

天然抗补体活性物质研究进展

徐小娜, 陈亮宇, 赵心清*

大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116023

摘要: 补体系统的非正常激活可引起人体的多种疾病, 包括类风湿性关节炎和老年性痴呆等, 但目前还没有较好的抗补体制剂。化学合成的抗补体制剂成本高、选择性差、并能产生多种副作用, 天然产物来源的抗补体活性成分引起了国内外学者的普遍关注。迄今为止, 已经从动植物及微生物中分离出多种具有抗补体活性的物质, 包括多糖、黄酮、甾体、皂苷、萜类、生物碱等。本文对近年来天然产物中具有抗补体活性的成分进行了综述, 由于微生物易于培养及基因工程改良, 而且产品质量容易控制, 来自微生物的抗补体活性物质值得关注。

关键词: 抗补体活性; 天然产物; 补体抑制剂; 多糖; 皂苷; 萜类

中图分类号: Q946.8

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.02.031

Review on the Research and Development of Anti-complementary Agents from Natural Products

XU Xiao-na, CHEN Liang-yu, ZHAO Xin-qing*

School of life Science and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian 116023, China

Abstract: The improper activation of complement system may lead to a variety of diseases, such as rheumatoid arthritis and Alzheimer's disease. Anti-complementary agents prepared by chemical synthesis have the limitations such as high cost, low selectivity and unwanted side effects. Therefore, natural products as anti-complementary agents have received worldwide attention. Up to now, a number of anti-complementary natural products have been isolated from animals, plants and microorganisms, which include polysaccharides, flavones, terpenes, steroids, saponins and alkaloids. In this review, the anti-complementary constituents newly discovered during the recent years were summarized. The prospect on the development of anti-complementary agents derived from natural products, especially from microorganisms, were also discussed. Due to the ease of cultivation and genetic manipulation, as well as convenience in quality control, anti-complementary compounds from microorganisms deserve more attention.

Key words: anti-complementary activity; natural product; anti-complementary agent; polysaccharide; saponin; terpene

补体 (Complement) 是存在于正常人和动物血清与组织液中的一组经活化后具有酶活性的蛋白质, 可辅助和补充特异性抗体, 介导免疫溶菌、溶血作用, 故称为补体^[1]。补体激活途径主要有三条: 经典途径 (Classical pathway)、旁路途径 (Alternative pathway) 和凝集素 (MBL) 途径 (Terminal pathway)。一般抗补体物质活性检测一般用经典途径和旁路途径的抗补体活性达到 50% 的抑制浓度 (CH_{50} 和 AP_{50}) 来检测, 通常用肝素作为阳性对照。然而, 补体异常活化会引起许多疾病如风湿性关节炎、老年

痴呆症等^[1-3], 此外, 补体过度激活也会对一些组织造成实质性的损伤, 如血管^[4]、肾脏^[5]、关节^[6] 和红细胞^[7] 等。因此, 具有抗补体活性药物的研发引起了人们广泛的关注。

化学合成的抗补体抑制剂具有成本高、选择性差、长期使用会降低人体防御机能, 并能产生多种副作用等缺点, 而天然产物来源的抗补体活性成分开发成本低, 并可以直接在体内被消化吸收^[3,8]。因此, 天然产物来源的抗补体活性物质引起了国内外学者的普遍关注^[3]。近年来, 天然产物来源的抗补体活性物质不断被发现, 显示出了较好的抗补体活性应用前景。本文对近年来天然产物来源的抗补体成分进行了综述, 并对抗补体活性天然产物的应用前景进行了展望。

收稿日期: 2014-06-03 接受日期: 2014-08-05

基金项目: 中国科学院热带海洋生物资源与生态重点实验室开放课题基金 (LMB111002)

* 通讯作者 Tel: 86-411-84706308; E-mail: xqzhao@dlut.edu.cn

1 抗补体化合物

自然界广泛存在着具有抗补体活性的物质。迄今为止,已经报道从众多动植物及微生物代谢产物中分离出黄酮、多糖、甾体和萜类等具有抗补体激活作用的成分。

1.1 多糖类化合物

多糖类化合物在抗肿瘤、抗炎、抗病毒等方面发挥着重要的生物活性作用。抗补体活性作为多糖研

究领域的一大热点课题,其中,糖基化蛋白和多聚糖化合物研究占大多数^[9-11]。从天然产物中分离得到的具有抗补体活性的多糖成分主要包括硫酸化多糖、酸性多糖和中性多糖,其中具有抗补体活性的大多是酸性多糖。但其它类型的多糖也具有抗补体活性,如水溶性多糖 APS-W1、薏苡仁精多糖和新型杂多糖 RBPS2a^[12-14]。表 1 是近年来具有抗补体活性多糖的研究概况。

表 1 一些活性多糖的来源和抗补体活性

Table 1 Sources and anti-complementary activities of some active polysaccharides

多糖 Polysaccharide	来源 Source	分子量 Molecular Weight	抗补体活性 Anti-complementary activity	文献 Ref.
杜仲多糖 (PsEULI ₃)	杜仲 <i>Eucommia ulmoides</i>	-	CH ₅₀ 和 AP ₅₀ 分别为 0.21 mg/mL 和 0.5 mg/mL	[15]
苍术、葶苈子粗多糖	苍术、葶苈子 <i>Atractylodes lancea</i> , <i>Lepidium apetalum</i> Willd	-	多糖浓度在接近 0.08mg/mL 时,其最大溶血抑制率超过相应浓度肝素的溶血抑制	[16]
半枝莲多糖	半枝莲 <i>Portulaca grandiflora hook</i>	-	CH ₅₀ 为 1.2 ± 0.1 mg/mL 时,AP ₅₀ 为 4.9 ± 0.2 mg/mL	[17]
野木瓜多糖 CCP ₁	野木瓜 <i>Chaenomeles cathayensis</i>	2.879 × 10 ⁶	CH ₅₀ 为 0.50 mg/mL	[18]
柴胡总多糖	小叶黑柴胡 <i>Bupleurum smithii</i>	-	经典途径抗补体活性为 52.59 ± 4.20 %	[19]
多糖 D3-S1	柴胡 <i>Bupleurum smithii</i>	2.0 × 10 ⁶	CH ₅₀ 和 AP ₅₀ 分别为 0.34 ± 0.02 mg/mL 和 0.081 ± 0.003 mg/mL	[20]
金丝小枣多糖	金丝小枣 <i>Zizyphus Jujuba</i> cv. <i>Jinsixiaozao</i> .	-	金丝小枣多糖浓度分别为 25,125 μg/mL 时,其抗补体活性分别为 22 % 和 72 %	[21]

1.2 黄酮类化合物

大量研究发现黄酮类化合物具有广泛的药理活性,其抗补体活性研究也是近年来的药物研发热点之一。从女贞 (*Ligustrum vulgare*)、宽叶菲利 (*Phillyrea latifolia*) 和野马追 (*Eupatorium lindleyanum* DC) 中分离得到具有抗补体活性的黄酮类化合物,其中从野马追中分离得到的棕矢车菊素抗补体活性最强,其经典途径中 50% 溶血所需棕矢车菊素的浓度 (CP₅₀) 为 112 μM^[22,23]。

从木姜梗稻 (*Litsea japonica*) 叶的提取物中分离得到具有抗补体活性的黄酮类化合物,分别是化合物 **1** (afzelin)、**2** (quercitrin)、**3** (tiliroside) (图 1)^[24]。其中化合物 **3** 的 CP₅₀ 浓度为 101 μM。

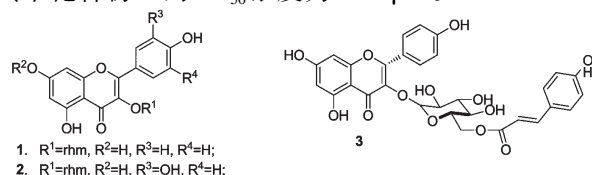


图 1 木姜梗稻中黄酮类化合物的结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids in *Litsea japonica*

豆科槐属植物苦参 (*Sophora flavescens*) 的乙酸乙酯相提取分离得到两个黄酮类化合物,分别为 7,4'-二羟基黄酮 (**4**) 和降脱水淫羊藿素 (**5**),化合物 **4** 对补体系统的经典途径和旁路途径有抑制作用,其 CH₅₀ 和 AP₅₀ 分别为 470 ± 80 μM 和 1770 ± 197 μM,而化合物 **5** 对补体系统的经典途径有抑制作用,CH₅₀ 为 950 ± 81 μM^[22]。从广藿香中分离得到化合物 **5**,4'-二羟基-3,7,3'-三甲氧基黄酮对经典和旁路途径的补体激活均有抑制作用,其 CH₅₀ 为 210 ~ 3140 μM,AP₅₀ 为 1130 ~ 1420 μM^[25]。

1.3 甾体类化合物

甾体类化合物是广泛存在于自然界中的一类天然化学成分,甾体具有很多种分类,但其共同结构特点是都含有环戊烷骈多氢菲的甾体母核。从升麻 (*Cimicifuga foetida*) 中分离得到作用于经典途径的抗补体活性的 3 个化合物,发现化合物 **6** 抗补体活性最强,其经典途径中 50% 溶血样品所需的最小浓度 (IC₅₀) 为 28.6 μM^[26] (图 2)。

南瓜 (*Cucurbita Moschata*) 的氯仿和乙酸乙酯萃

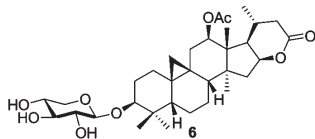


图2 升麻中甾体类化合物的结构

Fig. 2 Chemical structure of steroids in *Cimicifuga foetida*

取物中分离得到3个植物甾醇类化合物,在经典途径的抗补体系统中均表现出显著的抗补体活性,这三个化合物的总的 IC_{50} 为 0.74 mg/mL [27]。

从五味子 (*Schizandra chinensis*) 果实中分离得到化合物 citrostadienol (7), 在经典途径的抗补体系统中具有显著的抗补体活性, 其 IC_{50} 为 $0.046 \mu\text{M}$ [28] (图3)。

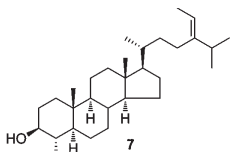


图3 化合物 citrostadienol 的结构

Fig. 3 Chemical structure of citrostadienol

1.4 皂苷类化合物

皂苷主要分布于陆生高等植物中,也有少量存在于海洋生物中。从中药人参总皂苷中分离到12个化合物8~19(图4),通过经典途径抗补体实验发现,化合物9、16、17和19有较好的抗补体活性,其 CH_{50} 分别为200、156、138和74 μM 。进一步对化合物9、12、19进行靶点作用的研究,结果表明,化合物9作用靶点是C1、C2、C4、C5,而化合物12和19的作用靶点是C1、C2、C3、C4和C5,这一结果揭示了抗补体系统的作用机理,为下一步天然来源的补体抑制剂的研究与开发提供了理论依据[29]。

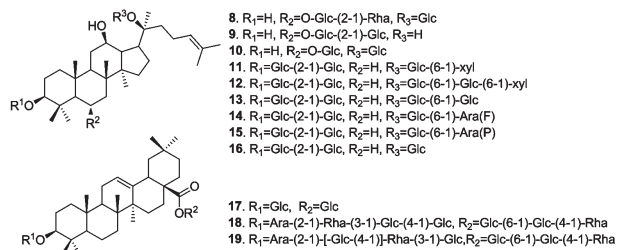


图4 人参中皂苷类化合物的结构

Fig. 4 Chemical structures of saponins in the ginseng

1.5 萜类化合物

萜类化合物是由异戊二烯或异戊烷以不同方式连接而成的一类天然化合物,萜类化合物是挥发油

的主要成分。从酸枣 (*Zizyphus jujuba*) 果实中分离得到3个具有抗补体活性的三萜类化合物,其中 IC_{50} 分别为101.4、143.9和163.4 μM [30]。

从单叶升麻 (*Beesia calthaeifolia*) 中分离得到5个化合物20~24,其中化合物20~22为新型环阿屯烷型四环三萜化合物,化合物23~24为已知化合物,通过经典途径的抗补体实验发现化合物23具有较强的抑制活性,其 IC_{50} 为136.7 μM ,而阳性对照迷迭香酸的 IC_{50} 为181.8 μM 。化合物20和21结构中-OH键在C-12、C-18和C-15位对于经典途径的抗补体活性有影响[31] (图5)。

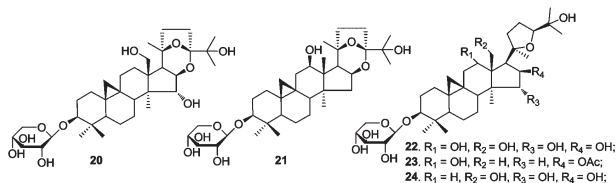


图5 单叶升麻中萜类化合物的结构

Fig. 5 Chemical structures of terpene in *Beesia calthaeifolia*

1.6 酶、肽类化合物

已报道的具有抗补体活性的酶、肽类化合物大多来源于蛇毒提取物。研究发现烙铁头蛇 (*Trimeresurus mucrosquamatus*) 蛇毒的蛋白组分具有抗补体活性[32]。从该蛇毒中分离得到的一种金属蛋白酶TMAC-1,能够抑制补体经典途径和替代途径的溶血,其 CH_{50} 和 AP_{50} 分别为0.4 mg/L和29 mg/L [33]。从中华眼镜蛇蛇毒中分离得到的抗补体蛋白 atrase B,在体外能明显抑制补体激活,引起的血小板膜P-选择素和 GPIIb/IIIa 的表达[34]。对眼镜蛇毒因子 (cobra venom factor, CVF) 抑制补体对创伤大鼠深静脉血栓研究发现, CVF 对创伤后大鼠体内补体进行抑制,能够改善大鼠创伤后血凝状态,降低创伤后深静脉血栓的发生率[35]。从原矛头蝮蛇蛇毒中分离得到一个酸性纤溶酶 PMSP-A,当浓度为0.075 mg/mL时,其补体经典途径溶血抑制率为55.59% [36]。

牡蛎的牡蛎糖原 (oyster glycogen, OG) 中分离得到的牡蛎糖原组分 OG11 具有较强的抗补体活性,当浓度为5.0 mg/mL时补体抑制率可达到77.38% [37]。

肽类化合物广泛存在于天然产物中,特别是海洋微生物次生代谢产物中含有大量具有生物活性的肽类化合物。从链霉菌属菌种 *Streptomyces lavendulae* SANK 60477 的菌丝体和 *Streptomyces* sp. MA7234

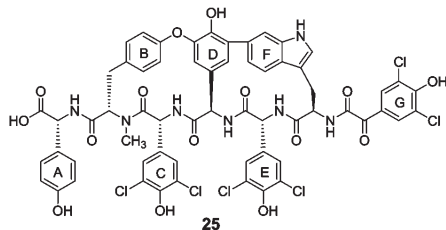


图6 化合物 complestatin 的结构

Fig. 6 Chemical structure of complestatin

的发酵液中分离得到具有抗补体活性的化合物 complestatin (25), 其 CH_{50} 和 AP_{50} 分别为 $0.3 \mu M$ 和 $0.53 \mu M$ 。该化合物可以通过阻断过敏毒素产生的抗原 (C3a 和 C5a) 来抑制全身过敏性休克^[38,39] (图

表2 其它抗补体化合物的来源和抗补体活性

Table 2 The anti-complementary activities of other anti-complement compounds

化合物 Compound	来源 Source	抗补体活性 Anti-complementary activity	文献 Ref.
5个8-O-4'型木质素化合物	杜仲 <i>Eucommia ulmoides</i>	其中耳草素 D 抗补体活性最强, IC_{50} 达到 $65 \pm 31 \mu M$	[43]
1-Isomangostanin 和 Garcinone E	莽吉柿 <i>Garcinia mangostana</i>	IC_{50} 分别为 32.4 ± 9.3 和 $11.8 \pm 11.7 \mu M$	[44]
Oryzafuran	黑米 <i>Oryza sativa</i>	显著的抗补体活性 (IC_{50} 为 $399 \mu M$)	[45]
1-O-Methyl-2,3,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucopyranos	香椿 <i>Toona sinensis</i>	能促进人体神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的生长, 对补体损伤神经细胞有保护作用	[46]
(3S)-Falcarinol, (3S,8S)-falcarindiol, (3S)-diynene	黄漆木 <i>Dendropanax morbifera</i>	IC_{50} 分别为 87.3 、 15.2 和 $39.8 \mu M$	[47]
雷公藤内酯醇	雷公藤 <i>Tripterygium hook. f.</i>	对补体 C1q 和 C3 的表达有抑制作用	[48]
咖啡酸乙烯酯和咖啡酸	蓝萼香茶菜 <i>Rabdosia japonica</i> var. <i>glaucoalyx</i>	咖啡酸的抗补体活性最强, 其 CH_{50} 为 $230 \mu M$	[49]
Phellinusfurans A 和 B	桑黄 <i>Phellinus linteus</i>	IC_{50} 分别为 33.6 和 $33.7 \mu M$	[50]

2 展望

来自植物、动物和微生物的天然产物中广泛存在着抗补体活性成分。相比植物资源的生长周期长、产量低、质量控制困难等限制, 微生物具有其独特的优势, 如生长繁殖快、易培养、生长过程可控、产量高、适合工业化生产, 同时微生物的次生代谢产物种类繁多。此外, 微生物容易进行遗传操作, 可以利用组合生物合成等方法获得大量的类似物, 更容易进行结构和药效的研究以及改善活性。因此, 开发微生物来源的抗补体活性物质对于保护有限的植物资源和物种多样性具有重要的意义, 同时在大量生产方面具有巨大的应用开发前景。

目前对于天然产物来源的抗补体活性物质的研

究仍然处于初级阶段, 还有许多问题尚待解决, 如许多天然产物中分离得到的具有抗补体活性成分结构不明确、作用靶点和毒副作用未知等。当前临床上对新型补体抑制剂的需求日益迫切, 因此需要加强对天然产物中抗补体活性成分的基础研究, 尤其是对微生物来源的抗补体活性成分的开发。

1.7 其它类化合物

除了以上重点介绍的几类, 还有很多特殊结构的化合物, 如木质素类、酚类、脂类、酸类等。下表是其他类化合物的研究概况 (表 2)。

参考文献

- 1 Min B, et al. Anti-complement activity of constituents from the stem-bark of *Juglans mandshurica*. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26: 1042-1044.
- 2 Gomes GI, et al. The functional state of the complement system in leprosy. *Am J Trop Med Hyg*, 2008, 78: 605-610.
- 3 Xu H (徐晗), et al. Anti-complementary agents from natural products. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2007, 5: 322-332.

- 4 Alper CA, Balavitch D. Cobra venom factor: evidence for its being altered cobra C3 (the third component of complement). *Science*, 1976, 191: 1275-1276.
- 5 Cooper NR. Formation and function of a complex of the C3 proactivator with a protein from cobra venom. *J Exp Med*, 1973, 137: 451-460.
- 6 Holden C. Flurry over venom. *Science*, 1980, 207: 161.
- 7 Caldwell JR. Venoms, copper, and zinc in the treatment of arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*, 1999, 25: 919-928.
- 8 Xie YP (谢予朋), et al. Advance research on the inhibition of active components of Chinese herbs to complement system. *Chin Med Her* (中国医药导报), 2013, 10(33): 28-33.
- 9 Lee SM, et al. Anti-complementary activity of protostane-type triterpenes from *Alismatis rhizoma*. *Arch Pharm Res*, 2003, 26: 463-465.
- 10 Park B, et al. Isolation and anticomplement activity of compounds from *Dendropanax morbifera*. *J Ethnopharmacol*, 2004, 90: 403-408.
- 11 Pieroni A, et al. Studies on anti-complementary activity of extracts and isolated flavones from *Ligustrum vulgare* and *Phillyrea latifolia* leaves (Oleaceae). *J Ethnopharmacol*, 2000, 70: 213-217.
- 12 Wang L, et al. Purification and identification of a novel heteropolysaccharide RBPS2a with anti-complementary activity from defatted rice bran. *Food Chem*, 2008, 110: 150-155.
- 13 Fan H, et al. Structure of a homofructosan from *Saussurea costus* and anti-complementary activity of its sulfated derivatives. *Carbohydr Polym*, 2014, 105: 152-160.
- 14 Chen Y (陈燕). Extraction and separation of effective components from *Coix lacryma-jobi* L. kernel. Guiyang: Guiyang Univ (贵州大学), PhD. 2010.
- 15 Zhang XJ (张学俊), et al. Isolation, anti-complement activities, and chemical structures of polysaccharide from *Eucomia ulmoides* Leaves. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2011, 23: 606-611.
- 16 Shen N (沈楠), et al. Research on the anti-complement activity for *Swordlike Atractylodes Rhizoma* and *Pepperweed* seed of polysaccharides in different solvent extraction. *Guide Chia Med* (中国医药指南), 2013, 11: 458-459.
- 17 Wu Y (吴彦), Wu GL (吴甘霖). Studies on anti-complementary activity of the polysaccharide from *Herba Scutellariae Barbatae*. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2009(5): 49-52.
- 18 Wang WP (王文平), et al. Isolation, Purification and anti-complement activity of water-soluble polysaccharides from *Chaenomeles cathayensis*. *Food Sci* (食品科学), 2008, 29: 120-124.
- 19 Guo L (郭立). Effect of *Bupleurum smithii* on complement and rat acute lung injury. Shanghai: Fudan Univ (复旦大学), PhD. 2008.
- 20 Xu H, et al. Isolation and characterization of an anti-complementary polysaccharide D3-S1 from the roots of *Bupleurum smithii*. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7: 175-182.
- 21 Lin JW (李进伟), Ding XL (丁霄霖). Study on biological vitality for *ZiZyphus Jujuba* cv. *Jinsixiaozao* polysaccharides. *J Food Sci Biotechnol* (食品与生物技术学报), 2006, 25: 103-106.
- 22 He CM (何常明), Chen DF (陈道峰). Application of flavonoids in the preparation of anti-complement drugs. CN200910201362. 6, 2011-06-22.
- 23 Wu SQ (吴双庆). Studies on the constituents from *Eupatorium lindleyanum* DC. Suzhou: Suzhou Univ (苏州大学), PhD. 2012.
- 24 Lee SY, et al. Flavonoids from the leaves of *Litsea japonica* and their anti-complement activity. *Phytother Res*, 2005, 19: 273-276.
- 25 Ruan SN (阮姝楠), et al. Anti-complementary constituents of *Pogostemon cablin*. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38: 2129-2135.
- 26 Qiu M, et al. Anticomplement activity of cycloartane glycosides from the rhizome of *Cimicifuga foetida*. *Phytother Res*, 2006, 20: 945-948.
- 27 Yang JO, et al. Isolation of anticomplementary substances from *Cucurbita moschata* Duch. *J Food Sci*, 2002, 67: 1348-1351.
- 28 Lee IS, et al. Anticomplementary activity and complete ¹³C NMR assignment of citrostadienol from *Schizandra chinensis*. *Int J Pharmacogn*, 1997, 35: 358.
- 29 Gao HW (高红伟). The study of anticomplement activity of *Aster ageratoides* and *Panax ginseng*. Suzhou: Suzhou Univ (苏州大学), PhD. 2013.
- 30 Lee S, et al. Anti-complementary activity of triterpenoides from fruits of *Zizyphus jujuba*. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27: 1883-1886.
- 31 Mu L, et al. Cycloartane Triterpenes from *Beesia calthaeifolia* (Maxim.). *Fitoterapia*, 2014, 92: 41-45.
- 32 Cui H (崔昊), Sun QY (孙黔云). Study on biological activity of extracts from *Trimeresurus mucrosquamatus* venom. *J Guiyang Coll Tradit Chin Med* (贵阳中医学院学报), 2008, 30(3): 9-13.
- 33 Yan YP (闫银萍), Sun QY (孙黔云). Purification and characterization of a metalloproteinase with anticomplementary activity from *Trimeresurus mucrosquamatus* venom. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2010, 26: 1220-1225.