

人参化学成分及其抗癌抗心律失常 构效关系的研究

陈英杰 王红燕 徐绥绪 张绍林 张宝凤

(沈阳药科大学植化教研室, 药理教研室, 生理教研室, 沈阳 110015)

[关键词] 人参皂甙, 抗癌活性, 抗心律失常活性

人参 (*Panax ginseng* C. A. Meyer) 为五加科植物, 其根是具有数千年历史的名贵中药材。近 30 年来, 人参的研究受到国内外学者的普遍重视, 在人参的化学、药理、生药、临床、制剂、栽培、加工等方面进行了全面、系统的研究, 取得了卓著的成就。仅人参的化学成分就已分离出人参皂甙、人参多糖、人参寡肽、多肽、挥发性成分、氨基酸、生物碱、黄酮类、有机酸、聚乙炔类及其它成分等百余种。但上述研究多集中在对人参根的研究, 综合利用研究较少, 一些活性较强的微量成分尚未得到, 系统的构效关系研究更未见报道。针对存在的问题, 我们在国家自然科学基金资助下, 通过国际合作, 在人参研究方面取得以下成果。

(1) 新化合物的发现

对人参的根、根茎、叶、花蕾、果实的化学成分进行了全面系统的提取、分离和结构鉴定, 共分离、分析、鉴定了 80 多种成分, 首次分离并鉴定了其中 10 种新化合物, 它们是人参皂甙-Rh₃, 20(R)-人参皂甙-Rh₂, 人参皂甙-La, 人参皂甙-Rg₄, 25-羟基-人参皂甙-Rg₂, 人参皂甙-Rd₂, 人参皂甙-F₅, 2-甲基-4-吡喃-3-O-β-D-葡萄糖甙, 1-月桂醇基-3-O-β-D-葡萄糖吡喃糖基-花生烯酸甘油酯, 特别是人参皂甙-La 系一个七元环醚结构骨架。这些为在化学本质上认识人参及植物化学分类学提供了新的依据, 同时为积累足够的单体成分进行构效关系的研究打下坚实基础。

(2) 人参皂甙的抗肿瘤活性及其构效关系研究

现代药理实验和临床证明, 人参总皂甙具有抗癌作用。但哪种皂甙的抗癌活性最强, 皂甙元的种类及糖的多少对抗癌活性的影响, 却未见报道。我们分离制备了 21 种人参单体皂甙, 对 K₅₆₂, HeLa, Sp_{2/0}, 7721, 803 及 HL-60 等六种瘤细胞做了体外实验。结果表明: 多数人参皂甙对上述肿瘤细胞有杀伤作用, 但不同皂甙对不同种类的瘤株杀伤率不同。人参二醇, 20(R)-人参皂甙-Rh₂ 及 20(S)-人参皂甙-Rh₂ 对多种瘤株有很强杀伤作用。而人参皂甙-RA₁ 对人早幼粒细胞白血病细胞 (HL-60) 有很强的杀伤作用, 在浓度为 10 μg/ml, 24 h 内可杀伤 88% HL-60 细胞。通过比较 21 种人参皂甙抗人早幼粒细胞 HL-60 活性强度, 找到了如下构

国家自然科学基金资助项目。

本文作者还有刘崇铭, 张永鹤, 金祝秋, 裴玉萍, 邱峰, 窦得强, 姚新生。

本文于 1995 年 3 月 31 日收到。

效关系规律:

(a) 抗肿瘤活性受母核结构的影响, 其强→弱规律是: 齐墩果酸型>原人参二醇型>原人参三醇型。

(b) 抗肿瘤活性受糖数量的影响, 其强→弱规律是: 甙元>单糖甙>二糖甙>三糖甙>四糖甙。

(c) 抗肿瘤活性受 C₂₀ 构型的影响, 其强→弱规律是: 20(R)-人参皂甙>20(S)-人参皂甙。

以上规律系首次报道的成果。此外, 我们还发现人参皂甙对肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) 有增效作用。肿瘤坏死因子是在生物体内由激活的巨噬细胞和激活的淋巴细胞 (LT) 产生的活性蛋白质, 它可使动物的肿瘤发生明显坏死。1985 年, 美国 FDA 已批准将 TNF 用于临床治疗。在祖国医药宝库中人参用于大补元气, 扶正祛邪。将古典记载与现代方法结合起来考虑, 人参可能具有增强 TNF (扶正) 及抗肿瘤活性 (祛邪)。为了研究, 我们以小鼠纤维母细胞株 (L₉₂₉) 为靶细胞, 测定靶细胞死亡 50% 所对应的 TNF 最大稀释度, 以测定 TNF 的破坏肿瘤细胞的效价。结果表明, 单用 TNF 的效价为 6197.4 μg/ml, 当加入 8 μg 人参皂甙 RA₁ 时, TNF 的效价增至 45659.2 μg/ml。即体外实验人参皂甙 RA₁ 可使 TNF 的抗肿瘤作用增效 80 倍。特别是用 S₁₈₀ 实验型荷瘤小鼠做整体实验时, 人参皂甙 RA₁ 也能使 TNF 增效高达 10 倍。这一发现有两方面意义: 一方面在理论上有助于从一个侧面解释人参的扶正祛邪作用; 另一方面人参皂甙 RA₁ 很可能成为 TNF 的增效剂, 为新药开发研究奠定基础。

(3) 人参皂甙抗缺血性心律失常活性及其构效关系的研究

中医理论认为人参能通血脉, 人参膏能治疗脉大无伦, 有起死回生功效。现代药理实验表明, 人参及其提取物对多种方法诱导的实验性心律失常有防治作用。有关人参单体皂甙对心律失常的作用则报道很少。我们以脑垂体后叶素诱发麻醉大鼠急性缺血性心律失常为模型, 研究了 8 种人参单体皂甙急性缺血性心律失常的影响, 并初步探讨了构效关系规律。

(a) 人参单体皂甙对脑垂体后叶素诱发麻醉大鼠急性心肌缺血的影响

人参皂甙-Ro, -Re 组对脑垂体后叶素诱发麻醉大鼠急性心肌缺血有明显的保护作用, 其中人参皂甙-Re 组与利多卡因阳性对照组对心肌缺血有非常明显的保护作用, 而人参皂甙-Rh₂, -Rh₁ 组尽管在急性缺血期略能改变缺血症状, 但在其前期及后期均出现心肌缺血。

(b) 人参单体皂甙对脑垂体后叶素诱发麻醉大鼠缺血性心律失常的影响

人参皂甙-Rh₂, -Rh₁, -Rg₂, -Rg₃, -Rd, -Rc 组均不同程度地出现缺血性心律失常, 而人参皂甙-Ro, -Re 组对室性早搏及心律失常均有明显的保护作用, 其中人参皂甙-Re 组与利多卡因阳性对照组对室性早搏及心律失常有非常明显的保护作用。此外, 人参单体皂甙对室性纤颤 (VF) 也有一定的保护作用。

(c) 人参单体皂甙对大鼠缺血性心律失常保护作用的构效关系初探

当甙元不同, 连接糖的数目相同时, 其活性强度顺序为: 原人参三醇型>齐墩果酸型>原人参二醇型。例如: 对于三糖甙 Re>Ro>Rd; 对于二糖甙 Rg₂>Rg₃; 对于单糖甙 Rh₁>Rh₂。

当甙元相同, 连接糖的数目不同时, 其活性强度顺序为: 人参三糖甙>人参二糖甙>人参单糖甙。例如: 原人参三醇型 Re>Rg₂>Rh₁; 原人参二醇型 Rd>Rg₃>Rh₂。

上述实验结果证实了祖国医学中关于人参治疗脉大无伦的正确性, 同时也为寻找高效低

毒的抗心律失常新药提供科学依据。人参皂甙-Re 作为抗心律失常剂已申请日本专利,正进入实质审查阶段。这一研究成果受到国内外的高度评价。

STUDIES ON CHEMICAL CONSTITUENTS OF PANAX GINSENG AND RELATIONSHIP BETWEEN THE STRUCTURES OF GINSENOSIDES AND THEIR ANTICANCER ANTIARRHYTHMIC ACTIVITIES

Chen Yingjie Wang Hongyan Xu Suixu Zhang Shaolin Zhang Baofeng

(Divisions of Phytochemistry, Pharmacology and Physiological Anatomy,
Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015)

Key words Ginsenoids, Anticancer activity, Antiarrhythmic Activity

· 信息 ·

朱清时院士获 1995 年“汤普逊纪念奖”

《光谱化学学报》(《Spectrochimica Acta》)是具有 50 年历史的国际分子光谱学的核心杂志之一。从 1986 年起该杂志设立“汤普逊纪念奖”,以纪念著名科学家、曾任该杂志主编的汤普逊爵士。该杂志的编委会是汤普逊奖的评委会,它包括世界各国光谱学领域的许多有代表性的专家,其中中国的专家是国家自然科学基金委员会主任张存浩院士。每年 1 月,由编委(评委)们从去年在该杂志发表的论文中提名 12 篇左右的论文作为候选论文,然后由全体编委(评委)通信投票,选出其中 1 篇作为该年在该杂志上发表的对分子光谱学的发展作出最重大贡献的论文,授以汤普逊纪念奖。由于它是分子光谱学领域中唯一的对作者年龄不加限制的奖励(此外还有一项专门授予 35 岁以下的青年光谱学家的奖),因而目前在国际分子光谱学领域享有很高的声誉。

今年获奖的中国科学技术大学朱清时教授,是第一个非英非美国家的获奖者。他的两篇研究选键化学的基础——分子局域模振动的论文:“ SiH_4 $\nu=6$ 和 $\nu=7$ 泛频的高分辨光谱研究”和“ H_2Se $\nu_1+\nu_2$ 和 $\nu_2+\nu_3$ 振动谱带的高分辨光谱研究”被《光谱化学学报》的编委会选出,作为 1994 年在此杂志上发表的代表着光谱学的特别重要的进展的论文,获得了 1995 年的“汤普逊纪念奖”。这两篇论文都是作者在承担国家自然科学基金“八五”重大项目“量子化学和非平衡态统计”的子项目研究工作中产生的成果。

颁奖仪式于 1995 年 7 月 13 日上午在北京举行。《光谱化学学报》主编、美国麻省理工学院教授斯坦菲尔德主持授奖(照片见封 3)。