

西南国防医药, 2008, 18(3): 357
 [12] 王丽茹, 张晨瑶, 刘立君, 等. 康莱特治疗晚期肾癌的疗效观察 [J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9(3): 325.
 [13] 万震, 耿建华. 放疗配合康莱特注射液治疗鼻咽癌 60 例 [J]. 中医药管理杂志, 2006, 14(8): 631.
 [14] 高良, 谷洁, 李镒, 等. 康莱特注射液诱发急性心肌梗塞 2 例 [J]. 中国现代医药杂志, 2004, 6(5): 61.
 [15] 郭秋霞, 姚美英, 吴瑞芹. 康莱特注射液引起剥脱性皮炎 1 例 [J]. 护理研究, 2006, 20(1): 1811.
 [16] 张勇. 康莱特致全身性皮疹 1 例 [J]. 药学实践杂志, 2004, 22(3): 170.

[17] 唐杰, 张天丽, 赵江玉. 康莱特注射液渗漏致皮肤肿胀 1 例 [J]. 河北医药, 2003, 25(12): 947.
 [18] 郭建美, 张锦慧. 化淤逐脉散外敷防止康莱特所致血管硬化 100 例 [J]. 实用中医药杂志, 2002, 18(5): 471.
 [19] Susan F. Clinical immunology and traditional herbal medicines [J]. Clin Diagnost Lab Immunol, 2003, 10(3): 332-338.
 [20] Patwardhan B, Warude D, Bhatt N, et al. Ayurveda and traditional Chinese medicine: a comparative overview [J]. Adv Access Publ, 2005, 2(4): 46524731.

穿心莲内酯的研究进展

杨 静*

(天津渤海职业技术学院 生物工程系, 天津 300402)

摘 要: 穿心莲内酯为二萜内酯类化合物, 结构复杂, 人工合成困难, 国内均从植物中提取。提取分离方法有醇提法、水提法、微波和超声波辅助提取法。其具有抗菌、抗病毒、保肝利胆、抗肿瘤、治疗心脑血管疾病等多种药理作用。利用 Michael 加成、羟基上的反应、分子内环化、分子内酯环化等反应进行结构修饰取得了新的研究进展。随着对其药理作用及其机制以及结构修饰的深入研究, 将极大地促进穿心莲内酯类新药的研究和开发。

关键词: 二萜内酯类; 穿心莲内酯; 结构修饰

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)07-1168-03

穿心莲内酯 (andrographolide) 为爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f) Nees 中提取得到的二萜内酯类化合物, 是穿心莲的主要有效成分之一, 具有清热解毒、凉血消肿等功能。现代药理研究表明, 穿心莲内酯具有抗炎抗菌、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、治疗心脑血管疾病、保肝利胆等作用。对此, 现将穿心莲内酯的国内外研究新进展进行综述。

1 理化性质

穿心莲内酯 ($C_{20}H_{30}O_5$) 为萜内酯类化合物, 结构式见图 1。化学名为 (3E, 4S, 5R, 6R, 8aS, 8aR) 2-decahydro-6-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2,5,8-trimethyl-2-methylen-2-naphthalenyl ethylidene dihydro-2-hydroxy-2-(3H)-furanone, 方棱形或片状结晶 (乙醇或甲醇), 无臭, 味极苦, 易溶于丙酮、甲醇、乙醇, 在水中几乎不溶。熔点 $230\sim 231\text{ }^{\circ}\text{C}$, 比旋度 $[\alpha]_D^{25} 126.6^{\circ}$ (冰醋酸)。

2 提取分离

穿心莲内酯结构复杂, 人工合成困难, 因此国内均从植物中提取得到。提取穿心莲内酯的方法很多, 常用方法有水提法、醇提法。近年来不少新技术和工艺应用于穿心莲内酯的提取过程中。

2.1 醇提法: 张玲等^[1] 将药材粉碎为粗粉后装入渗漉桶中, 用 85% 乙醇浸渍 48 h 后, 以 $1\sim 3\text{ mL/min}$ 的速度渗漉, 结果收率高, 且克服了穿心莲内酯不耐热、不溶于水的缺点。渗漉

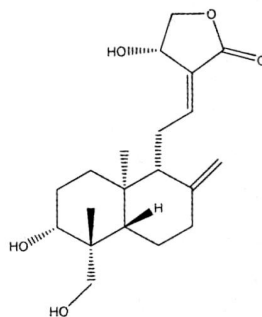


图 1 穿心莲内酯结构式

Fig. 1 Chemical structure of andrographolide

法简便、实用、经济、科学, 溶剂乙醇价格低廉, 适用于大生产。

2.2 水提法: 吴俊伟等^[2] 将药材加水浸泡, 加 1 mol/L 稀硫酸调节 pH 值至 4 后, 加入 5% 亚硫酸氢钠浸泡 24 h, 结果收率高, 而且节约大量乙醇和能源, 不需昂贵的乙醇回收设备, 降低了生产成本, 也减少了回收乙醇带来的危险。郭彬等^[3] 采用碱水法提取穿心莲内酯, 效果也很好, 并认为该方法成本最低。

2.3 微波和超声波辅助提取法: 马芝玉等^[4] 将药材制成粗粉, 加乙醇, 微波或超声提取。并采用正交实验法优化了微波及超声波辅助法提取穿心莲内酯的工艺条件。结果微波或超声波的介入显著缩短了浸提时间, 明显加快了溶出效率, 提高了穿心莲内酯的浸出率, 同时也保证了其稳定性, 超声波提取

* 收稿日期: 2008-12-06

作者简介: 杨 静 (1980), 女, 天津人, 助教, 研究方向为药物分析及生物医药。 E-mail: jingjing527@sina.com

具有高效、节能、降低工艺成本,且安全性大的特点。

3 药理作用

3.1 抗菌作用: 穿心莲内酯对枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、甲型和乙型链球菌、白酵母等具有较强的抑菌活性,其对细菌性痢疾的疗效较氯霉素与痢特灵为优^[5]。穿心莲提取物凝固酶阴性葡萄球菌具有较强的抑菌作用^[6]。

3.2 抗病毒作用: 穿心莲内酯对香港病毒(HKV)、埃博拉病毒(EBOV)和呼吸道合胞病毒(RSV)具有拮抗作用。临床研究表明,0.5%精制穿心莲内酯的病毒净滴眼液对单纯疱疹病毒 $\hat{N}$ 型、腺病毒7型有较好的灭活作用^[7]。体外实验显示,脱水穿心莲琥珀酸单酯对 HIV21 和 HIV22 均有明显的抑制作用。在治疗 HIV 感染的临床 $\hat{N}$ 期实验中发现,脱水穿心莲琥珀酸单酯可抑制 HIV21 所致的细胞周期失调,上调 HIV21 感染者的淋巴细胞 CD_4^+ 水平,抗 HIV 效果类似第一代抗 HIV 药物齐多夫定^[8]。

3.3 保肝利胆: Kapil 等^[9]发现,给小鼠 ip 穿心莲内酯,可对抗四氯化碳、叔丁基过氧化氢引起的肝毒性,显著抑制丙二醛形成,减少还原型谷胱甘肽耗竭以及丙氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶渗漏,其作用效果与水飞蓟素相似。穿心莲内酯能增加实验大鼠、豚鼠的胆汁流量、胆盐、胆酸和去氧胆酸量,能逆转由于扑热息痛引起的胆汁、胆酸等分泌物的减少,改善肝功能^[10]。

3.4 抗肿瘤作用: 徐立春等^[11]应用莲必治注射液(穿心莲内酯与亚硫酸氢钠加成反应而制成的中药注射剂)对 100 例恶性肿瘤患者进行临床治疗,并进行免疫功能检测及生存质量的观察,结果表明莲必治注射液可以提高患者的免疫功能,其自然杀伤细胞活性、T 淋巴细胞转移率明显上升,可溶性白细胞介素受体明显下降,能显著改善患者临床症状,提高生活质

量,明显减轻瘤负荷。体外研究中,穿心莲内酯对乳腺癌 MCF27 细胞、食管癌 E9706 细胞、结肠癌 HCT28 和 HCT2116 细胞、前列腺癌 PC23 等肿瘤细胞,均有抗肿瘤活性^[12]。

3.5 抗心脑血管疾病作用: 穿心莲内酯具有抗心肌缺血和抗缺血再灌注损伤、保护血管内皮细胞、调脂、降血压、抗动脉粥样硬化和预防血管形成术后再次狭窄以及改善血液流变性等作用^[13]。

4 结构修饰

穿心莲内酯具有多种药理作用,作为抗菌、抗病毒药物已经用于临床。但其水溶性较差,影响其制剂的发展;而且和大多数中药活性成分一样,其药效广但活性较差,有必要对其进行结构改造,增强其活性,以提高其治疗的专属性。从 20 世纪 70 年代至今,药物及有机化学工作者在穿心莲内酯的修饰与改造方面做了大量的工作,主要集中在 A、B 不饱和和内酯双键的 Michael 加成、3 个羟基的选择性酯化、氧化和取代反应,双键的氧化还原以及分子内环化、内酯环替换等反应。

4.1 Michael 加成反应: 徐浩等^[14]利用 Michael 加成反应合成了 16 个穿心莲内酯硝基甲基衍生物(图 2N),初步的活性评价结果表明这些新化合物表现出了不同程度的抗肿瘤活性。

徐浩等^[15]以穿心莲内酯为原料在醇钠强碱性条件下,和硝基甲烷发生 Michael 加成反应,同时脱去一分子水生成 12 硝基甲基-14 脱氧穿心莲内酯。12 硝基甲基-14 脱氧穿心莲内酯在醋酐的保护下在铁粉醋酸中还原生成 N2 乙酰基-12 氨基甲基-14 脱氧穿心莲内酯,然后再与酸在 DCC、DMAP 作用下生成目标化合物(图 220)。初步的抗肿瘤活性研究表明:10 个目标化合物均具有不同程度的抗肿瘤活性;其中有一个化合物对人肝癌细胞 SMMC27721 的抑制率超过穿心莲内酯。

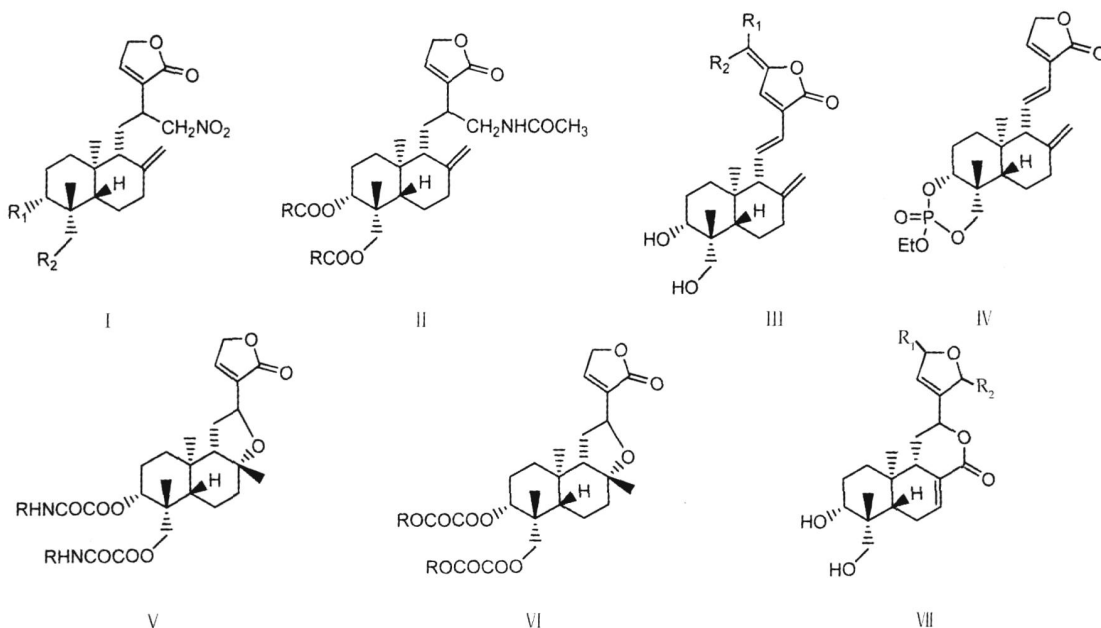


图2 穿心莲内酯的结构修饰

Fig. 2 Structure modification of andrographolide

4.2 羟基上的反应: Dai 等^[16]在开展糖苷酶抑制剂的研究中,首次发现穿心莲内酯衍生物具有 α 葡萄糖苷酶抑制活性,并进一步合成了系列穿心莲内酯衍生物(图 22 0)。

磷脂具有广泛的生物活性,如抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等。目前抗艾滋病药物的研究极其活跃,而有机磷抗艾滋病药物更引起人们的关注。因此, Xu 等^[17]以穿心莲内酯为原料,利用三氯氧磷为磷酸化试剂一锅多步法合成了一系列新的环磷酸酯衍生物(图 22 0),发现该系列化合物具有一定的抗肿瘤及免疫调节活性。

4.3 分子内环化反应:王新杨等^[18]合成了 21 个新的异穿心莲内酯衍生物(0 和 0),初步体外药理活性表明部分异穿心莲内酯衍生物具有抗肿瘤活性,其中 3, 192 双(二正丁胺基羰基酰氧基)异穿心莲内酯的抗肿瘤活性和穿心莲内酯相当,表现出和穿心莲内酯几乎相等的抗 HL260 作用,但是化学稳定性要比穿心莲内酯高得多。

4.4 分子内酯环化反应:Thunuguntla 等^[19]报道了以穿心莲内酯为原料,通过一系列反应,合成了 limonidilactone 的类似物(图 22 X),一定程度上丰富了穿心莲内酯衍生物的基本骨架。但没有报道其生物活性。

5 结语

近年来对穿心莲内酯化学修饰与药理研究报道较多。过去对其药理研究侧重在抗菌消炎、抗病毒方面,随着研究的深入,对其抗肿瘤以及心脑血管方面的研究也取得了较大的进展。这些都说明穿心莲内酯有非常广阔的开发前景。但是,目前仅靠植物性来源资源有限,故应考虑穿心莲内酯的全合成。穿心莲内酯制剂种类单一,生物利用度低,和大部分中药有效成分一样,具有多种药理作用,但活性都不太明显。因此开发新剂型并用化学方法制备穿心莲内酯衍生物是解决生物利用度低、增强临床疗效的重要途径。今后,随着对其药理作用、机制以及结构修饰的深入研究,将极大地促进穿心莲内酯类新药的研究和开发。

参考文献:

- [1] 张玲,尚立霞,单卫华,等1 穿心莲的提取工艺研究[J] 时珍国医国药, 2003, 14(8): 452460
- [2] 吴俊伟,古淑英,曾忠良1 酸水法提取穿心莲总内酯[J] 四川畜牧兽医学院学报, 1999, 13(3): 210
- [3] 郭彬,姜勇,蒋群,等1 穿心莲浸膏的提取工艺研究[J] 安徽医药, 2002, 6(3): 28
- [4] 马芝玉,林翠梧,廖森,等1 微波和超声波辅助提取穿心莲内酯[J] 精细化工, 2007, 24(8): 7582760
- [5] Singha P K, Roy S, Dey S1 Antimicrobial activity of Andrographis paniculata [J] Fitoterapia, 2003, 74(7): 6922694
- [6] 宋振民,梁永广,赵秀杰1 穿心莲提取物对凝血酶阴性葡萄糖菌的体外抗菌活性研究[J] 中国处方药, 2006, (8): 63 65
- [7] 廖世煌,张国辉,朱俊章,等1 病毒净滴眼液对单纯疱疹性角膜炎疗效研究[J] 中国中医眼科杂志, 1992, 2(1): 56
- [8] Calabrese C, Berman S H, Babish J G, et al1 A phase I trial of andrographolide in HIV positive patients and normal volunteers [J] Phytother Res, 2000, 14(5): 332338
- [9] Kapil A, Koul I B, Banefsee S K, et al1 Antihepatotoxic effects of major diterpenoid constituents of Andrographis paniculata [J] Biochem Pharmacol, 1993, 46(1): 182 185
- [10] Handa S S, Sharma A1 Synthesis and crystal structure of dihydroandrographolide dipolycyclophosphate [J] Indian J Med Res, 1990, 92: 2842292
- [11] 徐立春,陈志琳,孙振华,等1 莲必治注射液治疗恶性肿瘤的临床观察[J] 江苏临床医学杂志, 2000, 4(4): 272 279
- [12] Jada S R1 Semisynthesis cytotoxic activities of andrographolide analogues [J] J Enzyme Inhib Med Chem, 2006(2): 1322144
- [13] 刘国利,刘永琼1 穿心莲内酯的研究进展[J] 医药导报, 2006, 25(1): 48250
- [14] 徐浩,黄文龙,张惠斌,等1 穿心莲内酯硝甲基衍生物的合成[J] 中国药物化学杂志, 2005, 15(4): 212216
- [15] 徐浩,王新扬,黄文龙,等1 乙酰基212氨基亚甲基214脱氧穿心莲内酯衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J] 中国药科大学学报, 2005, 36(6): 492499
- [16] Dai G F, Xu H W, Wang J F, et al1 Studies on the novel α glucosidase inhibitory activity and structure-activity relationships for andrographolide analogues [J] Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16: 27122713
- [17] Xu H W, Zhang J Y, Liu H M, et al1 Synthesis of andrographolide cyclophosphate derivatives and their antitumor activities [J] Synth Commun, 2006, 36: 4072414
- [18] 王新扬,徐浩,吴晓明,等1 异穿心莲内酯衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J] 中国药科大学学报, 2005, 36(6): 502 510
- [19] Thunuguntla S S R, Nyavanand V K, Nanduri S1 A facile route for the synthesis of limonidilactone analogues from andrographolide [J] Tetrahedron Lett, 2004, 45, 93529360

中国人参产业发展潜力与价值类比探讨

曹广成*

(中国地质大学地球科学与资源学院, 北京 100083)

摘要: 人参是中国吉林长白山区传统的特有资源型优势产业,是长白山的名片,对吉林省东部山区农业经济发展起到了重要的支撑作用。与韩国相比,虽然我国人参产量是韩国的 4 倍,但其经济效益却只是韩国的 33%。应用类比法进行测算:2007 年中国人参业应有实际价值是 800 多亿元,人参产业在中国潜在价值 6 000 多亿元,中国人参产业的理想价值达 6×10^4 多亿元,发展潜力巨大。

关键词: 人参; 价值; 类比法

中图分类号: R282.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)02-1170-03

* 收稿日期: 2009-03-06

基金项目: 吉林省应用技术与开发项目(吉科字[2007]137号)

作者简介: 曹广成(1966),男,博士研究生,主要从事生态经济学研究。