷类化合物; 姜科; 结构特征

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2008)12-1912-06

Advances in studies on naturally occurring linear diarylheptanoids

LUO Jing-chao, FENG Yi-fan, JI Xing

(Central laboratory of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Key words: linear diarylheptanoids; Zingiberaceae; structural characteristics

二苯基庚烷类化合物是一类具有 1,7-二苯基庚烷母核的天然化合物的总称,按其结构可分为线性(linear diarylheptanoid, LD)和环状二苯基庚烷类化合物。至 1995 年共发现并确立结构的天然 LD 共 67 个^[1],2002 年为止从山姜属植物中发现 LD 38 个^[2]。目前已发现此类化合物具有多种生物学和药理学活性,包括抗氧化、抗肝毒性、抗炎、抗增殖、止吐、抗肿瘤等。此类化合物主要存在于姜科植物中,如山姜属的高良姜(A1)、益智(A2)、云南草寇(A3)、草豆蔻(A4)、节鞭山姜(A5)、柱穗山姜(A6),生姜属的生姜(Z1)、*Zingiber*

ottensii (Z2),姜黄属的姜黄(C1)、泰国姜黄(C2)、丛毛姜(C3)、艳山姜属瓷玫瑰(E),豆蔻属香豆蔻(G1)、疣果豆蔻(G2)。另外也从其他科中发现了一些 LD,比如胡桃科胡桃楸,桦木科毛赤杨、红桤木、日本桤木,槭树科日光槭,苦苣苔科袋鼠花,箭根薯科老虎须, *Aframomum letestuianum*, *Viscum cruciatum*。

1 化学结构

线性二苯基庚烷类化合物的结构母核和苯基取代类型见图 1。近 5 年从姜科植物中发现的 LD 见表 1。

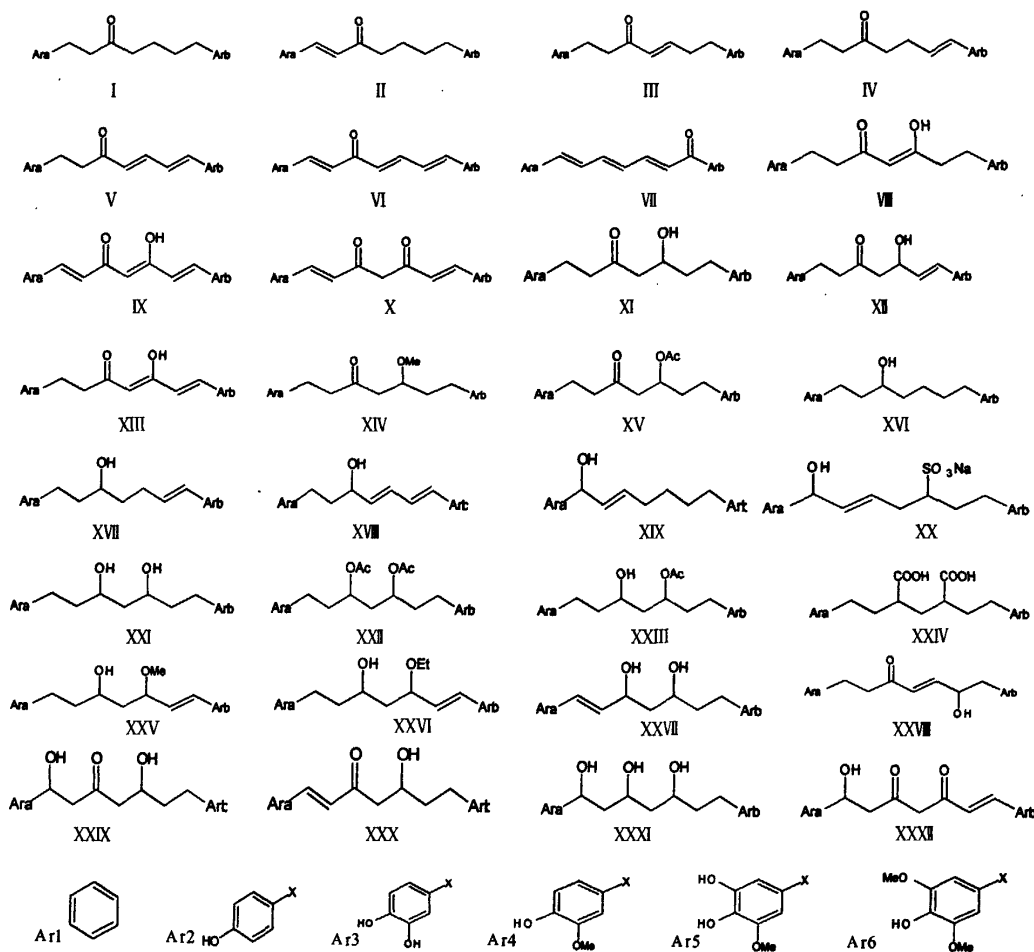


图 1 线性二苯基庚烷类化合物的结构母核和苯基取代类型
Fig. 1 Stem nucleus and phenylic substitution type of linear diarylheptanoids

表 1 姜科植物中性线性二苯基庚烷类化合物

Table 1 Linear diaryheptanoids in plants of Zingiberaceae

序号	化学结构(名称)	母核类型	芳基类型 Ara/Arb	植物来源	文献
1	1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-苯基-3-庚酮	I	Ar4/Ar6	A2	3
2	1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-苯基-1-烯-3-庚酮	I	Ar4/Ar6	A3	3
3	(4E)-7-(3,4-二羟基苯基)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4-烯-3-庚酮	II	Ar4/Ar3	A1	4
4	(4E)-1,7-二苯基-4-烯-3-庚酮	II	Ar1/Ar1	A1	5
5	1,7-二(3,4-二羟基苯基)-4-烯-3-庚酮	II	Ar3/Ar3	G2	6
6	1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮	II	Ar3/Ar2	G2	6
7	1,7-二(4-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮	II	Ar2/Ar2	G2	6
8	7-(4-羟基苯基)-1-苯基-4-烯-3-庚酮	II	Ar1/Ar2	A1	7
9	7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-苯基-4-烯-3-庚酮	II	Ar1/Ar4	A1	7
10	1,7-二苯基-4-烯-3-庚酮	II	Ar1/Ar1	A1	7
11	7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-苯基-4-烯-3-庚酮	II	Ar1/Ar4	A1	8
12	(4E,6E)-1,7-二苯基-4,6-二烯-3-庚酮	V	Ar1/Ar1	A4	9
13	(4E,6E)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-(4-羟基苯基)-4,6-二烯-3-庚酮	V	Ar2/Ar4	A4	10
14	(4E,6E)-1,7-二苯基-4,6-二烯-3-庚酮	V	Ar1/Ar1	A4	11
15	(4E,6E)-1,7-二(4-羟基苯基)-4,6-二烯-3-庚酮	V	Ar2/Ar2	A3	12
16	(4E,6E)-1,7-二(3,4-羟基苯基)-4,6-二烯-3-庚酮	V	Ar3/Ar3	G1	13
17	1,7-二(4-羟基苯基)-1,4,6-三烯-3-庚酮	VI	Ar2/Ar2	E	14
18	(2E,4E,6E)-1,7-二(4-羟基苯基)-2,4,6-三烯-1-庚酮	VI	Ar2/Ar2	E	14
19	(1E,4Z,6E)-5-羟基-1,7-二(4-羟基苯基)-1,4,6-三烯-3-庚酮	IX	Ar2/Ar4	C2	15
20	(4Z,6E)-5-羟基-1,7-二(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4,6-二烯-3-庚酮	XII	Ar2/Ar2	C2	15
21	(4Z)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-(4-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮	VII	Ar4/Ar4	C2	15
22	(4Z,6E)-5-羟基-1,7-二(4-羟基苯基)-4,6-二烯-3-庚酮	XII	Ar2/Ar2	A3	12
23	(1E,6E)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)-1,6-二烯-3,5-庚二酮	X	Ar2/Ar4	E	14
24	(4E)-5-羟基-1,7-二(4-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮	VII	Ar2/Ar2	C2	8,15
25	5-羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)-3-庚酮	XI	Ar4/Ar4	Z1	6
26	5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-苯基-3-庚酮	XI	Ar1/Ar4	A1	7
27	5-羟基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮	XI	Ar5/Ar4	A1	17
28	5-羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-3-庚酮	XI	Ar4/Ar5	Z1	17
29	(5R)-1,7-二苯基-5-羟基-3-庚酮	XI	Ar1/Ar1	A1	17
30	(5R)-1-(3,4-二羟基苯基)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮	XI	Ar3/Ar4	A1	4
31	(5S)-7-(3,4-二羟基苯基)-5-羟基-1-苯基-3-庚酮	XI	Ar1/Ar3	A1	4
32	(5R)-7-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-5-羟基-1-苯基-3-庚酮	XI	Ar1/Ar5	A1	4
33	(4E,6E)-1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-7-苯基-5-羟基-4,6-二烯-3-庚酮	XIII	Ar4/Ar6	A1	18
34	5-甲氧基-1,7-二苯基-3-庚酮	XIV	Ar1/Ar1	A1	5
35	5-甲氧基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-苯基-3-庚酮	XIV	Ar1/Ar4	A1	7
36	(5S)-5-甲氧基-7-(4-羟基苯基)-1-苯基-3-庚酮	XIV	Ar1/Ar2	A1	19
37	(5S)-5-乙酰氧基-1,7-二(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮	XV	Ar4/Ar4	Z1	20
38	(1E)-5-羟基-7-(4-羟基苯基)-1-苯基-1-庚烯	XVI	Ar2/Ar1	C3	21
39	(1E)-5-羟基-7-(3,4-二羟基苯基)-1-苯基-1-庚烯	XVI	Ar3/Ar1	C3	21
40	(1S,2E,5R)-5-羟基-1-(2,6-二羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1-(4-羟基苯基)-7-苯基-2-庚烯	XVI	Ar1/Ar1	A6	22
41	(1S,2E,5S)-5-羟基-1-(2,6-二羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1-(4-羟基苯基)-7-苯基-2-庚烯	XVI	Ar1/Ar1	A6	22
42	(1S,2E,5R)-5-羟基-1-(2,6,4'-三羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1,7-二(4-羟基苯基)-2-庚烯	XVI	Ar2/Ar2	A6	22
43	(1R,2E,5S)-5-羟基-1-(2,6,4'-三羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1,7-二(4-羟基苯基)-2-庚烯	XVI	Ar2/Ar2	A6	22
44	(1S,2E,5S)-5-羟基-1-(2,6,4'-三羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1-(4-羟基苯基)-7-苯基-2-庚烯	XVI	Ar1/Ar2	A6	22
45	(1R,2E,5S)-5-羟基-1-(2,6,4'-三羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1-(4-羟基苯基)-7-苯基-2-庚烯	XVI	Ar1/Ar2	A6	22
46	(1E,3S,5S)-5-羟基-3-(2,6-二羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1-(4-羟基苯基)-7-苯基-1-庚烯	XVI	Ar1/Ar1	A6	22
47	(1E,3S,5S)-5-羟基-3-(2,6,13-三羟基-4-甲氧基-查耳酮)-1,7-二(4-羟基苯基)-1-庚烯	XVI	Ar2/Ar2	A6	22
48	(1R,2E,5S)-5-羟基-1-(7-羟基-5-甲氧基-4'-羟基-二氢黄酮)-1,7-二(4-羟基苯基)-2-庚烯	XVI	Ar2/Ar2	A3	12
49	(1S,2E,5S)-5-羟基-1-(7-羟基-5-甲氧基-4'-羟基-二氢黄酮)-1,7-二(4-羟基苯基)-2-庚烯	XVI	Ar2/Ar2	A3	12
50	(1E,5S)-5-羟基-3-(7-羟基-5-甲氧基-4'-羟基-二氢黄酮)-1,7-二(4-羟基苯基)-1-庚烯	XVI	Ar2/Ar2	A3	12
51	(3S,5E)-7-羟基-1,7-二(4-羟基苯基)-5-庚烯-3-磺酸钠	XX	Ar2/Ar2	Z1	16
52	(3R,5E)-7-羟基-1,7-二(4-羟基苯基)-5-庚烯-3-磺酸钠	XX	Ar2/Ar2	Z1	16
53	(3R,5S)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)-3,5-庚二酮	XXI	Ar4/Ar3	Z2	23
54	(3R,5S)-1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3,5-庚二酮	XXI	Ar6/Ar4	Z1	17
55	(3R,5R)-1,7-二苯基-3,5-庚二酮	XXI	Ar1/Ar1	A1	8
56	1,7-二(4-羟基苯基)-3,5-庚二酮	XXI	Ar2/Ar2	A3	12
57	3,5-二乙酰氧基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXII	Ar5/Ar4	Z1	24

续表 1

序号	化学结构(名称)	母核类型	芳基类型 Ara/Arb	植物来源	文献
58	(3S,5S)-反-3,5-二羟基-1,7-二苯基-1-庚烯	XXII	Ar1/Ar1	A5	25
59	5-羟基-1-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮	XI	Ar6/Ar4	Z1	26
60	1,7-二(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-3,5-庚二醇	XXI	Ar6/Ar6	Z1	26
61	1,7-二(3-甲氧基-4-羟基苯基)-3,5-庚二醇	XXI	Ar4/Ar4	Z1	26
62	3,5-二乙酰氧基-1,7-二(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)庚烷	XXI	Ar5/Ar5	Z1	26
63	3,5-二乙酰氧基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)庚烷	XXI	Ar5/Ar3	Z1	26
64	3,5-二乙酰氧基-1,7-二(3,4-二羟基苯基)庚烷	XXI	Ar3/Ar3	Z1	26
65	3,5-二乙酰氧基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)庚烷	XXI	Ar5/Ar6	Z1	26
66	3,5-二乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	XXI	Ar3/Ar2	Z1	26
67	3,5-二乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXI	Ar3/Ar4	Z1	26
68	3,5-二乙酰氧基-1-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXI	Ar6/Ar4	Z1	26
69	3,5-二乙酰氧基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	XXI	Ar4/Ar2	Z1	26
70	3,5-二乙酰氧基-1,7-二(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXI	Ar4/Ar4	Z1	26
71	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)庚烷	XXII	Ar5/Ar3	Z1	26
72	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)庚烷	XXII	Ar3/Ar5	Z1	26
73	3-羟基-5-乙酰氧基-1,7-二(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)庚烷	XXII	Ar5/Ar5	Z1	26
74	3-羟基-5-乙酰氧基-1,7-二(3,4-二羟基苯基)庚烷	XXII	Ar3/Ar3	Z1	26
75	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXII	Ar3/Ar4	Z1	26
76	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)庚烷	XXII	Ar4/Ar3	Z1	26
77	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	XXII	Ar3/Ar2	Z1	26
78	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(4-羟基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)庚烷	XXII	Ar2/Ar3	Z1	26
79	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXII	Ar5/Ar4	Z1	26
80	3-羟基-5-乙酰氧基-1-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXII	Ar6/Ar4	Z1	26
81	3-羟基-5-乙酰氧基-1,7-二(4-羟基-3-甲氧基苯基)庚烷	XXII	Ar4/Ar4	Z1	26
82	(3S,5S)-1,7-二(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3,5-庚二酸	XXIV	Ar4/Ar4	Z1	20
83	1,7-二(3,4-二羟基苯基)-3,5-庚二酸	XXIV	Ar3/Ar3	Z1	27
84	(4E)-6-羟基-1,7-二苯基-4-烯-3-庚酮	XXIII	Ar1/Ar1	A1	5,19
85	(4E,6R)-6-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-苯基-4-烯-3-庚酮	XXIII	Ar1/Ar4	A1	19

2 药理活性

2.1 抗氧化活性:二苯基庚烷类化合物在结构上具有酚羟基、羟基或烯炔等还原性基团,因此具有抗氧化活性。Kikuzaki 等^[13]从豆蔻属香豆蔻中首次分离出一种 LD(44,6E)-1,7-二(3,4-二羟基苯基)-4,6-二烯-3-庚酮,药理实验表明其具有比 α -生育酚和维生素 C 更强的抗氧化活性。Mohamad 等^[14]从艳山姜属玫瑰中分离鉴定出一种 LD 1,7-二(4-羟基苯基)-2,4,6-三庚酮和两种已知的 LD 去甲氧基姜黄素和 1,7-二(4-羟基苯基)-1,4,6-三烯-3-庚酮,实验表明这 3 种化合物具有比 α -生育酚更强的抗脂质过氧化反应活性。Tao 等^[16]从高良姜中分离出 5 种 LD,通过清除体外超氧化物阴离子和抑制肝细胞微粒体中脂质过氧化物形成的体外模型实验表明,其中 5-羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)-3-庚酮具有抗氧化活性,并且对 KB 细胞和肝细胞没有细胞毒性。

卜宪章等^[28]将高良姜中的主要二苯基庚烷类活性成分 1,7-二苯基-5-醇-3-庚酮(I)、1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-羟基)苯基-5-醇-3-庚酮(II)进行化学还原和乙酰化修饰,得到了系列的二苯基庚烷类衍生物,并研究了其药理活性,发现 I、II 对酪氨酸酶具有较好的抑制作用,还原产物的抑制活性比 I、II 有所下降,而乙酰化产物的抑制活性除 1,7-2 苯基-3,5-二乙酰氧基庚烷外普遍有所提高,推测二苯基庚烷类化合物的抗氧化活性可能与其对酪氨酸酶等氧化还原酶的抑制作用有关。

2.2 抗肿瘤活性:An 等^[4]从高良姜中分离出 4 个 LD,其中 7-(3,4-二羟基苯基)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4-烯-3-庚酮对 HepG2、MCF-7 和 SF-268(ATCC)人癌细胞系具有细胞毒活性。Moon 等^[16]从草豆蔻果实的甲醇提取液中分离出一个 LD(44,6E)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-(4-羟基苯基)-4,6-二烯-3-庚酮,实验表明其具有抗非小细胞肺癌 A549 和人 SK-Me1-2 黑色素瘤细胞的细胞毒活性,IC₅₀分别为 4.9 和 11.4 $\mu\text{g/mL}$ 。法尼基转移酶抑制剂作为一类新型、低毒、安全的抗肿瘤药物已受到广泛的重视。Kang 等^[29]从姜黄的甲醇提取液中分离出 3 个具有法尼基转移酶抑制活性的 LD 姜黄素、去甲氧基姜黄素、二去甲氧基姜黄素,IC₅₀在 29~50 $\mu\text{g/mL}$ 。

NO 参与了肿瘤发生、发展和转移过程。Matsuda 等^[8]发现高良姜根茎 80% 水-丙酮提取液能够抑制脂多糖诱导的小鼠腹膜巨噬细胞中 NO 的生成,从此提取液中分离出 2 个 LD,通过对和来自莪术中的二苯基庚烷类化合物的研究表明,苯环上 3 位的甲氧基和 4 位的羟基对该活性并不重要,并且 4 位羟基的甲基化会降低活性,1~7 位的双键和烯酮结构对于该活性十分重要。Kadota 等^[12]从云南草蔻中分离出一系列带有查耳酮和二氢黄酮的 LD,通过考察它们对 LPS 活化的巨噬细胞中 NO 生成的抑制作用,表明二氢黄酮或者查耳酮在二苯基庚烷类化合物上的连接位置不影响其抑制活性,二苯基庚烷类和黄酮类片断的存在似乎对于抑制活性很重要,带有查耳酮的二苯基庚烷类化合物比带有二氢黄酮的二苯基庚烷类化合物具有更强的抑制活性,酚性基团

对抑制活性也很重要。同时也考察了其对人 HT-1080 纤维肉瘤和鼠类结肠 26-L5 癌细胞抗增殖活性,表明连有查耳酮和二氢黄酮的二苯基庚烷类化合物的抗增殖活性基本一致,但是查耳酮或是二氢黄酮片段对其抗增殖活性非常重要;环状比相应的线性二苯基庚烷类化合物有更强的抗增殖活性;在带有查耳酮的二苯基庚烷类化合物中 7S 比 7R 构型具有更强的抗增殖活性;酚羟基似乎对于抗增殖活性有实质性的作用。

对 LD 进行结构修饰,可以改善其药理活性。Krishnankutty 等^[30]合成了 4 种新的类姜黄色素类似物及其氧矾螯合物、钴螯合物、镍螯合物、铜螯合物。这些二苯基庚烷类化合物及其铜螯合物的体内抗肿瘤表明螯合物形式可以显著增强此类化合物的细胞毒活性和抗肿瘤活性,并且发现铜螯合物比其他类型的螯合物有更强的活性。

2.3 抗炎、镇痛活性:Chun 等^[8]从益智中分离出益智酮 A 和益智酮 B,实验表明两种化合物在体外对前列腺素和白细胞三烯的合成具有强烈的抑制作用。发现两种化合物对诱导型环氧酶(COX-2)和诱导型 NO 合酶(iNOS)以及被施以肿瘤启动剂 12-O-十四烷酰佛波酯-13(TPA)的小鼠皮肤中肿瘤坏死因子(TNF)- α mRNA 的表达具有抑制作用,是通过抑制 NF- κ B 活性起作用的,NF- κ B 在调节促炎症反应酶类和细胞活素类的表达中起着关键性的作用。Yamazaki 等^[31]研究发现 LD 的抗炎作用的部分原因是其可抑制上皮细胞上可诱导的黏附分子的表达以及白细胞和内皮细胞的黏附。

2.4 抗菌活性:Huang 等^[9]研究了草豆蔻中(反,反)-1,7-苯基-4,6-二烯-3-庚酮的抗菌活性,发现其对幽门螺旋杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌有良好的抑菌活性。岳建民等^[32]发现二苯基庚烷类化合物及其药物组合物具有良好的抗幽门螺旋杆菌作用,并对幽门螺旋杆菌引起的胃黏膜损伤具有修复作用。

2.5 止吐活性:Yang 等^[11]考察了 19 个二苯基庚烷类化合物及其结构类似物的抗吐活性,并研究了其构效关系,结果表明 A、B 两种特征结构是与止吐活性密切相关,即在 1 位苯基,3 位酮或羟基的情况下,4,5 位双链或 5 位连接羟基。

2.6 血小板活化因子(PAF)受体拮抗活性:Fan 等^[5]从高良姜的乙醚提取液中分离出 3 个具有 PAF 受体拮抗活性的 LD:6-羟基-1,7-二苯基-4-烯-3-庚酮、1,7-二苯基-4-烯-3-庚酮、1,7-二苯基-5-甲氧基-3-庚酮,IC₅₀ 分别为 1.3、5.0、1.6 μ g/mL。

2.7 其他活性:线性二苯基庚烷类化合物还有雄性激素受体拮抗活性^[33]、杀虫剂活性^[6]、对 β 淀粉样蛋白导致的神经细胞损伤保护作用^[34]等,其作用机制有待进一步研究。

3 展望

LD 具有广泛的药理活性且广泛存在于许多植物中,具有重要的研究开发价值。因此有必要建立可靠的药理实验模型,对该化合物的药理活性进行初步筛选,以筛选出的化合物为先导物,进行结构修饰,合成疗效显著、不良反应小、生

物利用度高的化合物。并需进一步研究此类化合物各药理活性的构效关系和药理作用机制。

参考文献:

- [1] 黄初升, 白素平, 李 瀛, 等. 天然线性二芳基庚烷类化合物 [J]. 天然产物研究与开发, 1997, 9(2): 101-103.
- [2] 安 宁, 杨世林, 徐丽珍, 等. 山姜属植物中双苯庚烷类化合物研究概况 [J]. 国外医药·植物药分册, 2006, 21(5): 186.
- [3] Chun K S, Kang J Y, Kim O H, et al. Effects of yakuchinone A and yakuchinone B on the phorbol ester-induced expression of COX-2 and iNOS and activation of NF- κ B in mouse skin [J]. *Toxicol Oncol*, 2002, 21(2): 131-139.
- [4] An N, Zou Z M, Tian Z, et al. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* and their anticancer activity [J]. *Fitoterapia*, 2008, 79: 27-31.
- [5] Fan G J, Kang Y H, Han Y N, et al. Platelet-activating factor (PAF) receptor binding antagonists from *Alpinia officinarum* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(24): 6720-6722.
- [6] Giang P M, Son P T, Matsunami K, et al. New diarylheptanoids from *Amomum muricarpum* ELMER [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(1): 139-140.
- [7] Liu Z, Sang S, Hartman T G, et al. Determination of diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* (Lesser Galangal) by HPLC with photodiode array and electrochemical detection [J]. *Phytochem Anal*, 2005, 16(4): 252-256.
- [8] Matsuda H, Ando S, Kato T, et al. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 138-142.
- [9] Huang W Z, Dai X J, Liu Y Q, et al. Studies on antibacterial activities of flavonoids and diarylheptanoids from *Alpinia katsumada* [J]. , 2006, 15(1): 37-40.
- [10] Moon S S, Cho S C, Lee J Y. Tsaokoarylone, a cytotoxic diarylheptanoid from *Amomum tsaoko* fruits [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2005, 26(3): 447-450.
- [11] Yang Y, Kinoshita K, Koyama K, et al. Structure-antiemetic-activity of some diarylheptanoids and their analogues [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(2): 146-152.
- [12] Kadota S, Tezuka Y, Prasain J K, et al. Novel Diarylheptanoids of *Alpinia blepharocalyx* [J]. *Curr Topics Med Chem*, 2003, 3: 203-225.
- [13] Hiroe K, Yayoi K, Nobuji N. 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical-scavenging active compounds from greater cardamom (*Amomum subulatum* Roxb.) [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2001, 47(2): 167-171.
- [14] Mohamad H, Lajis N H, Abas F, et al. Antioxidative constituents of *etlingera elatior* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 285-288.
- [15] Matsuda H, Tewtrakul S, Morikawa T, et al. Anti-allergic principles from *Thai zedoary*: structural requirements of curcuminoids for inhibition of degranulation and effect on the release of TNF- α and IL-4 in RBL-2H3 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(22): 5891-5898.
- [16] Tao Q F, Xu Y, Lam R Y Y, et al. Diarylheptanoids and a monoterpene from the rhizomes of *Zingiber officinale*: antioxidant and cytoprotective properties [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 12-17.
- [17] Ma J, Jin X, Yang L, et al. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Zingiber officinale* [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(8): 1137-1143.
- [18] An N, Xu L Z, Zou Z M, et al. Diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(7): 637-641.
- [19] Sun Y, Matsubara H, Kitanaka S, et al. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91: 118-123.
- [20] Ma J P, Jin X L, Yang L, et al. Two new diarylheptanoids from the rhizomes of *Zingiber officinale* [J]. *Chin Chem Lett*, 2004, 15(11): 1306-1308.
- [21] Sodsai A, Piyachaturawat P, Sophasan S, et al. Suppression by *Curcuma comosa* Roxb. of pro-inflammatory cytokine secretion in phorbol-12-myristate-13-acetate stimulated human

- mononuclear cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(4): 524-531.
- [22] Giang P M, Son P T, Matsunami, *et al*. New diarylheptanoids from *Alpinia pinnanensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(10): 1637-1640.
- [23] Akiyama K, Kikuzaki H, Aoki T. *et al*. Terpenoids and a diarylheptanoid from *Zingiber ottensii* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(11): 1637-1640.
- [24] Zhou C X, Zhang X Y, Dong X W. *et al*. Three new diarylheptanoids and their antioxidant property [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18: 1243-1246.
- [25] Phan M G, Le H T, Phan T S. *et al*. Chemical constituents of the fruits of *Alpinia conchigera* Griff. (Zingiberaceae) [J]. *Tap Chi Hoa Hoc*, 2007, 45(4): 509-512.
- [26] Jiang H, Timmermann B N, Gang D R. Characterization and identification of diarylheptanoids in ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(4): 509-518.
- [27] Sajjad K M, Khanam S, Deepak M. *et al*. Antioxidant activity of a new diarylheptanoid from *Zingiberofficinale* [J]. *Pharmacognosy Magazine*, 2006, 2(8): 254-257.
- [28] 卜宪章, 张敏, 马林等. 天然二苄基庚烷类化合物的化学修饰及生物活性研究 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2000, 39(2): 41-44.
- [29] kang H M, Son K H, Yang D C. *et al*. Inhibitory activity of diarylheptanoids on farnesyl protein transferase [J]. *Nat Prod Res*, 2004, 18(4): 295-299.
- [30] Krishnankutty K, John V D. Synthesis, characterization, and antitumor studies of metal chelates of some synthetic curcuminoids [J]. *Synth React Inorg Metal Org Chem*, 2003, 33: 343-358.
- [31] Yamazaki R, Hatano H, Aiyama R. *et al*. Diarylheptanoids suppress expression of leukocyte adhesion molecules on human vascular endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 404(3): 375-385.
- [32] 岳建民. 二苄基庚烷类化合物的组合物及它的用途 [P]. CN:1686091, 2005-10-26.
- [33] Ohtsu H, Itokawa H, Xiao Z Y. *et al*. Antitumor agents 222. Synthesis and anti-androgen activity of new diarylheptanoids [J]. *Bioorg med Chem*, 2003, 11(23): 5083-5090.
- [34] Kim D S H L. *Pharmaceutical Compositions Useful in Prevention and Treatment of beta-amyloid Protein-induced Disease* [P]. US: 7282523B2, 2007-10-16.

中药预防与治疗核辐射损伤的研究进展

史国兵, 安 晔, 赵庆春

(沈阳军区总医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110016)

摘 要: 综述当今面临的核辐射主要来源、辐射的致伤机制与临床症状, 以及近年来中药在抗辐射作用方面的研究进展, 以期中药应用于辐射伤害的防治及保护在放射性环境下工作的人员等方面的应用提供理论依据, 也可为抗辐射药物的研制开发提供参考。

关键词: 中药; 天然药物; 辐射损伤; 抗辐射

中图分类号: R286.96

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)12-附1-04

随着核技术在工农业和医学生命科学等方面应用的日益广泛, 以及世界核军备竞赛的加剧, 核能源在给人类带来益处的同时, 核辐射也对人类造成了极大的伤害。当今面临的核辐射损伤主要来源为战争核辐射(包括核武器、贫铀武器所致的辐射)与非战争核辐射(包括核泄漏、民用放射源、医疗照射、职业照射、宇航人员受到的空间辐射等)。无论是从提供战时防护的角度还是和平时对在放射性环境条件下的工作人员提供预防保护, 或是应对突发性核事故的急救措施, 开发高效、低毒、使用方便的抗辐射药物都是十分必要的。中医药独特的理论体系为人们提供了一条有别于其他药物治疗放射损伤的新治疗途径。本文对近年来关于中药在预防与治疗核辐射伤害方面的研究进展作一综述。

1 核辐射致伤机制

导致损伤的辐射主要指高能辐射, 或称电离辐射, 分为 X 射线、 α 射线、 β 射线、 γ 射线与中子。各种射线可直接杀伤细胞造成急性辐射损伤, 也可通过自由基造成长期辐射损伤。电离辐射在瞬时内以其很小的能量引发一系列物理和化

学反应, 对机体产生一系列生物效应, 造成辐射损伤。辐射损伤最早是发生电离、激发及生成自由基, 随着发生一系列生物化学反应, 包括 DNA 的损伤、代谢过程的改变、细胞死亡、组织损伤, 直到机体死亡。其远期效应则包括若干年至数十年后的致癌及遗传后代的基因畸变等^[1]。

辐射损伤的生物效应^[1]主要是通过辐射对细胞 DNA 分子损伤表现的。辐射致使 DNA 碱基损伤、DNA 分子单链或双链断裂、DNA 分子间交联、DNA 氢键变化、糖基被破坏。DNA 和 DNP 受到辐射损伤, 导致细胞信息传递障碍而丧失正常功能, 直至死亡。此外辐射还可以导致细胞周期的变化和 DNA 合成抑制; 小剂量辐射可引起细胞膜通透性改变, 大剂量辐射可使膜结构发生崩溃或瓦解, 导致染色体断裂或畸变。

2 辐射损伤的临床症状

辐射的损伤程度与接受射线的剂量密切相关。机体的不同组织对放射性的敏感性不同, 生殖腺、晶状体、甲状腺、骨髓等属于敏感性较高的器官, 容易引起畸变等病变。长期接

收稿日期: 2008-07-22

作者简介: 史国兵(1966—), 男, 山东省文登人, 硕士, 主任药师, 硕士生导师, 主要研究方向为抗辐射中药的研究及药事管理研究。

Tel: (024)23056262 E-mail: sysgb@163.com