

金丝桃素类成分的应用与展望

丁建强, 郑予萨, 胡倩, 高燕霞(武警河南总队医院, 河南 郑州 450052)

摘要:综述金丝桃素在抗抑郁、抗病毒、对癌症的光化学治疗、免疫等方面的最新研究成果, 为新药的开发、应用提供参考。

关键词 贯叶连翘; 金丝桃素类; 抗抑郁; 抗 HIV 病毒

中图分类号: R931.71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-0111(2004)02-0104-02

贯叶连翘主要有效成分为金丝桃素类成分, 它们具有明显的抗抑郁作用, 与标准抗抑郁药物(三环类)相比, 疗效相同而副作用小。近年来有研究表明金丝桃素类成分有显著的抗病毒作用, 尤其对于人体免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)有明显的抑制作用。我国有着丰富的金丝桃属植物资源, 利用这些资源优势对其有效成分及活性进行系统的研究, 为新药的开发、应用以及一些疑难症的治疗提供坚实的科学依据。为进一步开发具有我国特有优势的中药新药产生极大的推动作用。

1 目前应用状况

1.1 抗抑郁作用 贯叶连翘(*Hypericum perforatum* L)是金丝桃科(*Hypericaceae*)金丝桃属(*Hypericum*)植物, 主要有效成分为金丝桃素类成分, 包括金丝桃素(hypericin)及其衍生物伪金丝桃素(pseudohypericin)等萘啉二蒽酮(naphthodianthrones)类化合物^[1]。贯叶连翘在欧洲长期被应用作治疗皮肤表面创伤和抗抑郁药物^[2]。特别是 20 世纪 80 年代以来, 随着对其抗抑郁作用认识的不断深入, 贯叶连翘及金丝桃素类成分已越来越成为国外医药工作者研究的热点^[3,4]。其中最有说服力的是 Linde^[5]等 1996 年的研究结果: 在治疗轻度和中度抑郁症患者时, 含有金丝桃素类成分的贯叶连翘提取物治疗效果明显优于安慰剂, 与标准抗抑郁药物(三环类)相比, 疗效相同而副作用小。Volkers^[6]等从 26 组共计 1 700 名抑郁症患者有对照的临床治疗中发现, 相当于 0.3% 总金丝桃素作为治疗制剂与现代合成抗抑郁药疗效相等, 而仅有 3% 的患者存在相对无害的副反应, 这个比例大大低于现代三环类抗抑郁药。

对于金丝桃素类成分抗抑郁作用的机理目前还不十分清楚: 一般认为是通过抑制去甲肾上腺素(noradrenaline)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine)和多巴胺(dopamine)再吸收以及抑制单胺氧化酶

(monoamine oxidase, MAO)等途径来实现其作用的^[7,8]。金丝桃素可通过血脑屏障, 有实验证实该类成分对人的脑电图有明显的影晌^[9,10], Bufferweck 和 Thiele 两个研究小组分别证实了金丝桃素类成分的神经激素样作用和神经免疫样作用^[11,12]。

1.2 抗病毒和抗肿瘤作用 大量研究表明金丝桃素类成分有显著的抗病毒的作用^[13,15], 特别是近年来其对于人体免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)明显的抑制作用^[16,17]以及抗肿瘤活性^[18,19]更得到了学者们广泛的关注。例如美国国家癌症研究院每年随机选择 4 500 种植物进行 HIV 离体实验, 这项研究筛选出了若干种效果显著的化合物, 包括萘啉二蒽酮三聚物(金丝桃素和加金丝桃素)^[20]。而机理研究表明, 金丝桃素可抑制从 HIV 感染细胞中分离的整合酶, 进而影响病毒的整合作用^[21]。金丝桃素可直接引起癌细胞程序性死亡, 这种抗癌活性可能与其抑制线粒体琥珀酸氧化酶的作用有关^[22]。进一步的研究证实金丝桃素类成分这些作用的产生与光和氧的参与有关^[23], 光照条件下, 金丝桃素吸收光子, 然后激发单线态氧, 释放能量。产生的单线态氧进而破坏细胞膜, 干扰蛋白质和核酸, 这一反应机制的必要条件是光照、氧、光敏色素。这称为金丝桃素的光动(photodynamic)活性^[24]。由此看来, 金丝桃素类成分是一类极具开发应用价值的天然活性成分。

自发现艾滋病至今已十多年, 研制抗 HIV 药物已有数百种之多, 但迄今为止正式经 FDA 批准, 并为全球认为可临床应用的仅有 3 种, 即叠氮胸苷(AZT), 双脱氧次黄苷(ddI)和双脱氧胞苷(ddC), 并都存在严重的毒副作用, 难以推广使用。随着艾滋病在全世界范围内的迅速蔓延, 目前多种型别的 HIV 已传入我国, 因此从天然药物尤其是从我国传统中医药宝库中, 挖掘研究抗艾滋病药物已成为当务之急。

2 金丝桃属植物的分布状况

金丝桃属植物全世界约有 400 种, 国产金丝桃

属植物共有 50 余种及其变种,大部分未作化学研究。已进行过化学成分研究的国产种类和国外同种植物中,仅发现 30 余种化学成分,约占本属植物成分的 1/3。因而有较高的研究价值,可望发现新化合物及新成分分布。

中国金丝桃 (*Hypericum chinense*) 原产我国,为我国特有种植物,现亚洲和欧洲一些地区也有栽植。金丝桃在全国许多地方均有分布。民间应用历史悠久,主要用于清热解毒、祛风除湿等。对于金丝桃国内外研究较少,其化学成分和药理作用都不是很清楚,但对同属其他种植物研究发现,金丝桃素类成分广泛分布于本属植物中。

3 应用展望

鉴于金丝桃素类成分多方面的活性特别是其在抗抑郁及抗 HIV 方面的显著作用,使国外学者对其研究形成热点。我国有着丰富的金丝桃属植物资源,一些特有种更是资源宝库中的奇葩。因此利用这些资源优势对其有效成分及活性进行系统的研究,都为新药的开发、应用以及一些疑难症的治疗将提供坚实的科学依据。然而,目前国内对于这些方面的研究还远远不够。

因此对国内分布的金丝桃属植物特别是中国特有种植物如中国金丝桃等进行化学成分和活性研究,通过对其主要化学成分的组成、含量和活性的深入研究,必将为进一步开发利用金丝桃属植物提供广阔的前景。

参考文献:

- [1] 蒋尊成. 贯叶连翘研究进展[J]. 中成药, 1999, 21(6):328.
- [2] Lenard J, Rabson A, Vanderoef R. Photodynamic inactivation of infectivity of human immunodeficiency virus and enveloped viruses using hypericin and rose bengal: Inhibition of fusion and syncytia formation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90:158.
- [3] David Wheatley. *Hypericum* extract: Potential in the Treatment of Depression[J]. CNS Drugs, 1998, 9(6):431.
- [4] Vitiello B. *Hypericum perforatum* extracts as potential antidepressants[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1999, 51(5):513.
- [5] Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, et al. St John's Wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. BMJ, 1996, 313(7052):253.
- [6] Volker S, Hansel R, Varro E. Rational phytotherapy[M]. Weed; Jean Houston/Published, 1998, 50.
- [7] Calapai, G. Crupi, A, Firenzuoli, F, et al. Effects of *Hypericum perforatum* on levels of 5-Hydroxytryptamine, Noradrenaline and Dopamine in the Cortex, Diencephalon and Brainstem of the rat[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1999, 52(6):723.
- [8] Nathan, P. The experimental and clinical pharmacology of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) [J]. Molecular Psychiatry, 1999, 4(4):333.
- [9] Schellenberg R, Sauer S, Dimpfel W. Pharmacodynamic effects of two different hypericum extracts in healthy volunteers measured by quantitative EEG[J]. Pharmacopsychiatry, 1998, 31(suppl. 1):44.
- [10] Schulz H, Jobert M. Effects of hypericum extract on the sleep EEG in older volunteers[J]. Journal Geriatr Psychiatry Neurol, 1994, 7(suppl. 1):s39.
- [11] Butterweck V, Wall A, Lieflander - Wulf U. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity[J]. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(suppl. 2):117.
- [12] Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by hypericum extract[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1993, 7(suppl. 1):602.
- [13] Lavie G, Linde, K, Ramirez G. Hypericin as an inactivator of infectious viruses in blood components[J]. Transfusion, 1995, 35(5):392.
- [14] Cohen PA, Hudson JB, Towers GH. Antiviral activities of anthraquinones, bianthrone and hypericin derivatives from lichens[J]. Experientia, 1996, 52(2):180.
- [15] Moraleda G, Wu TT, Jilbert AR, et al. Inhibition of duck hepatitis B virus replication by hypericin[J]. Antiviral res, 1993, 20(3):235.
- [16] Vileitnick AJ, De Bruyne T, Apers S, et al. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection[J]. Planta Med. 1998, 64(2):97.
- [17] Dwyer JT, Salvato - Schille AM, Coulston A, et al. The use of unconventional remedies among HIV-positive men living in California[J]. J Assoc Nurses AIDS Care, 1995, 6(1):17.
- [18] Vanderwerf QM, Saxton RE, Chang A, et al. Hypericin: a new laser phototargeting agent for human cancer cells[J]. Laryngoscope, 1996, 106(4):479.
- [19] Hadjur C, Richard MJ, Parat MO, et al. Photodynamic effects of hypericin on lipid peroxidation and antioxidant status in melanoma cells[J]. Photochem Photobiol, 1996, 64(2):375.
- [20] Martens A, De Moor A, Waelkens E, et al. In vitro and In vivo Evaluation of Hypericin for Photodynamic Therapy of Equine Sarcomas[J]. The Veterinary J, 2000, 159(1):77.
- [21] Liu CD, Kwau D, Saxton RE, et al. Hypericin and Photodynamic Therapy Decreases Human Pancreatic Cancer in vitro and in vivo [J]. Journal of Surgical Research, 2000, 93(1):137.
- [22] Weller M, Trepel M, Grimm C, et al. Hypericin-induced apoptosis of human malignant glioma cells is light-dependent, independent of bcl-2 expression, and does not require wildtype P53 [J]. Neuro Res, 1997, 19(5):459.
- [23] Fehr MJ, Carpenter SL, Wannemuehler Y, et al. Roles of oxygen and photoinduced acidification in the light-dependent antiviral activity of hypericin A [J]. Biochemistry, 1995, 34(48):15845.
- [24] Hudson JB, Harris L, Towers GH. The importance of light in the anti-HIV effect of hypericin. Antiviral Res [J]. 1993, 20(2):173.