

## · 天然药物进展 ·

## 双没食子酸及其衍生物对逆转录酶与DNA聚合酶的分化抑制

李匡明译 洪永福校 张紫洞审

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的,逆转录酶抑制剂中断了HIV的复制循环,使子代病毒生成停止。因此它在艾滋病的化学治疗中起着重要作用。事实上,体内、体外已发现了各种逆转录酶抑制剂,如苏拉明(Suramin)、HPA23、AZT及许多2',3'-一二去氧核苷。其中2',3'-一二去氧核苷需通过宿主细胞激酶系统磷酸化而成为活性三磷酸盐形式对逆转录酶有抑制作用。

我们已寻找了具有逆转录酶抑制活性的天然物质,发现某些提取物及类黄酮对鼠类白血病病毒(MLV)和HIV逆转录酶具有强的抑制作用。通过对各类天然化合物的广泛研究发现,双没食子酸(鞣酸,没食子酸5,6-二羟基-3-羧苯酯)也是一种较强的HIV逆转录酶抑制剂。此外试验双没食子酸几种衍生物的构效关系发现,间一双没食子酸甲氧基乙氧基乙酯及间一双没食子酸甲氧基乙氧基乙氧基乙酯也都显示很强的抑制逆转录酶作用,双没食子酸在低浓度( $<0.5 \mu\text{g/ml}$ )时对逆转录酶有抑制而对被病毒感染的宿主细胞无毒性,使之可能成为一有效的抗病毒药。

## 实验结果与讨论

1. 双没食子酸对MLV和HIV逆转录酶的作用——本实验所用的双没食子酸系从五倍子鞣质中提取得到。用 $(rA)_n \cdot (dT)_{12-18}$ 作为模板引物,在双没食子酸浓度为 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 时,抑制MLV及HIV逆转录酶活性大于70%;且抑制强度随剂量增加,浓度为 $1 \mu\text{g/ml}$ 时,两种酶的活性几乎完全被抑

制。 $K_i$ 值0.58,此值与黄芩素、槲皮素等相似。另一方面没食子酸在浓度达 $10 \mu\text{g/ml}$ 时,对二种酶的活性无抑制作用。

2. 抑制方式的分析及动力学常数的测定——通过改变HIV逆转录酶模板引物及三磷酸底物的浓度对抑制作用进行动力学分析,发现双没食子酸的抑制活性与模板引物有部分竞争作用,二者在酶上有同一结合部位,但双没食子酸与三磷酸底物dTTP无竞争作用。

3. 双没食子酸衍生物对逆转录酶的作用——通过对5个双没食子酸衍生物及2个没食子酸衍生物的研究发现,没食子酸及其羧基衍生物对酶无抑制作用。双没食子酸甲氧基乙氧基乙酯、双没食子酸甲氧基乙氧基乙氧基乙酯有较强的抑制酶活性的作用。而将双没食子酸苯环上的羟基与此二取代基结合后无抑制活性,显示酚羟基在抑制活性方面起重要作用。

4. 双没食子酸对不同的DNA聚合酶的作用——双没食子酸对试验的几种聚合酶都有不同程度的抑制作用,除了逆转录酶外,DNA聚合酶 $\alpha$ 对此酸十分敏感( $1 \mu\text{g/ml}$ 抑制活性大于90%), $K_i$ 值0.83。此化合物对DNA聚合酶 $\beta$ 有中等程度的抑制, $K_i$ 值0.39;而DNA聚合酶 $\gamma$ 、末端去氧核苷酸转移酶和DNA聚合酶I在双没食子酸浓度大于 $1 \mu\text{g/ml}$ 时并不敏感。总之,双没食子酸在低浓度抑制逆转录酶的相对专一性,显示本化合物对受还原病毒感染的宿主细胞在低浓度无毒害。尚要深入研究观察此化合物对

HIV感染的培养细胞的作用并确定双脱食子酸成为抗逆转录病毒药物的可能用途。

[ Journal of Natural Products 《天然产物杂志》, 53 (5): 1234~1240, 1990(英文) ]

## 金匮肾气丸及其加味对中老年人甲襞微循环及载脂蛋白的影响

科 曹国英 徐樟永 董晓敏 赵燕  
杭州疗养院 药械科 宫曙光 张尊祥 戴新民  
老年病科 李爱平 程吟梅

我们于1989年10~12月应用金匮肾气丸及其加味对60例老年人甲襞微循环及载脂蛋白的影响进行临床观察, 报告如下。

### 材料与方

(一) 观察对象 共60例, 均为离退休干部; 其中男性35例, 女性25例; 年龄52~74岁, 平均为62.3岁。既往罹患高血压病8例, 冠心病13例, 糖尿病2例, 慢性呼吸道疾病6例, 余健康。随机分为I方(20例)及II方(40例)两组。

### (二) 药物组方、剂量与疗程

I方: 地黄5.0、何首乌5.0、山药3.0、牡丹皮2.0、茯苓2.0、泽泻2.0、桂枝2.0、附子1.0甘草2.0。

II方: I方加续断3.0、仙灵脾3.0二味。

以上为一日量, 浓缩成浸膏状, 分二次口服, 疗程为60天。

### (三) 观察项目

1. 甲襞微循环测定: 仪器系徐州医用光学仪器厂生产的WX-753B型微循环检测仪。以甲襞微循环加权积分法<sup>(1)</sup>评定, 积分越高, 微循环状态越差。

2. 载脂蛋白(APO<sub>A-1</sub>, APO<sub>B-100</sub>)及高密度脂蛋白胆固醇测定: 采用上海中医学院研制的抗血清试剂盒, 以火箭电泳法进行检测。

### 结果分析

#### (一) 服用前后甲襞微循环变化情况

表1 I方组服用前后加权积分变化比较 ( $\bar{X} \pm SD$ )

	加 权 积 分		显 著 性 检 验	
	服 前	服 后	t	P
形 态	0.90±0.39	0.78±0.31	3.083	<0.01
流 态	1.42±0.95	0.76±0.79	2.875	<0.01
袢周状态	0.60±0.54	0.57±0.54	0.028	>0.05
总 积 分	2.96±1.36	2.11±1.21	3.115	<0.01

n = 20

表1结论: 形态、流态及总积分、三项指标、服药后与服药前比较相差非常显著 ( $p < 0.01$ ), 提示服用I方后微循环较前改善。

下表2结论: 形态及总积分服药后与服药前比较相差非常显著 ( $p < 0.01$ ), 袢周状态相差显著 ( $p < 0.05$ ) 提示服用II方后

微循环较前改善。

I方与II方服用后变化值经两两均数比较结果为:

形态 I方与II方比较, 相差非常显著 ( $P < 0.01$ ), II方积分减低明显, 提示优于I方。